



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de la cefotaxima para
el tratamiento de niños con meningitis
bacteriana aguda
asociada a la comunidad**

Reporte N° 116

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Miguel Hernando Díaz Ortega (MD). Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Experto Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Esperanza Peña Torres (EP). Enfermera, MSc. en Administración en Salud, MSc. en Epidemiología Clínica. Experta Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Germán Camacho. Asociación Colombiana de Infectología y Fundación Hospital de la Misericordia. Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia.

Blanca Rodríguez. Asociación Colombiana de Neurología Infantil.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Ornella Moreno por su apoyo para el control de calidad en la extracción de datos y a Guillermo Arturo Rico González por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. Médica, MSc. en Epidemiología Clínica. Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Camacho G, Rodríguez B. Efectividad y seguridad de la cefotaxima para el tratamiento de niños con meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad. Reporte N° 116. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá D.C., Colombia
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2015.

Tabla de contenido

Autores	2
Agradecimientos	2
Revisión por pares	2
Entidad que solicitó la evaluación de tecnología	3
Fuentes de financiación	3
Conflictos de interés	3
Declaración de independencia editorial	3
Derechos de autor	3
Correspondencia	4
Resumen ejecutivo	7
Palabras clave	8
Introducción	9
1. Condición de salud y tecnología de interés	11
1.1. Condición de salud de interés	11
1.2. Tecnología en salud de interés	21
2. Pregunta de evaluación	23
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación	23
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación	23
3. Metodología	25
3.1. Criterios de elegibilidad	26
3.2. Búsqueda de evidencia	27
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios	29
3.4. Evaluación de la calidad de los estudios	29
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	30
3.6. Análisis estadístico	30
3.7. Diferencias entre el protocolo y la evaluación	30
4. Resultados	32
4.1. Búsqueda, tamización y selección de evidencia	32
4.2. Calidad y características de los estudios	32

4.3. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la tecnología de interés	32
5. Discusión.....	36
6. Conclusiones.....	38
Referencias bibliográficas.....	40
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.	42
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.	45
Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.	49
Anexo 4. Listado de estudios incluidos.	50
Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.	51
Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).	52
Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	54
Anexo 8. Meta-análisis de la cefotaxima en monoterapia <i>versus</i> ampicilina más cloranfenicol o gentamicina.	56
Anexo 9. Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis de la cefotaxima en monoterapia <i>versus</i> ampicilina más cloranfenicol o gentamicina.....	57

Resumen ejecutivo

Introducción: la cefotaxima es una opción para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad. Esta evaluación tecnológica se desarrolló en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de la cefotaxima como terapia empírica de primera línea en monoterapia y en combinación con ampicilina o vancomicina, comparada con ceftriaxona, ampicilina más cefepime, ampicilina más cloranfenicol, ampicilina más gentamicina y ceftriaxona más vancomicina, para meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad en niños.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, sin restricciones de idioma y limitada a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años. Las búsquedas en bases de datos fueron hechas en noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad. Se incluyeron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, su calidad fue valorada con la herramienta AMSTAR. Las características de las revisiones fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR. Los meta-análisis se realizaron con el método de Mantel-Haenszel y un modelo de efectos fijos, en el programa RevMan 5.2.

Resultados: se seleccionó una revisión sistemática que incluyó 19 ensayos clínicos (1496 pacientes), cuatro de estos ensayos (266 pacientes) fueron relevantes para la pregunta abordada por la presente evaluación. La cefotaxima como monoterapia comparada con ceftriaxona presentó una mayor positividad del cultivo del líquido cefalorraquídeo, para esta misma comparación, la evidencia sobre la mortalidad fue escasa. La cefotaxima en monoterapia comparada con ampicilina-cloranfenicol no presentó una diferencia estadísticamente significativa sobre la mortalidad y se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la positividad del cultivo de líquido cefalorraquídeo. La cefotaxima en monoterapia no presentó diferencias estadísticamente significativas frente a la combinación de ampicilina más cloranfenicol o gentamicina para los desenlaces mortalidad, sordera y positividad del cultivo de líquido cefalorraquídeo. La cefotaxima en monoterapia comparada con ceftriaxona se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de diarrea, para esta misma comparación, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a otros eventos adversos. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de eventos

adversos (diarrea, neutropenia y rash en piel) de cefotaxima en monoterapia comparada con ampicilina más cloranfenicol o gentamicina.

Conclusiones: el desempeño global de la cefotaxima como monoterapia empírica de primera línea para niños con meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad, muestra que en la mayoría de los desenlaces de efectividad y seguridad los efectos con la cefotaxima son similares frente a sus comparadores. Estas conclusiones se basan en los hallazgos de una revisión sistemática de alta calidad¹.

Palabras clave

Efectividad, seguridad, cefotaxima, meningitis bacteriana asociada a la comunidad, niños.

¹ Para mayor claridad se sugiere consultar las conclusiones en su versión completa, disponibles en el capítulo 6 del presente reporte.

Introducción

La meningitis es la infección de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal (meninges). En sus distintos síndromes se incluyen la meningitis bacteriana aguda, la meningitis viral, la encefalitis, las infecciones locales en forma de abscesos cerebrales y los empiemas subdurales.

La meningitis de origen bacteriano representa la forma más común de infección supurativa del sistema nervioso central y la forma más letal de la enfermedad. Sus principales agentes etiológicos son *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Sus características clínicas principales son fiebre y cefalea intensa, náuseas y vómito, rigidez de la nuca y frecuentemente erupción y petequias, presentándose a menudo delirio y coma. En esta enfermedad, tanto las meninges como la médula espinal son invadidas vía hematógena por microorganismos, produciendo inflamación, que se traduce en alteraciones clínicas, químicas y sanguíneas.

En niños un porcentaje cercano al 25% de los casos tienen un inicio agudo, consolidándose el cuadro en menos de 24 horas. Además de la virulencia del agente patógeno, la edad del paciente tiene gran influencia en la presentación clínica de la enfermedad. En el período neonatal hay alteraciones de los signos vitales, con inestabilidad de la temperatura (hipo o hipertermia). La rigidez de la nuca es un hallazgo poco frecuente en el recién nacido y los cambios en el comportamiento pueden reflejar un compromiso precoz del sistema nervioso central.

La distribución, morbilidad y mortalidad de la meningitis bacteriana está determinada por las condiciones económicas y sociales, por la disponibilidad de vacunas y medicamentos, siendo la población de niños menores de cinco años de edad la más afectada (concentra las dos terceras partes de la incidencia de la enfermedad).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la Meningitis Bacteriana Aguda (MBA) es un problema de salud pública teniendo en cuenta que esta enfermedad es la causante de aproximadamente 241.000 muertes al año en el mundo. La MBA es una causa importante de muerte y discapacidad, especialmente en países de bajos y medianos ingresos. A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de la meningitis y de nuevas técnicas de imagen cerebral, la tasa de letalidad de la MBA se mantiene alrededor del 10-30%, un 20-50% adicional de los casos tienen solamente una recuperación parcial, con discapacidad a largo plazo.

En Colombia para el periodo 2011-2013, el comportamiento de la MBA ha mostrado una disminución, no solo en la frecuencia de los casos notificados, sino en los casos confirmados. De acuerdo con el más reciente reporte del SIVIGILA, en lo transcurrido del año 2014 se han confirmado un total de 48 casos de meningitis meningocócica (hasta la

semana 41), 17 casos de meningitis por *H. influenzae* (hasta la semana 37) y 96 casos de meningitis por neumococo (hasta la semana 39).

La terapia antibiótica para MBA requiere iniciarse empíricamente ya que los resultados del cultivo de líquido ceforraquídeo y susceptibilidad antimicrobiana toman entre 24-48 horas. El tratamiento empírico debe estar basado en los agentes bacterianos más frecuentes, acorde al grupo de edad de los pacientes, al ámbito clínico y a los perfiles locales de susceptibilidad antibiótica de los patógenos predominantes. Uno de los principales aspectos en el tratamiento de la MBA es la emergencia de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos convencionales: un número cada vez mayor de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo B productoras de β -lactamasas son resistentes a la ampicilina y un número pequeño de cepas productoras de cloranfenicol acetil-transferasa son resistentes al cloranfenicol, también existen reportes de meningococo y neumococo resistentes a penicilina.

Las cefalosporinas de tercera generación, que incluyen cefotaxima y ceftriaxona, son conocidas por poseer una actividad antimicrobiana de amplio espectro contra los tres agentes etiológicos más comunes de la MBA: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo B. Varios autores han recomendado usar cefalosporinas de tercera generación como la primera línea de tratamiento, sin embargo, no es claro si la evidencia actual soporta el uso de cefotaxima.

Esta evaluación tecnológica tuvo como objetivo examinar la efectividad y seguridad comparativa de la cefotaxima para el tratamiento de la MBA asociada a la comunidad en niños, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la inclusión de nuevas tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015².

² Este reporte no tuvo como propósito concluir o recomendar si una tecnología debe ser incluida en un plan de beneficios en salud, tampoco tuvo como objetivo formular recomendaciones para la práctica clínica.

1. Condición de salud y tecnología de interés

1.1. Condición de salud de interés

La meningitis es una inflamación de la aracnoides, la piamadre y el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) interpuesto. El proceso inflamatorio se extiende por todo el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y la médula espinal y afecta a los ventrículos. La meningitis piógena corresponde normalmente a una infección bacteriana que desencadena una reacción polimorfonuclear en el LCR (1).

Aunque todas las bacterias en humanos tienen el potencial de producir meningitis, sólo son responsables algunos microorganismos de la mayoría de casos. El contexto clínico en el que se desarrolla una meningitis puede aportar una pista de la causa bacteriana específica. Actualmente *S. pneumoniae* es la causa más frecuente en niños, afectando especialmente a los menores de dos años de edad, también es la causa más frecuente en adultos, principalmente en los mayores de 50 años de edad con comorbilidades. Por su parte, *H. influenzae* afecta en mayor medida a los niños. En neonatos, los gérmenes más frecuentes son los bacilos Gram negativos y el *Streptococcus agalactiae* (β -hemolítico del grupo B) (1).

La meningitis meningocócica ocurre con mayor frecuencia en brotes. Los grupos de alto riesgo incluyen a individuos que viven en alojamientos próximos como aulas, dormitorios de colegios, batallones militares o prisiones. En los países industrializados, los serogrupos B y C son responsables de la mayoría de las infecciones. En los países en desarrollo, los serogrupos A y, en menor proporción, C son los dominantes (1).

En los países desarrollados, *Listeria monocytogenes* está emergiendo como la causa más común de meningitis bacteriana, con picos de frecuencia en el periodo neonatal y en personas de 60 años y mayores. La meningitis bacteriana mixta es rara. En aproximadamente el 10% de los pacientes con meningitis piógena no puede definirse la causa bacteriana (1).

La incidencia de meningitis bacteriana ha caído drásticamente en los países que han introducido esquemas de vacunación contra patógenos como *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. No obstante, a nivel mundial, la meningitis bacteriana continúa siendo una causa principal de morbilidad (1).

La MBA ha mostrado una disminución en Colombia para el periodo 2011-2013, no solo en la frecuencia de los casos notificados, sino en los casos confirmados. De acuerdo con el más reciente reporte del SIVIGILA, en lo transcurrido del año 2014 se han confirmado un total de 48 casos de meningitis meningocócica (hasta la semana 41), 17 casos de

meningitis por *H. influenzae* (hasta la semana 37) y 96 casos de meningitis por neumococo (hasta la semana 39) (2). El cuadro 1 presenta el número de personas atendidas con el diagnóstico de meningitis bacteriana en Colombia, entre los años 2009 y 2013, de acuerdo con el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO.

Cuadro 1. Personas atendidas con el diagnóstico de meningitis bacteriana en Colombia, 2009-2013.

Tipo de meningitis bacteriana/Grupo etario	Número de casos/año					Total general
	2009	2010	2011	2012	2013	
Meningitis por <i>Haemophilus</i>	36	32	22	31	5	126
de 0 a antes de 1 año	6	8	3	9	3	29
de 01 a 05 años	12	10	7	12	1	42
de 06 a 09 años	9	4	3	4	1	21
de 10 a 14 años	5	7	4	3	-	19
de 15 a 18 años	4	3	5	3	-	15
Meningitis por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	10	11	15	3	59
de 0 a antes de 1 año	7	5	3	5	1	21
de 01 a 05 años	9	1	5	5	1	21
de 06 a 09 años	1	2	1	2	-	6
de 10 a 14 años	2	1	2	2	-	7
de 15 a 18 años	1	1	-	1	1	4
Meningitis por <i>Streptococcus</i> (especie no reportada)	23	11	13	20	7	74
de 0 a antes de 1 año	8	5	6	10	4	33
de 01 a 05 años	11	4	6	6	1	28
de 06 a 09 años	3	1	-	2	1	7
de 10 a 14 años	1	1	-	2	1	5
de 15 a 18 años	-	-	1	-	-	1
Meningitis por <i>Staphylococcus</i>	14	9	5	3	1	32
de 0 a antes de 1 año	6	3	2	1	-	12
de 01 a 05 años	3	3	2	1	1	10
de 06 a 09 años	2	-	-	-	-	2
de 10 a 14 años	2	1	-	1	-	4
de 15 a 18 años	1	2	1	-	-	4

(...Continuación)

Tipo de meningitis bacteriana/Grupo etario	Número de casos/año					
	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
Otras meningitis bacterianas	78	77	72	85	33	345
de 0 a antes de 1 año	35	27	21	29	15	127
de 01 a 05 años	20	23	24	20	8	95
de 06 a 09 años	10	9	11	5	2	37
de 10 a 14 años	8	8	9	14	4	43
de 15 a 18 años	5	10	7	17	4	43
Meningitis bacteriana no especificada	403	297	306	370	162	1.538
de 0 a antes de 1 año	159	108	106	153	55	581
de 01 a 05 años	128	106	89	88	50	461
de 06 a 09 años	32	22	41	40	21	156
de 10 a 14 años	54	39	44	53	17	207
de 15 a 18 años	30	22	26	36	19	133
Meningitis en enfermedades bacterianas clasificadas en otra parte	4	6	11	7	5	34
de 0 a antes de 1 año	1	2	3	1	2	9
de 01 a 05 años	1	2	2	2	1	8
de 06 a 09 años	3	-	3	1	-	7
de 10 a 14 años	-	-	2	2	1	5
de 15 a 18 años	-	2	1	1	1	5

Fuente: Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO (3).

Nota: los datos están basados en RIPS (Registro Individual de Prestación de Servicios). Este sistema consolida la información de las personas que consultan al sistema de salud, por lo tanto estas cifras no se pueden interpretar como prevalencia o incidencia sino como la frecuencia de un diagnóstico para la población que consulta.

La mayoría de los pacientes con meningitis piógena adquirida en la comunidad han tenido un antecedente o una infección acompañante del sistema respiratorio superior o una enfermedad febril inespecífica, otitis aguda (o mastoiditis) o neumonía (1).

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de una meningitis neumocócica se incluye la otitis media aguda, con o sin mastoiditis. La neumonía está presente en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis neumocócica, frecuencia mucho más elevada que en la meningitis causada por *H. influenzae* o *N. meningitidis*. La sinusitis neumocócica aguda es ocasionalmente el foco inicial desde el cual la infección se extiende a las meninges. Una lesión craneal importante (reciente o remota) precede aproximadamente al 10% de los episodios de meningitis neumocócica, y la rinorrea de LCR (que suele estar causada por un defecto o fractura en la lámina cribosa) está presente en aproximadamente el 5% de los pacientes. Se han implicado a los implantes cocleares, en particular a aquellos que incluyen un posicionador, en casos de meningitis bacteriana de la infancia, especialmente en episodios producidos por *S. pneumoniae*. En ocasiones, se desarrolla meningitis causada por *S. pneumoniae* en los pacientes con derivaciones del Sistema Nervioso Central (SNC). La esplenectomía o disfunción esplénica y otros defectos de la inmunidad humoral también predisponen a los pacientes a meningitis neumocócicas (1).

La meningitis causada por estreptococos del grupo A es infrecuente, esta se produce en ocasiones después de una otitis media aguda, con mayor frecuencia en niños que en adultos. La meningitis por *Staphylococcus aureus* se ve con mayor frecuencia como complicación de un procedimiento neuroquirúrgico, después de un traumatismo craneal penetrante o de forma ocasional, secundaria a bacteremia y endocarditis estafilocócicas (1).

Los pacientes con defectos en la inmunidad mediada por células son susceptibles al desarrollo de infecciones del SNC por microorganismos intracelulares como *L. monocytogenes*. Los pacientes con una inmunidad humoral defectuosa y una respuesta de anticuerpos inadecuada son particularmente vulnerables a meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Los pacientes con neutropenia tienen un riesgo más elevado de meningitis por *Pseudomonas aeruginosa* y por miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (1).

Las bacterias pueden alcanzar las meninges por varias rutas: 1) diseminación hematógena desde un lugar remoto, 2) entrada directa desde el sistema respiratorio superior o la piel a través de un defecto anatómico (p. ej., fractura craneal, secuestro erosionante, meningocele, secuelas de cirugía), 3) paso al interior del cráneo a través de las vénulas de la nasofaringe o 4) diseminación a partir de un foco de infección contiguo (infección de los senos paranasales, goteo desde un absceso cerebral). La bacteriemia por *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* probablemente es la vía de infección más frecuente (1).

Habitualmente la bacteriemia se inicia por la adherencia y colonización faríngea por parte de una cepa infecciosa. La adherencia de tales cepas a las superficies mucosas está estimulada por su capacidad para producir proteasas que degradan la inmunoglobulina A; de este modo inactivan esta defensa local de anticuerpos. La adherencia de *N. meningitidis* a las células de la nasofaringe se da por fimbrias o pili, estimulada por la lesión previa de las células ciliadas (p. ej., infecciones víricas). Los meningococos invaden las células de la mucosa nasofaríngea por medio de endocitosis y son transportados al lado abluminal en vacuolas rodeadas por una membrana. Por el contrario, *H. influenzae* invade el espacio intercelular. Cuando estos patógenos meníngeos acceden al torrente circulatorio, su supervivencia intravascular se ve facilitada por la presencia de cápsulas de polisacárido que inhiben la fagocitosis y confieren resistencia a la actividad bactericida mediada por el complemento (1).

El mecanismo por el cual las bacterias ganan acceso a los espacios subaracnoideos desde la sangre parece estar relacionado con moléculas de adhesión específicas sobre las células endoteliales cerebrales. Una vez establecida en cualquier parte de las meninges, la infección se extiende rápidamente a través del espacio subaracnoideo. La replicación bacteriana procede relativamente sin impedimento porque las bajas concentraciones de inmunoglobulina y de complemento en el LCR al comienzo de la inflamación meníngea dan lugar a una mínima o nula actividad opsonizante o bactericida y porque la fagocitosis de los microorganismos no opsonizados es pobre en este ambiente líquido. En el transcurso de la meningitis aumentan las concentraciones de inmunoglobulinas en el LCR, aunque continúan siendo relativamente bajas. La bacteriemia secundaria puede seguir a la infección meníngea y puede contribuir por si misma a una inoculación posterior continuada del LCR (1).

Los componentes bacterianos (p. ej., paredes celulares o ácido lipoteicoico del neumococo, o lipopolisacárido de *H. influenzae*) son los desencadenantes principales de la inflamación meníngea al causar la liberación dentro del espacio subaracnoideo de varias citosinas proinflamatorias (p. ej., interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral). En la meningitis bacteriana, los neutrófilos se mueven en el interior del espacio subaracnoideo pero no son capaces de controlar la infección porque sus propiedades fagocíticas son ineficientes como resultado de una falta de actividad opsonizante y bactericida. La permeabilidad vascular local aumentada de la barrera hematoencefálica puede producir edema cerebral, que también puede estar causado por una presión aumentada del LCR (1).

El flujo sanguíneo cerebral parece estar aumentado en los estadios muy tempranos de la meningitis, pero con posterioridad disminuye, de forma sustancial en algunos pacientes, en los que puede ser responsable de las lesiones neurológicas que se producen. La alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, se produce en la fase precoz de la MBA (1).

La fiebre de comienzo agudo, la cefalea generalizada, los vómitos y la rigidez de la nuca son comunes en muchos tipos de meningitis. Son síntomas comunes las mialgias, particularmente en pacientes con enfermedad meningocócica, lumbalgia y debilidad generalizada. La enfermedad suele progresar rápidamente, con el desarrollo de confusión, obnubilación y pérdida del conocimiento. En ocasiones, el comienzo puede ser menos agudo, con la presencia de signos meníngeos durante varios días. Habitualmente hay evidencia de irritación meníngea manifestada por rigidez de la nuca, signo de Kernig y signo de Brudzinski. Aunque la tríada clásica de fiebre, rigidez de la nuca y cambio del estado mental suele darse en sólo el 44% de los episodios, en el 95% de los pacientes se encuentra una combinación de dos de estos cuatro síntomas: cefalea, fiebre, rigidez de la nuca y estado mental alterado. Los síntomas de la meningitis pueden pasarse por alto fácilmente en lactantes, pacientes obnubilados o en individuos inmunosuprimidos (1).

La presencia de una erupción petequeal o equimótica en un paciente con signos meníngeos casi siempre indica una infección meningocócica y requiere tratamiento inmediato por la rapidez con la que esta infección puede progresar. Rara vez se producen lesiones extensas petequiales y purpúricas en meningitis causadas por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*. Puede estar presente una infección concurrente del sistema respiratorio o una otitis media aguda en los casos por *H. influenzae* y *S. pneumoniae* (1).

En el 20-30% de los pacientes se producen convulsiones (focales o generalizadas). Las convulsiones pueden producirse durante los primeros días o pueden aparecer asociadas con déficits neurológicos focales algunos días después del comienzo de la meningitis (1).

El aumento de la presión del LCR se asocia a convulsiones, vómitos, disfunción de los nervios craneales tercero y sexto, reflejos anormales, disminución del nivel de consciencia o coma, pupilas dilatadas e hiporreactivas, respuesta de Cushing con postura de descerebración, hipertensión, bradicardia y respiraciones irregulares (1).

En menos del 1% de los pacientes con meningitis bacteriana se produce papiledema, incluso con presiones elevadas del LCR. En ocasiones se produce una hiperpnea central acusada en pacientes con meningitis bacteriana grave (1).

La meningitis bacteriana es una urgencia médica potencialmente mortal, que requiere un diagnóstico inmediato y la instauración rápida de tratamiento antimicrobiano. El retraso en el tratamiento es el factor más crítico para determinar la morbilidad y mortalidad de pacientes con meningitis bacteriana. El diagnóstico de la meningitis bacteriana no es difícil en un paciente febril con síntomas meníngeos y signos que se desarrollan en el marco de una enfermedad predisponente (1).

Cuando se considera el diagnóstico de meningitis bacteriana, se deben obtener hemocultivos, examinar y cultivar el LCR e instaurar rápidamente un tratamiento antimicrobiano. Los antibióticos pueden y habitualmente deberían administrarse de inmediato, incluso antes de realizar la punción lumbar, por lo general, se requieren dos

horas para que los antibióticos afecten los resultados del cultivo del LCR. La punción lumbar no debe retrasarse, excepto en los pacientes con hallazgos sugestivos de una colección parameningea u otras lesiones tumorales intracraneales. Si se sospecha de una lesión tumoral (absceso cerebral, empiema subdural) se debería realizar previamente a la punción lumbar una tomografía computarizada con o sin contraste o una resonancia magnética (1).

El análisis del LCR incluye tinción de Gram, recuento celular, concentración de glucosa y proteínas. También se considera como ayuda los cultivos de sangre y del sistema respiratorio. A la vista de la frecuencia con la que la meningitis piógena se asocia con focos de infección primaria en el tórax, los senos nasales o la mastoides, se deben obtener radiografías de estas áreas cuando este clínicamente indicado, después de haber comenzado el tratamiento antimicrobiano (1).

Posterior al inicio del tratamiento debe llevarse a cabo una monitorización estrecha, con frecuencia en una unidad de cuidados intensivos (1).

La actividad bactericida adecuada en el LCR, que es esencial para curar la meningitis, depende de la capacidad del antibiótico para penetrar en el LCR y para mantener su actividad en el exudado purulento, así como de su metabolismo y de la tasa de aclaramiento del LCR. Con la excepción de la rifampicina y el cloranfenicol, los agentes antimicrobianos utilizados habitualmente penetran fácilmente a través de la barrera hematoencefálica normal; el paso de la penicilina y de otros agentes antimicrobianos aumenta en presencia de inflamación meníngea. Se deben administrar los fármacos antimicrobianos por vía intravenosa durante todo el período del tratamiento. No debe reducirse la dosis a medida que el paciente mejore porque la normalización de la barrera hematoencefálica durante la recuperación, reduce las concentraciones del fármaco alcanzables en el LCR. Siempre que sea posible son preferibles fármacos bactericidas (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación) y para un tratamiento óptimo son necesarias concentraciones de antibióticos en el LCR de al menos 10-20 veces la concentración mínima bactericida. Algunos antibióticos son retirados del LCR mediante transporte activo a la sangre, como comparación, los antibióticos del grupo de las cefalosporinas de tercera generación persisten en el LCR durante períodos más largos. Algunos fármacos antimicrobianos (cefalosporinas de primera o segunda generación, o clindamicina) no proporcionan unas concentraciones eficaces en el LCR y no deberían utilizarse (1).

Si en el examen de un frotis del LCR con tinción de Gram se observa el agente etiológico, se comienza el tratamiento específico, si esto no es posible o si la punción lumbar se retarda (p. ej., porque es necesaria una tomografía computarizada craneal), debería iniciarse un tratamiento antimicrobiano empírico. El tratamiento empírico de una presunta meningitis bacteriana debería dirigirse a las causas más probables en consideración de los indicios clínicos disponibles, como la edad del paciente, la presencia de exantema purpúrico o petequeal, un procedimiento neuroquirúrgico reciente y rinorrea del LCR. No

obstante, es difícil distinguir entre las causas diversas de meningitis bacteriana siguiendo sólo criterios clínicos, aunque los pacientes con meningitis neumocócica con frecuencia tienen una alteración del estado mental y progresan rápidamente al coma, con frecuencia con crisis epilépticas recurrentes y el desarrollo rápido de déficits neurológicos focales (1).

En los niños mayores, se recomienda el tratamiento con vancomicina y una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). En grupos de alto riesgo como son los neonatos y pacientes inmunocomprometidos, se añade ampicilina para cubrir *L. monocytogenes* la cual es sensible a la ampicilina y es naturalmente resistente a las cefalosporinas de tercera generación. En los individuos alérgicos a la penicilina, el trimetoprim-sulfametoxazol constituye una alternativa adecuada en la meningitis por *Listeria* (1).

La frecuencia de los exámenes del LCR depende del curso clínico, pero se debe realizar un nuevo examen en 24-48 horas si no se ha producido una mejoría satisfactoria o si el microorganismo causante es un bacilo Gram negativo resistente o un aislamiento de *S. pneumoniae* muy resistente a la penicilina (o resistente a las cefalosporinas), en especial en pacientes que están recibiendo tratamiento complementario con dexametasona. En la mayoría de los pacientes con los tipos comunes de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad no es necesario un examen rutinario del LCR de «fin de tratamiento». Los meningococos son rápidamente eliminados de la circulación y del LCR con un tratamiento antimicrobiano apropiado, que debe continuarse durante 4-7 días después de que el paciente se vuelva afebril. Si el paciente ha respondido bien, no es necesaria una punción lumbar de seguimiento. La meningitis por *H. influenzae* debe tratarse durante 7-10 días. Se debe omitir el examen de seguimiento del LCR en los pacientes que han respondido con una resolución clínica rápida de la meningitis. En la meningitis neumocócica se debe continuar el tratamiento antimicrobiano durante 10-14 días y se debe realizar un examen de seguimiento del LCR, en particular cuando el paciente tiene una mastoiditis coexistente. Con una infección parameningea concomitante está indicado un tratamiento más prolongado. La meningitis causada por *L. monocytogenes* debe tratarse durante 21 días. El tratamiento de la meningitis por bacilos Gram negativos con antimicrobianos parenterales es prolongado, en general durante un mínimo de tres semanas para prevenir la recaída. Son necesarios exámenes repetidos del LCR durante el tratamiento y a su conclusión para determinar si se ha conseguido la curación bacteriológica. Cuando se trata con linezolid la meningitis producida por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, está indicado un tratamiento de aproximadamente cuatro semanas (1).

Otros aspectos del tratamiento incluyen el uso de corticoides coadyuvantes, el manejo del aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (edema cerebral) y la hipotensión, las medidas de apoyo y la cirugía del foco piógeno acompañante (1).

El tratamiento inmediato de la meningitis bacteriana suele producir un restablecimiento rápido de la función neurológica (1).

Los factores de un mal pronóstico comprenden la presencia de otros focos de infección, enfermedades subyacentes (p. ej., leucemia), obnubilación, convulsiones en las primeras 24 horas y demora en la instauración del tratamiento adecuado (1).

Dentro de las complicaciones de la enfermedad se pueden presentar shock, trastornos de la coagulación, endocarditis, artritis piógena y fiebre prolongada (1). Las complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis bacteriana tratada de forma inadecuada pueden ser graves y discapacitantes. En el 10-20% de los pacientes que se recuperan de la meningitis bacteriana quedan lesiones neurológicas residuales. En aproximadamente un 5% de los niños se observa retraso en el desarrollo y defectos en el habla. En los lactantes que sobreviven a la meningitis neonatal, son mucho más frecuentes las secuelas significativas (15-50%) (1).

En el 10% de los niños con meningitis bacteriana se produce hipoacusia neurosensorial persistente y en otro 16% se produce una hipoacusia de conducción transitoria. En los niños, el deterioro auditivo permanente es más frecuente después de la meningitis causada por *S. pneumoniae* que por *H. influenzae* o *N. meningitidis* (1).

En la actualidad se disponen de vacunas eficaces para *H. influenzae* tipo b, para *S. pneumoniae* y para *N. meningitidis*. El cumplimiento de la vacunación recomendada reduce de modo importante la meningitis causada por estos microorganismos (1).

La profilaxis se indica únicamente en caso de infección por *N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo b. No está indicada para infección por neumococo. La profilaxis inmediata de los contactos íntimos (individuos que con frecuencia duermen y comen con el paciente en la misma vivienda) está justificada porque hasta un tercio de los casos secundarios de la enfermedad meningocócica se desarrollan entre los 2 y los 5 días de la enfermedad del caso inicial. Sólo el personal del hospital que ha estado en contacto estrecho con el paciente presenta un especial riesgo. Habitualmente se utiliza rifampicina por vía oral para la profilaxis: en los adultos (aparte de las mujeres embarazadas), 600 mg dos veces al día durante dos días; en niños, 10 mg/kg dos veces al día durante 2 días. Otra posibilidad es emplear en los adultos ciprofloxacina (500 mg), ofloxacina (400 mg) o azitromicina (500 mg), administrados cada uno por vía oral en una sola dosis, o ceftriaxona por vía intramuscular como dosis única en los adultos (250 mg) o en los niños (125 mg) (1).

El empleo generalizado de la vacuna conjugada polisacárido-proteína de *H. influenzae* tipo b ha eliminado considerablemente la necesidad de quimiprofilaxis en los contactos infantiles próximos de casos de meningitis o infección invasiva por *H. influenzae*. Sin embargo, la profilaxis estaría indicada en los contactos domiciliarios estrechos no inmunizados de un caso índice. Si se producen dos o más casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b en niños de una guardería, está justificada la profilaxis de los otros niños asistentes no inmunizados. Para estos niños, se recomienda rifampicina (20 mg/kg por vía oral) una vez al día durante cuatro días (1).

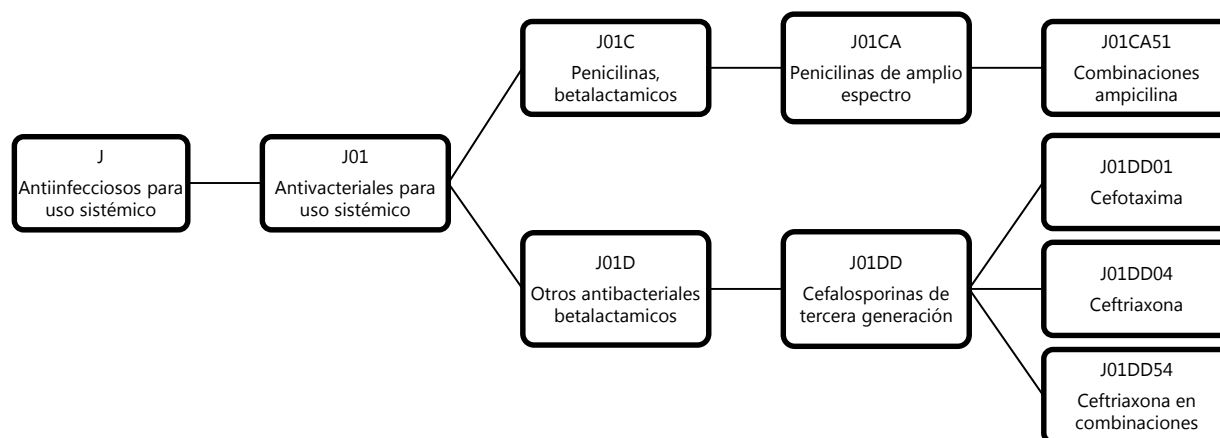
1.2. Tecnología en salud de interés

La cefotaxima es un antibiótico de amplio espectro (4).

Grupo farmacológico (clasificación ATC): pertenece al grupo de antiinfecciosos para uso sistémico, específicamente a las cefalosporinas de tercera generación. En la Figura 1 se describe la estructura del grupo farmacológico correspondiente.

Código ATC: J01DD01.

Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para la tecnología de interés.



Fuente: Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, ATC/DDD Index (5).

Mecanismo de acción: es una cefalosporina semisintética de amplio espectro, su actividad bactericida se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular de una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos (4).

Dosificación y forma de administración: en el tratamiento de meningitis bacteriana 8 a 12 gramos (gr) vía intravenosa (IV) por día, cada 4 a 6 horas; en septicemia bacteriana 2 gr IV cada 6 a 8 horas, máximo 2 gr IV cada 4 horas (4).

Precauciones: en algunos casos tras la administración por catéter venoso central se han reportado arritmias; puede inducir resultado positivo en la prueba de Coombs; en tratamientos de más de diez días puede producir granulocitopenia y agranulocitosis; en casos de extravasación puede provocar daño a los tejidos y requerir intervención quirúrgica, antecedentes de enfermedad gastrointestinal, como colitis, insuficiencia renal (4).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cefotaxime o cefalosporinas (4).

Reacciones adversas: inflamación y dolor en el lugar de la inyección; reacciones cutáneas alérgicas; reacciones agudas severas de hipersensibilidad; aumentos transitorios de nitrógeno ureico y fosfatasa alcalina; problemas gástricos como náusea, vómito, diarrea y colitis (4).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: la cefotaxima debe ser usada bajo prescripción médica, administrar las soluciones recién preparadas, no administrar soluciones de color amarillo pardo o café. Debe ser utilizada en el ámbito hospitalario o puede ser aplicada a través de programas de hospitalización en casa.

Información del INVIMA: la cefotaxima cuenta con la aprobación de comercialización para las indicaciones "tratamiento de infecciones del tracto genitourinario y manejo de infecciones del sistema nervioso central" (6). En la base de datos SIVICOS (fecha de la consulta: 13/11/2014) se identificó un registro sanitario vigente (polvo de 1 gr) para meningitis bacteriana (Anexo 1) (6).

Cobertura en el Plan Obligatorio de Salud: en la actualidad, la cefotaxima no está cubierta por el POS para el tratamiento de la meningitis bacteriana. La tecnología no se encuentra incluida en el POS para otras condiciones de salud (7).

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Para la formulación preliminar de la pregunta se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, la cefotaxima para el tratamiento de la meningitis bacteriana no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud (POS). La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (7).
- b) Se verificó que a la fecha, la cefotaxima para el tratamiento de la meningitis bacteriana contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (8).
- c) Se delimitó la población elegible para el uso de la tecnología de interés y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Guidelines International Network (GIN)
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
 - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
 - GuíaSalud
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

El grupo de comparadores fue seleccionado independientemente de la existencia de registros sanitarios que autoricen la comercialización en el país de las tecnologías para la condición de salud de interés e independientemente del estatus actual de cobertura de las tecnologías en el POS.

- d) Se realizó un mapeo de desenlaces clínicos relevantes para los pacientes mediante consulta de revisiones temáticas, libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*), estudios integrativos y estudios primarios. Los desenlaces fueron seleccionados sin conocer *a priori* la magnitud, dirección y significancia estadística de los efectos.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo un infectólogo pediatra, un neuropediatra y un metodólogo. La pregunta final se presentó en el protocolo de la evaluación, publicado en la página web del IETS. En esta consulta no se recibieron comentarios.

El alcance de la presente evaluación³ y la orientación de todos los pasos para su desarrollo estuvieron en el marco de la siguiente pregunta final:

En niños (menores de 16 años de edad, de cualquier sexo) con sospecha, probabilidad o diagnóstico confirmado de meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad, ¿cuál es la efectividad y seguridad de cefotaxima comparada con ceftriaxona, ampicilina más cefepime, ampicilina más cloranfenicol, ampicilina más gentamicina y ceftriaxona más vancomicina, para los desenlaces: mortalidad, sordera, secuelas neurológicas, complicaciones, negatividad del cultivo de LCR, tiempo para negatividad del cultivo de LCR y eventos adversos (de cualquier tipo y severidad)?

A continuación, se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT (9):

Cuadro 2. Pregunta final de evaluación en estructura PICOT.

P	Población: los pacientes elegibles para el uso de la tecnología.	Niños (menores de 16 años de edad, de cualquier sexo) con sospecha, probabilidad o diagnóstico confirmado de meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad.
	I	Intervención: la tecnología en salud de interés.
		Cefotaxima como terapia empírica de primera línea, en los siguientes esquemas:
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefotaxima como monoterapia ▪ Cefotaxima más ampicilina ▪ Cefotaxima más vancomicina
C	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ceftriaxona ▪ Ampicilina más cefepime ▪ Ampicilina más cloranfenicol ▪ Ampicilina más gentamicina ▪ Ceftriaxona más vancomicina
O	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalidad ▪ Sordera ▪ Secuelas neurológicas ▪ Complicaciones ▪ Negatividad del cultivo de LCR ▪ Tiempo para negatividad del cultivo de LCR <p>Seguridad: eventos adversos (de cualquier tipo y severidad)</p>
T	Tiempo	No aplicó.

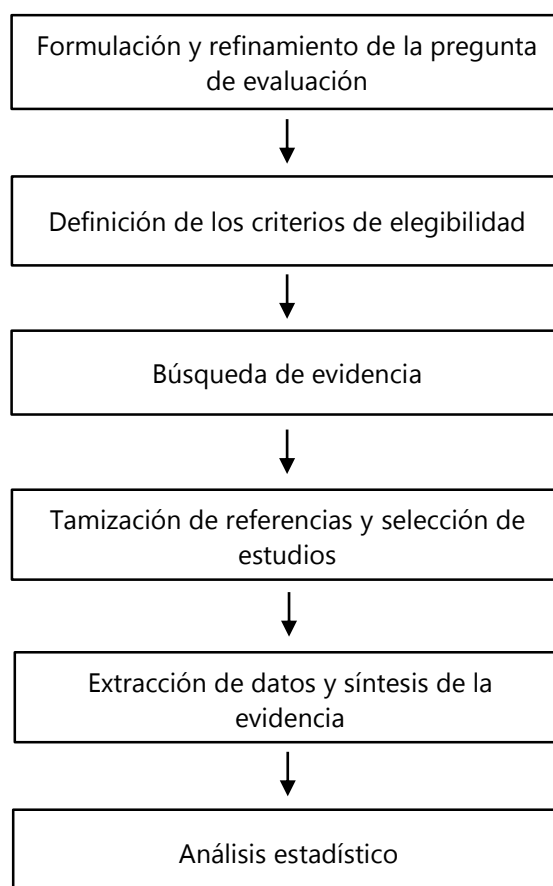
³ Este reporte no tuvo como propósito concluir o recomendar si una tecnología debe ser incluida en un plan de beneficios en salud, tampoco tuvo como objetivo formular recomendaciones para la práctica clínica.

3. Metodología

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (10).

El protocolo de la evaluación fue publicado en la página web del IETS y sometido a comentarios de expertos temáticos y funcionarios del MSPS. No se identificaron problemas de fondo con la pregunta de evaluación ni con los métodos de la revisión.

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



Esta evaluación involucró espacios de interacción, socialización y deliberación con diversos actores clave, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (11), a fin de garantizar la legitimidad, transparencia y accesibilidad del proceso.

3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Niños (menores de 16 años de edad, de cualquier sexo) con sospecha, probabilidad o diagnóstico confirmado de meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad.

Subgrupos

- Niños menores de un año
- Niños menores de tres meses de edad

Tecnología de interés

Cefotaxima como terapia empírica de primera línea, en los siguientes esquemas:

- Cefotaxima como monoterapia
- Cefotaxima más ampicilina
- Cefotaxima más vancomicina

Comparadores

- Ceftriaxona
- Ampicilina más cefepime
- Ampicilina más cloranfenicol
- Ampicilina más gentamicina
- Ceftriaxona más vancomicina

Desenlaces

Efectividad:

- Mortalidad
- Sordera
- Secuelas neurológicas
- Complicaciones
- Negatividad del cultivo de LCR
- Tiempo para negatividad del cultivo de LCR

Seguridad: eventos adversos (de cualquier tipo y severidad).

Tiempo

No aplicó.

Estudios

- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, considerando revisiones con evidencia directa, indirecta o mixta (meta-análisis en red). Se incluyeron revisiones que reportaran estimaciones del efecto individuales (por ensayo clínico) o combinadas (meta-análisis), que fueran atribuibles específicamente a la tecnología de interés (no a un grupo terapéutico), para al menos una comparación y desenlace objeto de la evaluación. Para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática se aplicaron los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (12).
- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (13).

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Para identificar estudios relevantes sobre la efectividad y seguridad comparativa de la tecnología de interés en la población blanco, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (12). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE (plataforma Ovid).
- EMBASE (Elsevier).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave “meningitis bacteriana” y “cefotaxima”, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (14). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron en noviembre de 2014, sin restricción de idioma y fueron limitadas a literatura publicada en los últimos cinco años.

3.2.2. Métodos de búsqueda complementarios

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Adicionalmente a través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, se realizó una búsqueda manual en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas, complementada con una búsqueda de publicaciones relacionadas empleando la herramienta “*Related citations in PubMed*”.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)

- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos

3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico. El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (15).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (MD y EP) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (MD) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (15).

3.4. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (MD) empleando la herramienta AMSTAR (16). Para determinar la calidad global de las revisiones se emplearon tres categorías: baja (cumple entre 0-3 criterios), media (cumple entre 4-7 criterios) y alta (cumple entre 8-11 criterios), de acuerdo con lo propuesto por Flodgren y cols. (17).

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de riesgo de sesgo reportada en las revisiones sistemáticas. El riesgo de sesgo global de cada ensayo se clasificó en tres categorías: bajo riesgo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo), riesgo poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo) y alto riesgo (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo) (12).

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (MD) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés, a partir de lo reportado en las revisiones sistemáticas de mejor calidad con AMSTAR y con fecha de publicación más reciente. Para esto se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores del efecto (incluyendo datos individuales, agrupados o en rangos), sus respectivas medidas de incertidumbre o variabilidad e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística), número de estudios y tamaños de muestra.

Un revisor externo realizó un control de calidad, confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

Las características clave de las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis de evidencia fueron descritas por un revisor (MD) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Word® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente.

3.6. Análisis estadístico

Se adaptaron los meta-análisis reportados por la revisión sistemática de Prasad y cols. (18), dado que en esta revisión se analizaron en conjunto los efectos de dos cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima y ceftriaxona.

Las medidas combinadas del efecto se estimaron a través del método de Mantel-Haenszel (ponderando por el tamaño muestral). La significancia estadística de los efectos se evaluó mediante la prueba Z. De forma previa al análisis, se verificó que los estudios a combinar fueran similares en términos de población, intervención, comparadores, desenlaces y diseño. El análisis de la heterogeneidad estadística incluyó el valor del índice de inconsistencia (I^2), el valor p de la prueba de ji-cuadrado y una inspección visual de la consistencia del efecto a través de los estudios con base en un gráfico de bosque (12). En consideración de la baja heterogeneidad identificada (valores de $I^2 \leq 40\%$) (19), se procedió con los meta-análisis a través de un modelo de efectos fijos.

Los análisis fueron realizados con el programa RevMan 5.2 (20), empleando un nivel de confiabilidad del 95% y una significancia estadística de 0.05.

3.7. Diferencias entre el protocolo y la evaluación

Únicamente se consideró evidencia proveniente de revisiones sistemáticas y de ensayos clínicos individuales identificados en dichas revisiones. Ante la no disponibilidad de evidencia para alguna comparación/desenlace de interés, no se consideró realizar una

nueva búsqueda de ensayos clínicos, en atención a que la revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia para esta evaluación tecnológica, se encuentra actualizada a la fecha y se considera poco probable que existan ensayos clínicos adicionales.

Se consideró pertinente agrupar dos ensayos clínicos que tuvieron como intervención cefotaxima y como grupo control ampicilina más cloranfenicol o gentamicina. Así, el meta-análisis presentado en este reporte informa sobre los efectos de la cefotaxima frente a la combinación de dos comparadores (ampicilina más cloranfenicol y ampicilina más gentamicina) definidos de forma independiente en el protocolo de la evaluación.

El desenlace “negatividad del cultivo de LCR” se reportó como positividad del cultivo de LCR (10-48 horas después de comenzar el tratamiento) de acuerdo con la evidencia disponible.

4. Resultados

4.1. Búsqueda, tamización y selección de evidencia

En la búsqueda de revisiones sistemáticas se identificaron 31 referencias. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 2.

Se tamizaron 22 referencias, de las cuales se evaluaron cuatro en texto completo, para la selección final de un estudio: Prasad y cols. (18). Los resultados de esta etapa de la evaluación se describen en el Anexo 3. El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) se muestra en los Anexos 4 y 5, respectivamente.

4.2. Calidad y características de los estudios

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en la revisión sistemática de Prasad y cols. (18). La calidad metodológica de esta revisión fue alta (cumple 9/11 criterios con AMSTAR) (Anexo 6).

La revisión sistemática de Prasad y cols. (18) publicada en el año 2007 y actualizada en el año 2011, tuvo como objetivo comparar la efectividad y seguridad de las cefalosporinas de tercera generación contra penicilina y ampicilina-cloranfenicol u otras terapias antibióticas convencionales en pacientes con meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad. La revisión incluyó 19 ensayos clínicos (1496 pacientes), cuatro de estos ensayos (266 pacientes) fueron de interés para la presente evaluación. Los ensayos clínicos compararon cefotaxima en monoterapia contra ceftriaxona (un estudio), contra ampicilina más cloranfenicol (un estudio) y contra ampicilina más cloranfenicol o gentamicina (dos estudios); tuvieron un tamaño de muestra entre 50-101 pacientes y un tiempo de seguimiento entre los tres meses hasta 12 meses después del alta hospitalaria. Estos ensayos fueron realizados en Estados Unidos, Finlandia y Costa Rica, se publicaron entre los años 1984-1989 y se consideraron de riesgo de sesgo poco claro (herramienta Cochrane).

Los detalles sobre las características de la revisión sistemática de Prasad y cols. (18) se presentan en el Anexo 7.

4.3. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la tecnología de interés

4.3.1. Efectividad

Para la comparación entre cefotaxima y ceftriaxona, un ensayo clínico (n = 101 pacientes) reportó cuatro muertes por meningitis con cefotaxima contra una muerte con ceftriaxona. En cuanto a los resultados del cultivo de LCR, a las 12 horas después del tratamiento se describió una positividad del 52.9% (9/17) con cefotaxima y del 16% (4/25) con ceftriaxona.

La positividad del cultivo de LCR a las 24 horas después del tratamiento fue de 7.4% (2/27) con cefotaxima y 4.5% (1/22) con ceftriaxona (21)⁴.

La evidencia adicional sobre la efectividad comparativa de la cefotaxima como monoterapia empírica de primera línea para niños con meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad, se resume en el Cuadro 3.

En los Anexos 8 y 9 respectivamente, se presentan los detalles sobre el meta-análisis de la cefotaxima en monoterapia *versus* ampicilina más cloranfenicol o gentamicina (para los desenlaces de mortalidad, sordera y positividad del cultivo de LCR) y la valoración del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos agrupados bajo este análisis.

No se identificó evidencia de la efectividad de la cefotaxima como monoterapia contra ampicilina más cefepime, ampicilina más gentamicina y ceftriaxona más vancomicina. Tampoco se identificó evidencia sobre la efectividad comparativa de la cefotaxima en monoterapia para los desenlaces de secuelas neurológicas, complicaciones y tiempo para negatividad del cultivo de LCR.

No se identificó evidencia sobre la efectividad comparativa de la cefotaxima más ampicilina o vancomicina.

4.3.2. Seguridad

Para la comparación de cefotaxima *versus* ceftriaxona, un ensayo clínico (n = 101 pacientes) reportó seis casos de diarrea (leve a moderada) con cefotaxima contra 19 casos con ceftriaxona ($p < 0.01$)⁴. Este mismo estudio describió que no existieron diferencias estadísticamente significativas para otros eventos adversos (21).

La evidencia adicional sobre la seguridad comparativa de la cefotaxima como monoterapia empírica de primera línea para niños con meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad, se resume en el Cuadro 4.

No se identificó evidencia sobre la seguridad de la cefotaxima como monoterapia contra ampicilina más cefepime, ampicilina más gentamicina y ceftriaxona más vancomicina. Tampoco se identificó evidencia sobre la seguridad comparativa de la cefotaxima más ampicilina o vancomicina.

⁴ Este estudio no reportó medidas de asociación.

Cuadro 3. Efectividad comparativa de la cefotaxima como monoterapia empírica de primera línea para meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad en niños¹.

Comparador	Desenlace					
	Mortalidad		Sordera		Positividad del cultivo de LCR (10-48 horas después de comenzar el tratamiento)	
	Diferencia de riesgos [IC 95%]	Cantidad y tipo de evidencia	Diferencia de riesgos [IC 95%]	Cantidad y tipo de evidencia	Diferencia de riesgos [IC 95%]	Cantidad y tipo de evidencia
Ampicilina más cloranfenicol	0.00 [-0.11, 0.11]	1 ECA, n = 85	NSE	-	-0.16 [-0.28, -0.05]	1 ECA, n = 85
Ampicilina más cloranfenicol o gentamicina	-0.04 [-0.14, 0.05] I ² = 0% ²	2 ECA, n = 80 ²	-0.02 [-0.12, 0.08] I ² = 0% ²	2 ECA, n = 78 ²	0.00 [-0.10, 0.10] I ² = 0% ²	2 ECA, n = 59 ²

ECA: ensayo controlado aleatorizado; n: tamaño de muestra (número de participantes); NSE: no se identificó evidencia; I²: índice de inconsistencia.

¹ Los datos aquí presentados fueron extraídos de la revisión sistemática de Prasad y cols. (18).

² Estos datos provienen de la adaptación de un meta-análisis reportado en la revisión sistemática de Prasad y cols. (18).

Cuadro 4. Seguridad comparativa de la cefotaxima como monoterapia empírica de primera línea para meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad en niños¹.

Comparador	Evento adverso	Diferencia de riesgos [IC 95%]	Cantidad y tipo de evidencia
Ampicilina más cloranfenicol	Diarrea	-0.14 [-0.28, 0.01]	1 ECA, n = 85
	Neutropenia	-0.02 [-0.12, 0.08]	1 ECA, n = 85
	Rash en piel	0.02 [-0.04, 0.09]	1 ECA, n = 85
Ampicilina más cloranfenicol o gentamicina	Diarrea	0.09 [-0.04, 0.22]	1 ECA, n = 50
	Neutropenia	0.0 [-0.08, 0.08]	1 ECA, n = 50

ECA: ensayo controlado aleatorizado; n: tamaño de muestra (número de participantes); NSE: no se identificó evidencia.

¹ Los datos aquí presentados fueron extraídos de la revisión sistemática de Prasad y cols. (18).

4.3.3. Análisis de subgrupos

No se identificó evidencia sobre la efectividad o seguridad comparativa de la cefotaxima como monoterapia o terapia combinada en niños menores de un año o menores de tres meses de edad.

4.3.4. Vigilancia postcomercialización

A continuación se presentan los reportes de la vigilancia poscomercialización para cefotaxima.

Cuadro 5. Reportes de la vigilancia poscomercialización para cefotaxima.

Agencia sanitaria	Fecha	Observación
FDA	Febrero 2008	Se han reportado casos de diarrea asociados a <i>Clostridium difficile</i> , asociados al uso de agentes antibacteriales en diferente grado desde diarrea leve hasta colitis fatal.
	Septiembre 2011	Interacciones medicamentosas con probenecid (aumenta en un 50% las concentraciones plasmáticas de cefotaxime) y genera falsos positivos para la prueba de glucosa en orina.
INVIMA		No se evidenció información relacionada.
EMA		No se evidenció información relacionada.
MHRA		No se evidenció información relacionada.

5. Discusión

La presente evaluación tecnológica sintetizó de forma sistemática la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la efectividad y seguridad comparativa de la cefotaxima como terapia empírica de primera línea para niños con meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad, como apoyo para la toma de decisiones relacionadas con la cobertura de tecnologías en el plan obligatorio de salud, en donde la evidencia de investigación es una de muchas consideraciones.

Las estimaciones del efecto para la comparación cefotaxima en monoterapia *versus* ampicilina más cloranfenicol o gentamicina sobre la mortalidad, sordera y positividad del cultivo de LCR fueron consistentes a través de los estudios, sugiriendo que las conclusiones son robustas. Sin embargo, existe incertidumbre acerca del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos agrupados en el meta-análisis.

A pesar que los resultados de esta evaluación tecnológica no significan ventajas en términos de efectividad y seguridad de la cefotaxima frente a sus comparadores, en la práctica clínica se requiere el uso de este antibiótico en neonatos, dado el riesgo de kernicterus asociado con la ceftriaxona.

Cualquier ensayo clínico que incluya un brazo de tratamiento con antibióticos convencionales, tales como penicilina o cloranfenicol probablemente podría ser considerado no ético. Por lo tanto, es poco probable que aparezcan nuevos estudios en la literatura que cumplan con los criterios de inclusión para la revisión hecha por Prasad y cols. (18).

Existen varias publicaciones que informan sobre una mayor proporción de cepas de *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* causantes de meningitis con resistencia a la penicilina, ampicilina y cloranfenicol. Estos datos han sugerido que las cefalosporinas de tercera generación deben ser consideradas la primera elección para el tratamiento empírico de la meningitis en el período postneonatal (18), así mismo, han impulsado a muchos expertos a apoyar el uso de una combinación de cefalosporinas de tercera generación y vancomicina como tratamiento empírico para la meningitis bacteriana asociada a la comunidad (18).

Esta evaluación tecnológica se ha restringido a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que cuentan con una amplia aceptación, ya que brindan la evidencia más confiable acerca de los efectos de las intervenciones para la atención en salud, su enfoque sistemático y explícito reduce el riesgo de sesgo y los errores que ocurren por el azar (22). Sin embargo, el rigor con el que se llevan a cabo las revisiones sistemáticas es variable. La calidad de la revisión sistemática de Prasad y cols. (18) que soporta los resultados de esta evaluación tecnológica es alta, lo que representa una mayor confianza en cuanto a los resultados aquí presentados.

Para esta evaluación de tecnología se contó con una búsqueda de literatura altamente sensible, minimizando la probabilidad de que existan estudios relevantes, diferentes a los incluidos en este reporte. El acuerdo entre los revisores en la tamización de referencias y selección de estudios fue alto, esto junto con el control de calidad en la extracción de datos provee confianza sobre el manejo de potenciales sesgos durante el desarrollo de la evaluación.

Una de las posibles limitaciones de esta evaluación tecnológica es el bajo número de ensayos clínicos relevantes y de eventos reportados por desenlace, esto podría estar afectando la precisión de las estimaciones y limitar su validez externa.

Dada la ausencia de ensayos clínicos con análisis por intención de tratar, de tipo multicéntrico, o realizados en países de ingresos medios-bajos, los hallazgos de esta evaluación tecnológica deben generalizarse con cautela a la población colombiana, así mismo, deben ser aplicados con reserva por los tomadores de decisiones en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Además, los ensayos clínicos tenidos en cuenta se llevaron a cabo hace dos décadas, probablemente, con una menor prevalencia de la resistencia a los antibióticos, por lo que sus hallazgos podrían no ser generalizables a la práctica clínica actual.

Se requieren estudios que evalúen si los esquemas recientemente recomendados son superiores a aquellos establecidos en la práctica clínica, en regiones que muestran un incremento de la prevalencia de resistencia a los antibióticos. Por ejemplo, si la combinación de cefotaxima más vancomicina es mejor que cefotaxima sola.

6. Conclusiones

Las siguientes conclusiones se basan en los hallazgos de una revisión sistemática de alta calidad.

El desempeño global de la cefotaxima como monoterapia empírica de primera línea para niños con meningitis bacteriana aguda asociada a la comunidad, muestra que en la mayoría de los desenlaces de efectividad y seguridad los efectos con la cefotaxima son similares frente a sus comparadores.

Efectividad

La cefotaxima en monoterapia es menos efectiva que la ceftriaxona para reducir la positividad del cultivo de LCR. Respecto al efecto sobre la mortalidad de la cefotaxima comparada con ceftriaxona, la evidencia no es concluyente por la escasa información disponible. La cefotaxima en monoterapia comparada con ampicilina-cloranfenicol tiene una efectividad similar sobre la mortalidad y es más efectiva para reducir la positividad del cultivo de LCR, sin embargo, para este último desenlace la efectividad es similar cuando se compara con ampicilina más cloranfenicol o gentamicina. Frente a este mismo comparador la cefotaxima en monoterapia tiene una efectividad similar para los desenlaces de mortalidad y sordera.

A partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre la efectividad de la cefotaxima en monoterapia comparada con ampicilina-cefepime, ampicilina-gentamicina y ceftriaxona-vancomicina. Se desconoce la efectividad comparativa de la cefotaxima como monoterapia en términos de secuelas neurológicas, complicaciones y el tiempo para negatividad del cultivo de LCR; así mismo, no se tiene información respecto a los beneficios comparativos de la combinación cefotaxima más ampicilina o vancomicina y sobre la efectividad comparativa de la cefotaxima como monoterapia o terapia combinada en niños menores de un año o menores de tres meses de edad.

Seguridad

La cefotaxima en monoterapia es más segura para reducir la ocurrencia de diarrea comparada con ceftriaxona, para esta misma comparación, el perfil de seguridad es similar respecto a otros eventos adversos. En comparación con ampicilina más cloranfenicol o gentamicina, la cefotaxima en monoterapia presenta una seguridad similar con relación a la incidencia de diarrea, neutropenia y rash en piel.

A partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre la seguridad de la cefotaxima en monoterapia comparada con ampicilina-cefepime, ampicilina-gentamicina y ceftriaxona-vancomicina. Se desconoce la seguridad comparativa de la cefotaxima en combinación con ampicilina o vancomicina y el perfil de seguridad comparativo de la cefotaxima como monoterapia o terapia combinada en niños menores de un año o menores de tres meses de edad.

Referencias bibliográficas

1. Goldman L, Schafer A. Cecil y Goldman Tratado de medicina interna. 24 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013.
2. Instituto Nacional de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública - SIVIGILA, Bogotá D.C. [10/10/2014]. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/sivigila.aspx>.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
4. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
5. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
6. INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C.2013 [Octubre de 2014]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.
8. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Consulta Datos de Productos 2013 [Octubre de 2014]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
9. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
10. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.

12. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
13. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
14. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
15. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
16. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
17. Flodgren G, Eccles MP, Shepperd S, Scott A, Parmelli E, Beyer FR. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 (7):CD009255. PubMed PMID: 21735443. Pubmed Central PMCID: PMC4204491. Epub 2011/07/08. eng.
18. Prasad K, Singhal T, Jain N, Gupta PK. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (2):CD001832. PubMed PMID: 15106163. Epub 2004/04/24. eng.
19. Brozek J, Oxman A, Schünemann H. GRADEpro Version 3.6 for Windows [Computer program]. 2008.
20. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Versión 5.3. ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
21. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet*. 1989 Jun 10;1(8650):1281-7. PubMed PMID: 2566824. Epub 1989/06/10. eng.
22. Lewin S, Oxman AD, Lavis JN, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 8: Deciding how much confidence to place in a systematic review.

Health research policy and systems / BioMed Central. 2009;7 Suppl 1:S8. PubMed PMID: 20018115. Pubmed Central PMCID: PMC3271835. Epub 2009/12/19. eng.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.

Fecha de la consulta: 13/11/2014

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
INVIMA 2007M- 0006947	AFOX ® CEFOTAXIME 1T.0 G	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: intramuscular, intravenosa Presentación: caja por 1,6, 10, 12 frascos vial de vidrio tipo i por 1 g. de polvo más ampolla con solvente por 5 ml.	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	BIOTOSCANA FARMA S.A.
INVIMA 2005M- 005317-R2	CLAFORAN 500 MG.	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 500 mg Vía de administración: parenteral Presentación: caja por un frasco vial, de vidrio tipo i, incoloro, tapón color rojo de clorobutilo y agrafe de vi aluminio, y una ampolleta de vi	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
INVIMA 2006M- 004298-R1	CEFOTAXIMA 1G	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: Parenteral, intramuscular, intravenosa Presentación: Caja por 1, 2,3, 5, 6, 10, 20, 50, 100, 500 frascos ampolla x 1 gramo cada uno.	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	VITALIS S.A. C.I.
INVIMA 2005M- 005318-R2	CLAFORAN 1,0 G	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: parenteral Presentación: Caja por un frasco ampolla con 1 g polvo estéril + una ampolla con solvente (agua estéril para inyección).	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
INVIMA	FOTEXINA I.V.	Forma farmacéutica:	Infecciones del tracto	LABORATORIOS

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
2006M-006008 R1		soluciones Concentración: 1 g Vía de administración: parenteral Presentación: Caja con 1, 100 frascos ampolla con 1g de principio activo sin diluyente.	genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	PISA S.A. DE C.V.
INVIMA 2005M- 0004770	CEFOTAXIMA 1G	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: intramuscular, intravenosa Presentación: caja individual por 25 viales	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	LABORATORIOS BAXTER S.A.
INVIMA2006 M-005989 R1	CEFOTAXIMA 500 MG POLVO ESTERIL PARA INYECCION	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 500 mg Vía de administración: intramuscular, intravenosa Presentación: Caja con vial en vidrio tipo i, con tapón gris de cloro butilo y agrafe de aluminio vial por 500 mg+ ampolla x 2 ml de agua ester.	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	LABORATORIOS LA SANTE S.A.
INVIMA 2008M- 0008759	TAXOCEF-1® CEFOTAXIMA PARA INYECCION USP 1G	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: intramuscular, intravenosa Presentación: caja con 1, 10, 12, 20, 30, 40, 50, 100 viales de vidrio tipo i tapón de bromobutilo y agrafe de aluminio conteniendo polvo estéril	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	OKASA PHARMA PVT LTDA.
INVIMA 2008M- 0007911	CEFOTAXIME 1 G POLVO ESTERIL PARA SOLUCION INYECCION	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: intramuscular, intravenosa Presentación: caja de cartón con 10, 50, 100 frascos x 1 g cada frasco de vidrio transparente tipo i, tapón de bromobutilo, aluminio y tapa flip-off	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	CARLON S.A.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
INVIMA 2012M- 0001613-R1	CEFOTAXIMA 1 G. INYECTABLE	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: intramuscular, intravenosa Presentación: caja x un vial del producto + ampolla de agua de 5ml, frasco vial en vidrio tipo i + tapón de caucho+ agrafe de aluminio- ampolla	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	GENFAR S.A.
INVIMA 2009M- 0010042	CEFOTAXINA SODICA PARA INYECCION USP POR 1000 MG	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1000 mg Vía de administración: intramuscular, intravenosa Presentación: caja plegadiza por diez viales de vidrio tipo iii transparente e incoloro 1000 mg/4ml con tapón de caucho gris con sello flip of	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	VENUS REMEDIES LIMITED
INVIMA 2006M- 0005269	CEFOTAXIME 1.0 G	Forma farmacéutica: polvos Concentración: 1 g Vía de administración: parenteral Presentación: frasco vial por 1g , 10g (uso institucional u hospitalario)	Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio producidas por gérmenes sensibles a la cefotaxima y alternativo en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia y septicemia, cuando no han respondido a otros tratamientos.	FARMALOGICA S.A

Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Reviews (best balance of sensitivity and specificity)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Meningitis, Bacterial/ (21067) 2 (meningiti\$ adj5 bacterial).tw. (6734) 3 or/1-2 (23811) 4 exp Cefotaxime/ (11978) 5 cefotaxim\$.tw. (7068) 6 cephotaxim\$.tw. (60) 7 or/4-6 (16302) 8 3 and 7 (966) 9 limit 8 to (yr="2009-Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (15)
Referencias identificadas	15

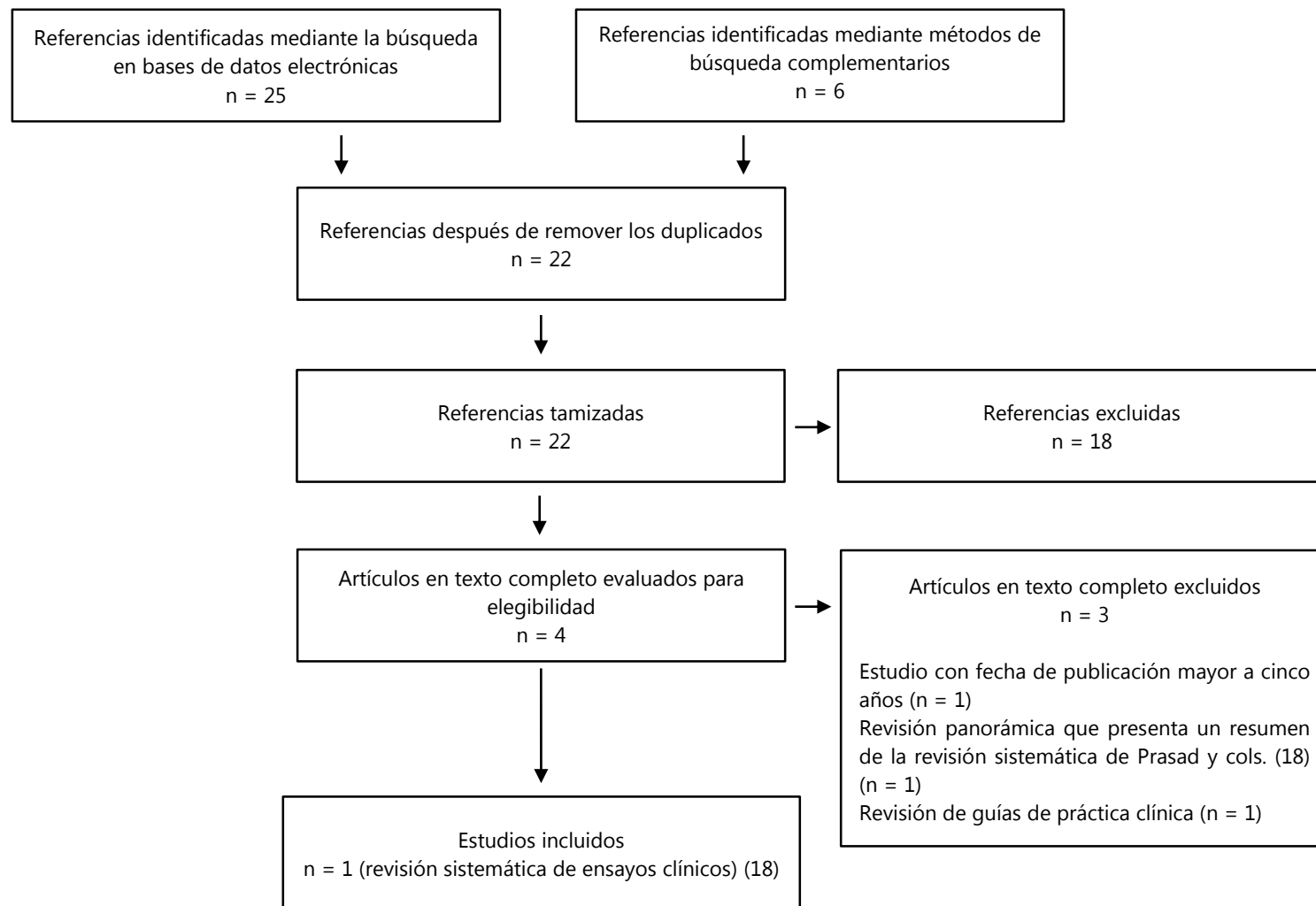
Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane Review, meta analysis, systematic review
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'bacterial meningitis'/exp (13,995) #2 (meningiti* NEAR/5 bacterial):ab,ti (7,938) #3 #1 OR #2 (16,406) #4 'cefotaxime'/exp (32,739) #5 cefotaxim*:ab,ti (9,044) #6 cephotaxim*:ab,ti (93) #7 #4 OR #5 OR #6 (33,892) #8 #3 AND #7 (1,861) #9 #3 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2009-2014]/py AND [embase]/lim (6)
Referencias identificadas	6

Reporte de búsqueda electrónica No.3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Meningitis, Bacterial] explode all trees (344) #2 (meningiti* near/5 bacterial):ti,ab (215) #3 #1 or #2 (437) #4 MeSH descriptor: [Cefotaxime] explode all trees (1612) #5 cefotaxim*:ti,ab (614) #6 cephotaxim*:ti,ab (2) #7 #4 or #5 or #6 (1871) #8 #3 and #7 Publication Year from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) (2)
Referencias identificadas	2

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Other Reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Meningitis, Bacterial] explode all trees (344) #2 (meningiti* near/5 bacterial):ti,ab (215) #3 #1 or #2 (437) #4 MeSH descriptor: [Cefotaxime] explode all trees (1612) #5 cefotaxim*:ti,ab (614) #6 cephotaxim*:ti,ab (2) #7 #4 or #5 or #6 (1871) #8 #3 and #7 Publication Year from 2009 to 2014, in Other Reviews (1)
Referencias identificadas	1

Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Systematic reviews
Estrategia de búsqueda	(mh:(cefotaxima)) OR (tw:(cefotaxim*)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews"))
Referencias identificadas	1

Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Herramienta tomada de Liberati y cols. (15). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 4. Listado de estudios incluidos.

Prasad K, Singhal T, Jain N, Gupta PK. Third generation cephalosporins *versus* conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (2):CD001832.

Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Rocca U, Rosell A, Chávez L, Villalobos A, Bromley L. Cefalosporinas de 3ra. generación en las infecciones del sistema Nervioso Central Third generation cephalosporins in central nervous system infections. Galeno. 1985 1985/08PY - 1985;15(173):37-42. es.

Razón: es un estudio con fecha de publicación mayor a cinco años.

Prasad K, Karlupia N, Kumar A. Treatment of bacterial meningitis: An overview of Cochrane systematic reviews. Respiratory Medicine. 2009;103(7):945-50.

Razón: es una revisión panorámica que presenta un resumen de la revisión sistemática de Prasad y cols. (18).

De Gaudio M, Chiappini E, Galli L, De Martino M. Therapeutic management of bacterial meningitis in children: A systematic review and comparison of published guidelines from a European perspective. Journal of Chemotherapy. 2010;22(4):226-37.

Razón: es una revisión de guías de práctica clínica.

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).

Prasad y cols. (18)		
Criterio		Valoración
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión. 		Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 		Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 		Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.		Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?		Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 		Si

(...Continuación)

Criterio	Valoración
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). Si existió heterogeneidad, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	No
Calidad global	9/11 (Alta)

Herramienta tomada de Shea y cols. (16). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

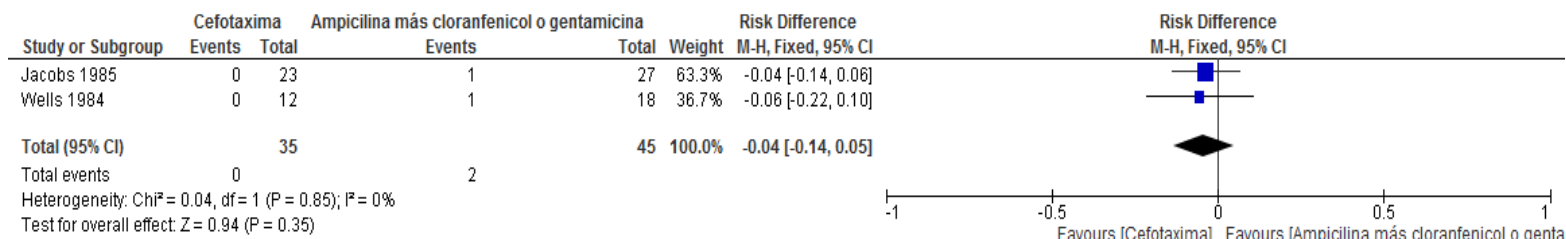
Prasad y cols. (18)	
Tipo de revisión	Actualización. Esta revisión Cochrane ha sido clasificada como “estable” por la Colaboración Cochrane (27 de Mayo del 2013). La revisión se considera vigente para la fecha, porque es poco probable que exista nueva evidencia que pueda cambiar sus conclusiones.
Población	Pacientes de cualquier edad o sexo con meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad. Los criterios empleados para el diagnóstico de MBA incluyeron varias combinaciones de características clínicas y composición del LCR. Las características clínicas consistieron en fiebre, dolor de cabeza, vómito y rigidez en el cuello, con o sin alteración sensorial. El análisis del LCR consistió de pleocitosis polimorfonuclear, aumento de la concentración de proteínas y disminución de la concentración de glucosa.
Subgrupos	Se realizó un análisis basado en el agente etiológico: <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>N. meningitidis</i> . Se examinaron los desenlaces de muerte, sordera y falla al tratamiento en países de altos y bajos-medianos ingresos.
Comparaciones	Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) versus tratamiento antibiótico convencional (penicilina sola, ampicilina más cloranfenicol, penicilina más cloranfenicol y cloranfenicol solo).
Desenlaces	Primarios: muerte de cualquier causa (en el hospital o durante el periodo de seguimiento), sordera severa (definida como una interferencia o que pudiera interferir con la actividad usual), otras secuelas discapacitantes (definidas como cualquier secuela al final del periodo de seguimiento, causando dependencia en cualquier actividad diaria por ejemplo, caminar, ir al baño, bañarse, vestirse o comer, o causando inhabilidad para llevar a cabo el trabajo previo), falla al tratamiento (definida como la presencia de uno o más desenlaces primarios, por ejemplo, muerte, secuela discapacitante o sordera severa, al final del periodo de seguimiento). Secundarios: eventos adversos (por ejemplo, diarrea, agranulocitosis o rash en piel) y positividad del cultivo de LCR para la bacteria causante, después de 10-48 horas.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	La revisión incluyó 19 ensayos clínicos (1496 pacientes), cuatro de estos ensayos (266 pacientes) fueron relevantes para la pregunta abordada por la presente evaluación.
Bases de datos consultadas	CENTRAL, MEDLINE y EMBASE.
Fuentes de literatura gris	Contacto con expertos temáticos y compañías farmacéuticas.
Fecha de búsqueda	7 de Abril de 2011.
Rango de fecha de búsqueda	1966-2011.
Restricciones de lenguaje	Ninguna.
Otros límites empleados	Ninguno.
Calidad de los estudios primarios	Los ensayos clínicos que fueron relevantes para la pregunta abordada por la presente evaluación, se consideraron de riesgo de sesgo poco claro (herramienta Cochrane).

(...Continuación)

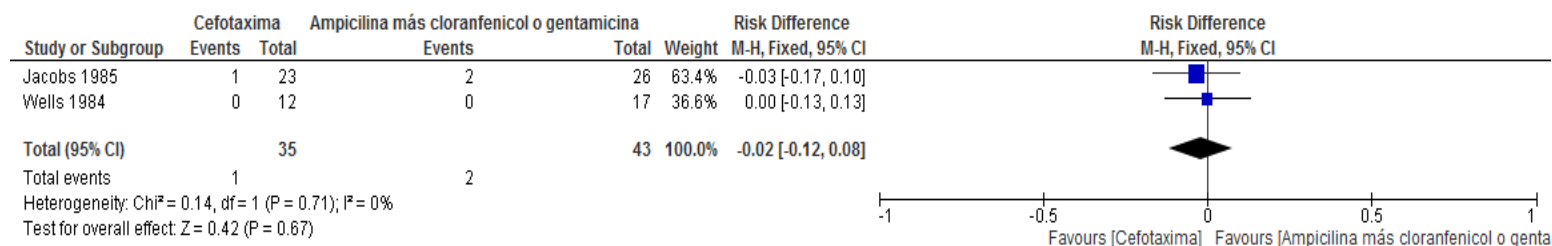
Prasad y cols. (18)	
Fuentes de financiación	India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.
Conclusiones	La revisión muestra diferencias no clínicamente importantes entre cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) y antibióticos convencionales (combinación de ampicilina-cloranfenicol o cloranfenicol solo). Por lo tanto la escogencia del antibiótico dependerá del costo y su disponibilidad. Los patrones de resistencia a los antimicrobianos contra varios antibióticos requieren una vigilancia cercana en países de bajos-medianos ingresos, así como en países de altos ingresos.

Anexo 8. Meta-análisis de la cefotaxima en monoterapia *versus* ampicilina más cloranfenicol o gentamicina.

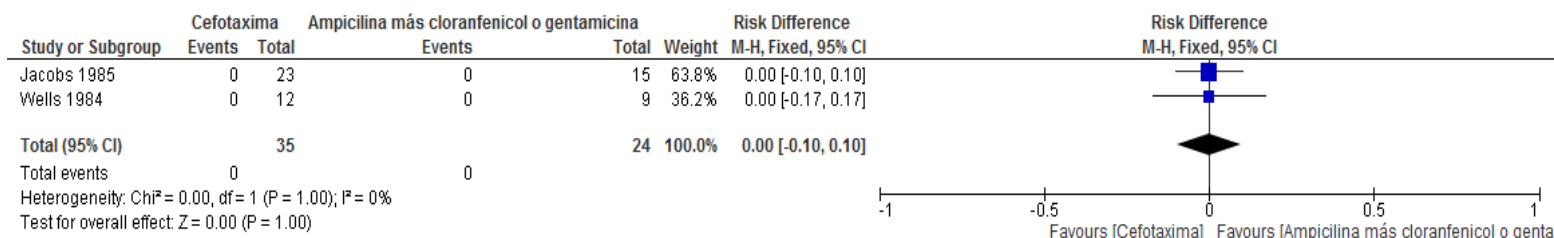
Desenlace: mortalidad.



Desenlace: sordera.



Desenlace: positividad del cultivo de LCR (10-48 horas después de comenzar el tratamiento).



Anexo 9. Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis de la cefotaxima en monoterapia *versus* ampicilina más cloranfenicol o gentamicina.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Jacobs 1985	?	?	?	?	?	+	?
Wells 1984	?	?	?	?	?	+	?

Figura adaptada de Prasad y cols. (18).



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)
