

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

**INCIDENCIA, AGENTES ETIOLÓGICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN
POST-OPERATORIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL DE BOGOTÁ, COLOMBIA, ENTRE LOS AÑOS 2012 Y 2017**

Juan Guillermo Arámbula Neira
Santiago Aristizábal Ortiz
Juan David Calderón Sánchez
Johan Sebastián Espitia Pedraza

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2019
2019**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

**INCIDENCIA, AGENTES ETIOLÓGICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN
POST-OPERATORIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL DE BOGOTÁ, COLOMBIA, ENTRE LOS AÑOS 2012 Y 2017**

Juan Guillermo Arámbula Neira
Santiago Aristizábal Ortiz
Juan David Calderón Sánchez
Johan Sebastián Espitia Pedraza

Directores: Dr. Jorge Humberto Aristizábal Maya y Dr. Edgar Antonio Ibáñez Pinilla

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2019**

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado con amor a:

La Universidad El Bosque, por ser nuestra casa durante los años más felices de la vida.

La Facultad de medicina de la Universidad El Bosque, por enseñarnos a ser no solo buenos médicos sino también buenos seres humanos.

A nuestros maravillosos padres, sin ellos nada de esto sería posible:

- *María Claudia Neira Sayago (Madre de Juan Guillermo Arámbula Neira)*
- *Guillermo Antonio Arámbula Ochoa (Padre de Juan Guillermo Arámbula Neira)*
- *Luz Mónica Ortiz Gutiérrez (Madre de Santiago Aristizábal Ortiz)*
- *Jorge Humberto Aristizábal Maya (Padre de Santiago Aristizábal Ortiz)*
- *Martha Consuelo Sánchez León (Madre de Juan David Calderón Sánchez) (q.e.p.d)*
- *Miguel Alfonso Calderón Poveda (Padre de Juan David Calderón Sánchez)*
- *Claudia Pedraza Miranda (Madre de Johan Sebastián Espitia Pedraza)*
- *José Espitia Peñalosa (Padre de Johan Sebastián Espitia Pedraza)*

A todas esas otras personas que nos ayudaron a llegar hasta acá.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias a:

La Fundación Cardioinfantil, por permitir hacer este trabajo en su excelente institución.

La Universidad El Bosque por enseñarnos y hacernos dar cuenta de lo que somos capaces.

Al Dr. Jorge Humberto Aristizábal Maya, por dirigir el proyecto, ayudarnos a desarrollar la idea y creer en nosotros.

Al Dr. Edgar Antonio Ibáñez Pinilla por sus consejos y guía.

A la Dra. Karen Julieth Moreno Medina por sus revisiones y constante retroalimentación.

En realidad, nadie sabe que está viviendo el momento más feliz de su vida mientras lo vive (1).

Tabla de Contenidos

Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Tabla de Contenidos	7
1. Listado de Tablas y Anexos	10
1.1. Tablas	10
1.2. Anexos	10
2. Glosario	11
3. Abreviaturas	13
4. Resumen	14
5. Abstract	16
6. Introducción	17
7. Planteamiento del Problema	19
8. Justificación de problema	21
9. Objetivos	22
9.1. General	22
9.2. Específicos	22
10. Aspectos Éticos y Legales	24
11. Marco teórico	26
11.1. Enfermedades infecciosas	26
11.1.1. Definición de Enfermedad Infecciosa	26
11.1.2. Epidemiología de las Enfermedades Infecciosas	26
11.2. Infección post-operatoria	27
11.2.1. Definición	27
11.2.2. Epidemiología	29
11.3. Infección del Sistema Nervioso Central	30
11.3.1. Sistema nervioso	30
11.3.1.1. Definición y función del sistema nervioso	30

11.3.1.2.	División del sistema nervioso	31
11.3.2.	Infección del Sistema Nervioso	31
11.3.2.1.	Definición de Infección del Sistema Nervioso	31
11.3.2.2.	Clasificación del Sistema Nervioso	32
11.3.2.3.	Epidemiología del Sistema Nervioso	34
11.3.3.	Infección Post-Operatoria del Sistema Nervioso Central	35
11.3.3.1.	Definición de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	35
11.3.3.2.	Clasificación de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	35
11.3.3.3.	Epidemiología de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	41
11.3.3.4.	Agentes Etiológicos de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	42
11.3.3.5.	Factores de Riesgo de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	42
12.	Estado del Arte	43
12.1.	Epidemiología de la Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	43
12.2.	Agentes Etiológicos de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	43
12.3.	Factores de Riesgo de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central	44
13.	Metodología	48
13.1.	Tipo y diseño general del estudio	48
13.2.	Población	48
13.3.	Criterios de selección	48
13.3.1.	Criterios de inclusión	48
13.3.2.	Criterios de exclusión	49
13.4.	Muestra	49
13.5.	Unidad de análisis y observación	50
13.5.1.	Variables de estudio: Definiciones operacionales	50
13.6.	Planes de reclutamiento	52
13.7.	Procedimientos para la recolección de información	52
13.8.	Instrumentos a utilizar	52
13.9.	Métodos para el control de calidad de datos	54
13.10.	Plan de Análisis	54
13.11.	Sesgos y Control de Sesgos	54
14.	Consideraciones Logísticas y Administrativas	56
14.1.	Cronograma	56
14.2.	Presupuesto	57

15.	Resultados Esperados	59
16.	Métodos de difusión de la información	60
17.	Anexos	61
18.	Bibliografía	66

1. Listado de Tablas y Anexos

1.1. Tablas

1.1.1. Tabla 1: Definiciones Operacionales

1.1.2. Tabla 2: Operacionalización de Variables

1.1.3. Table 3: Cronograma

1.1.4. Tabla 4: Presupuesto

1.1.5. Tabla 5: Grupo de Trabajo

1.2. Anexos

1.2.1. Anexo 1. Revisión en la Literatura de la Epidemiología de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

1.2.2. Anexo. 2 Revisión de la Literatura de los Agentes Etiológicos de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

1.2.3. Anexo 3. Revisión de los Factores de Riesgo para Las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

1.2.4. Anexo 4. Ejemplo del Instrumento a Utilizar

2. Glosario

Antisepsia: Destrucción de los gérmenes causantes de enfermedades.

Aracnoides: Delicada membrana que rodea al encéfalo y médula espinal.

Coagulación: Proceso de la interacción de los factores de coagulación sanguínea que da lugar a un coágulo.

Asepsia: Prevención de acceso de organismos infectantes al sitio de una infección potencial.

Cráneo: Esqueleto de la cabeza que incluye los huesos faciales y los huesos que encierran el cerebro.

Craneotomía: Incisión quirúrgica en el cráneo.

Duramadre: La más externa de las tres meninges, una membrana fibrosa de tejido conjuntivo que rodea al encéfalo y a la médula espinal.

Empiema: Acumulación de material purulento en los tejidos, órganos o espacios circunscritos, asociado usualmente a signos de infección.

Encefalitis: Inflamación del encéfalo producida por infección, procesos autoinmunes, toxinas u otras afecciones.

Encéfalo: Parte del sistema nervioso central contenida dentro del cráneo.

Enzima: Moléculas biológicas que poseen actividad catalítica. Pueden darse naturalmente o ser creadas sintéticamente.

Espacio epidural: Espacio entre la duramadre y las paredes del canal vertebral.

Factor de riesgo: Aspecto del comportamiento personal o estilo de vida, exposición ambiental, característica innata o heredada, que, sobre la base de evidencia epidemiológica, se sabe que está asociada con alguna afectación relacionada con la salud que es considerada importante prevenir.

Fístulas: Comunicación anormal que se ve con mayor frecuencia entre dos órganos internos, o entre un órgano interno y la superficie del cuerpo.

Homeostasis: Procesos por los que el medio interno de un organismo tiende a permanecer equilibrado y estable.

Infección: Invasión y multiplicación de microorganismos en el organismo huésped que pueden causar enfermedades o afecciones.

Infección Nosocomial: Cualquier infección que un paciente contrae en una institución de salud.

Meninges: Las tres membranas que rodean al encéfalo y la médula espinal. Son la duramadre, la piamadre y la aracnoides.

Meningitis: Inflamación de las membranas que recubren al cerebro y/o la médula espinal constituidas por la piamadre, aracnoides y duramadre.

Morbimortalidad: Medida de la carga de enfermedades usando los años perdidos de vida por incapacidad (DALY). La métrica se desarrolla para evaluar la carga de enfermedades de manera coherente entre las enfermedades, los factores de riesgo y las regiones. Esta medida basada en el tiempo combina los años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida perdidos debido al tiempo vivido en estados de salud no completa.

Patógenos: Agentes capaces de ejercer un efecto perjudicial sobre el cuerpo.

Piamadre: La más interna de las tres meninges que cubren el encéfalo y la médula espinal.

Profiláctico: Acción para la prevención de enfermedades.

Septicemia: Infección grave y generalizada de todo el organismo debida a la existencia de un foco infeccioso en el interior del cuerpo del cual pasan gérmenes patógenos a la sangre.

Subdural: Cavidad potencial que separa la aracnoides de la duramadre.

Ventriculitis: Inflamación de los ventrículos cerebrales.

3. Abreviaturas

En el presente trabajo se utilizan las siguientes abreviaturas:

CI: Intervalo de confianza.

CDC: Centro de control y prevención de enfermedades.

DALY: Años perdidos por incapacidad.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

NHSN: National Healthcare Safety Network.

OMS: Organización mundial de la salud.

OR: Odds ratio.

PCNSI: Infección post-operatoria del sistema nervioso central.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

4. Resumen

El objetivo de este artículo es determinar la incidencia, agentes etiológicos y factores de riesgo de las infecciones post-operatorias del sistema nervioso central, describiendo características físicas de la población blanco, examinando la exposición a factores de riesgo determinados según la literatura y su relación con la enfermedad, así como el agente etiológico causante de la infección. El tipo de estudio es cohorte retrospectivo en una población de pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017. Con una muestra mayor a 385 pacientes repartidos en los años mencionados con una precisión absoluta del 3% y una confiabilidad del 95%, en los cuales se tuvieron en cuenta el análisis de las variables como lo son el: uso de antiagregante plaquetario, sexo, edad, profilaxis antibiótica, resultado de cultivo para microorganismo causante de infección, tipo de cirugía, tiempo de cirugía, drenaje de LCR, fuga de LCR y reintervención. Posteriormente se revisará la relación que hubo entre los factores de riesgo, las variables, y el desarrollo de PCNSI por medio de tablas, pruebas de asociación y gráficos. Teniendo en cuenta la incidencia, los agentes etiológicos y factores de riesgo para el desarrollo de PCNSI en los diferentes estudios revisados de diferentes países podemos esperar que la incidencia en nuestra población oscile entre 1 y 10%. Con respecto a los agentes etiológicos causantes de la infección esperaríamos que el que se presente con mayor frecuencia sea el *Staphylococcus aureus*, seguido por el *Staphylococcus epidermidis*, y posteriormente gram negativos. Con relación a los factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de PCNSI en nuestra población se supondría que el drenaje de líquido cefalorraquídeo y el uso de profilaxis antibiótica sean los más relevantes. Con el fin de resolver la pregunta problema:

¿Cual es la incidencia, los factores etiológicos y los factores de riesgo de infección post-operatoria del sistema nervioso central en pacientes mayores de 16 años sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos en la fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia en el período Enero de 2012 y Junio de 2017?

Palabras Clave: Factor de riesgo. Infección post-operatoria del sistema nervioso central. Infección del sitio operatorio. Incidencia. Neurocirugía. Neuroinfección. Post-operatorio.

5. Abstract

The subject of this article is to determine the incidence, the causative agents and the risk factors of the post-operative infections in the central nervous system, by describing the physical characteristics of the sample population. Doing an examination of the different risk factors according to the literature, the relation with the disease, and the etiologic agent, this study is a retrospective cohort in a population of patients ≥ 16 years old that underwent neurosurgical cranean procedures in the hospital Fundación Cardioinfantil in Bogota, Colombia, from January 2012 to June 2017. The sample of 385 patients had a precision of 3% and a confidence interval of 95%. The following variables were taken into account: use of platelet antiaggregant, sex, age, antibiotic prophylaxis, culture result for microorganism causing infection, type of surgery, surgery time, CSF drainage, CSF leak and reoperation. The relation between the risk factors, variables, and the development of the PCNSI will be shown through tables and graphics with the goal of answering the main question:

Which is the incidence, the causal agents, and the risk factors of the post-operative central nervous infections in patients older than 16 years old that underwent into neurological procedures in the hospital Fundación Cardioinfantil in Bogotá, Colombia; from January 2012 to June 2017?

6. Introducción

La infección post-operatoria del sistema nervioso central (PCNSI por sus siglas en inglés) es un tema poco estudiado. Aunque la entidad suele llegar a ser escasa, con una incidencia que varía entre <1% a 8% dependiendo la población estudiada (2), esta puede llegar a ser una complicación seria que aumenta la morbimortalidad de los procedimientos neuroquirúrgicos alrededor del mundo. Se puede clasificar en infecciones intracraneanas, las cuales incluyen el absceso cerebral, la infección subdural o epidural y la encefalitis, la meningitis o ventriculitis, y el absceso espinal (3). Algunos de los factores de riesgo que han sido reportados para este tipo de infecciones incluyen el sexo masculino, las fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), las cirugías subsecuentes, la duración de la cirugía y el tipo de profilaxis antibiótica que se administre (2) (4) (5). Dependiendo de la población, existen variaciones en los agentes etiológicos aislados en este tipo de infecciones, sin embargo entre los más comunes se encuentran principalmente bacterias gram positivas como el *Estafilococo Aureus* (con variabilidad en la frecuencia de meticilino resistencia) (5), y bacterias gram negativas como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (4).

En este momento, en el país no hay datos reportados de la incidencia, agentes causales y factores asociados de las PCNSIs y dada su gravedad cuando se presentan es de gran importancia poder caracterizar la entidad con datos epidemiológicos locales. Por estas razones se decide hacer un trabajo de investigación que pretenda determinar la incidencia, etiología y factores asociados de las PCNSIs en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, entre Enero de 2012 y Junio de 2017.

La Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, es una fundación sin ánimo de lucro de cuarto nivel de complejidad reconocida nacional e internacionalmente por su calidad técnico-científica y humana. El servicio de neurocirugía de la institución, fundado en el 2000 y dirigido por el Dr. Jorge Humberto Aristizábal desde entonces, recibe pacientes tanto nacionales como internacionales y es uno de los centros de referencia del país.

7. Planteamiento del Problema

La PCNSI es una de las patologías más complejas que afectan la salud de los pacientes sometidos a cirugía intracraneal lo que resulta muchas veces en aumento de la morbilidad y mortalidad (6). Aunque su incidencia no es muy alta, es un problema grave tanto en morbilidad y mortalidad e incremento de los gastos hospitalarios. Se estima que en Estados Unidos puede tener un aumento de hasta 10 billones de dólares anuales. Se ha identificado ciertos factores de riesgo involucrados en la PCNSI (6) (5) (2).

Los factores de riesgo que se encuentran involucrados en la PCNSI pueden ser el sexo masculino, las fístulas de LCR, las cirugía subsecuentes, la duración de la cirugía y el tipo de profilaxis antibiótica que se administre (4) (7). De los factores anteriormente mencionados los que se encuentran con mayor relación para presentar PCNSI son el drenaje de LCR, consiguiente se encuentra la ausencia de profilaxis antibiótica (8) (9) (10) (11).

De los microorganismos aislados con mayor incidencia para el desarrollo de la enfermedad se encuentran bacterias gram positivas como el *Estafilococo aureus* y bacterias gram negativas como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (4) (11) (5) (12).

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado podemos decir que ciertos factores que se encuentran involucrados en el desarrollo de PCNSI son modificables e intervenibles al momento de realizar un procedimiento quirúrgico como lo son un adecuado lavado quirúrgico del área en la que se va a realizar el procedimiento, buen uso de antibiótico profiláctico en dosis y tiempo, el no utilizar más tiempo del necesario para realizar un procedimiento quirúrgico, o evaluar los beneficios y viabilidad de dar una reintervención quirúrgica; todo esto teniendo en cuenta cada caso por separado y evaluado todos los

factores relacionados que puedan influir en las decisiones del equipo quirúrgico. Esto con el fin de trabajar en la prevención de la enfermedad infecciosa, de este modo reduciendo la morbilidad y mortalidad, así como también reduciendo los grandes costos puede generar la PCNSI al sistema de salud.

En Colombia no se tienen datos claros relacionados a la incidencia de la PCNSI y sus factores de riesgo. La cual puede llegar a tener un impacto muy importante en la calidad de vida de los pacientes y en repercusiones económicas para el sistema de salud.

A pesar de que la incidencia de la PCNSI puede llegar a ser del 1 al 8% se cree que es mayor ya que no todos los casos son notificados o pueden pasar desapercibidos, sumado a la gran afectación en la calidad de vida de los pacientes y su impacto a nivel económico este problema de salud puede llegar a ser mucho más grande de lo que se cree (2). Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, surge la siguiente pregunta:

¿Cual es la incidencia, los factores etiológicos y los factores de riesgo de infección post-operatoria del sistema nervioso central en pacientes mayores de 16 años sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, en el período Enero de 2012 y Junio de 2017?

8. Justificación de problema

La PCNSI a pesar de tener una incidencia baja representa un problema grave en términos de morbimortalidad y costos para el sistema de salud. Por lo cual incita a los autores a realizar una investigación acerca de la incidencia, agentes etiológicos y factores de riesgo asociados para el desarrollo de PCNSI en pacientes mayores de 16 años sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos en la fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia en el periodo Enero de 2012 y Junio de 2017.

Con el fin de adquirir y brindar conocimiento sobre la enfermedad, su curso natural y clasificación, así como la incidencia y los factores de riesgo asociados para el desarrollo de PCNSI, ya que en Colombia la información sobre este tema es muy limitada.

9. Objetivos

9.1. General

Determinar la incidencia, agentes etiológicos y factores riesgo de las infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a procedimientos neuroquirúrgicos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017.

9.2. Específicos

- A. Caracterizar a la población del estudio por medio de variables demográficas (edad, sexo, entre otros).
- B. Establecer la incidencia de las infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017.
- C. Identificar los agentes etiológicos presentes en infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017.
- D. Establecer los factores de riesgo de las infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en Fundación

Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017, y su significancia estadística.

10. Aspectos Éticos y Legales

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (13) y la Resolución 8430 de Octubre 4 de 1993: y debido a que esta investigación se consideró como una investigación sin riesgo conforme al Artículo 11 de la Resolución 8430 de Octubre 4 de 1993 y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución (14), este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- A. A el valor de esta investigación radica en buscar mejorar el conocimiento que se posee acerca de la incidencia, factores de riesgo de la población que es atendida en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia que aumentan la aparición de neuroinfección en post-operatorio, y los agentes etiológicos presentes.
- B. Todos los pacientes que pertenecen al estudio serán seleccionados en forma justa, equitativa y sin prejuicios personales o preferenciales, los pacientes no presentan ningún riesgo y presenta a cambio beneficios a través de los conocimientos obtenidos de la investigación, los participantes en el estudio mantendrán su privacidad y su información personal no será revelada al público bajo ninguna circunstancia.
- C. El conocimiento que se busca obtener en este estudio no puede ser obtenido de otra manera debido a que al ser datos sobre los factores de riesgo en seres humanos que precipitan la aparición de PCNSIs y por tanto es imposible reproducir las mismas las condiciones necesarias para este estudio bajo otro escenario.

- D. Este estudio no representa ningún riesgo para los pacientes involucrados debido a que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

- E. Este estudio será realizado por investigadores a su vez están siendo supervisados por la Universidad El Bosque y la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia.

- F. Esta investigación se llevará a cabo después de obtener la aprobación por parte de la Universidad El Bosque y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia.

Este estudio presenta como limitaciones:

- A. El tiempo del estudio comprende desde Enero del 2012 a Junio del 2017.
- B. Solo se tendrán en cuenta los agentes etiológicos que fueron identificados en cada paciente.
- C. Se tendrán en cuenta datos provenientes de pacientes mayores de 16 años.

11. Marco teórico

11.1. Enfermedades infecciosas

11.1.1. Definición de Enfermedad Infecciosa

Existen muchas definiciones de infección, sin embargo, se tomará la que tal vez es más común para las ciencias de la salud. Una infección se define como una colonización de un microorganismo en un huésped. Esta colonización puede ser corta o puede persistir en el tiempo y puede conllevar a un escaso beneficio o por el contrario a un perjuicio de cualquiera de los dos implicados (15). Esta infección puede terminar desencadenando una enfermedad infecciosa la cual se define como una interacción entre el huésped y el microorganismo que genera alteraciones en la homeostasis del huésped que se manifiestan en signos y síntomas de una enfermedad (15).

11.1.2. Epidemiología de las Enfermedades Infecciosas

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2015, las tres primeras causas de muerte en el mundo se relacionan a enfermedades infecciosas (16), y aunque el número de las muertes causadas por patógenos y parásitos a ido cayendo lentamente (de un estimado de 16 millones en 1990 a un estimado de 15 millones el 2010) no se puede hablar que las cifras sean negligentes en ninguna parte del mundo (17).

Un reporte de la OMS indica que aproximadamente 50.000 hombres, mujeres y niños mueren cada día en el mundo a causa de las enfermedades infecciosas, muchas de las cuales son prevenibles hoy en día. Cerca de 30 nuevas enfermedades han surgido en los últimos 30 años, de estas, muchas implican un riesgo de salud pública importante y son especialmente vulnerables los países en desarrollo (18).

Aunque el desarrollo de nuevas tecnologías ha hecho posible el desarrollo de antibioticoterapia especializada y vacunas, las enfermedades infecciosas no se dan por vencidas. Enfermedades como la cólera, la malaria y la tuberculosis están resurgiendo en distintas partes del mundo (18) y la resistencia a antibióticos implica un nuevo riesgo para las nuevas generaciones.

En Colombia, entre el 2005 y el 2014 las enfermedades transmisibles fueron la quinta causa de mortalidad general en la población, siendo responsables del 6.78% (134.1148) de las muertes. Las cifras del país al igual que las mundiales tienden al descenso. De estas, las enfermedades respiratorias siguen siendo la primera causa de muerte; Aunque del 2005 al 2014 hubo una reducción de un 13%, estas causan 46% de todas las defunciones por enfermedades transmisibles en Colombia. En segundo y tercer lugar se encuentra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) y la septicemia respectivamente. De octavo lugar en año 2014 se encuentra la meningitis manteniendo un comportamiento similar desde el año 2005 (19).

11.2. Infección post-operatoria

11.2.1. Definición

La infección del sitio operatorio ha sido definida por el centro de control y prevención de enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) como una infección que ocurre entre los siguientes 30 días posteriores al procedimiento o hasta 1 año después de la implantación de algún material. Esta infección puede estar clasificada como superficial (piel, tejido celular subcutáneo alrededor de la herida quirúrgica) o profunda (involucrando fascia, músculo, hueso o implante). La infección después de un procedimiento quirúrgico en el sitio de operación puede causar gran cantidad de dolor, pobre curación y la necesidad de tratamiento

antibiótico, aumento del tiempo hospitalario y aumento de los costos de la hospitalización. Se estima que en Estados Unidos es de 1 a 10 billones de dólares en costos directos e indirectos. Otros problemas severos que puede causar la infección post-operatoria son: la falla en el procedimiento quirúrgico realizado, sepsis, falla orgánica y hasta la muerte, por tal razón es de vital importancia tener en cuenta los signos tempranos de respuesta inflamatoria y actuar rápidamente con el tratamiento adecuado. Algunas de las medidas que se toman para evitar el desarrollo de la infección del sitio operatorio son el uso de antibióticos profilácticos teniendo en cuenta el tipo de antibiótico, la dosis y el tiempo de tratamiento; otra medida es llevar al paciente al procedimiento quirúrgico en las mejores condiciones posibles cuando se trata de un procedimiento programado. También hay que tener en cuenta la asepsia y antisepsia preparando la zona quirúrgica donde se realizará el procedimiento utilizando las soluciones adecuadas y con el protocolo adecuado, los implementos para la realización de la cirugía deben estar estériles, el personal debe seguir las normas de bioseguridad como lo son el uso de bata estéril, tapabocas, gorro y gafas y la sala de cirugía debe estar limpia (20) (21).

Algunos de los factores de riesgo que se han encontrado al momento de presentar infección del sitio operatorio después de un procedimiento quirúrgico son enfermedades metabólicas como la diabetes, obesidad, el VIH, o coexistencia de infección remota en el paciente. Otros factores importantes para tener en cuenta es la edad del paciente, procedimientos quirúrgicos de emergencia, duración de la cirugía, tipo de cirugía y contaminación del área donde se va a trabajar, o de los implementos que se van a utilizar para realizar la cirugía (20).

Algunas de las medidas que se han utilizado para reducir las infecciones post-operatorias son el uso adecuado de antibiótico profiláctico teniendo en cuenta la dosis, el momento de inicio y la duración del

tratamiento, la limpieza del área que se va a intervenir (rasurando el cabello en caso de ser necesario alrededor del lugar de incisión) (21).

11.2.2. Epidemiología

Más de 290.000 infecciones del sitio operatorio son reportadas anualmente en Estados Unidos. Se estima que es la tercera causa más frecuente de infección nosocomial acorde al 14-16% de las infecciones hospitalarias y 38% entre los pacientes que se les realizó un procedimiento quirúrgico. Los datos europeos son similares, sugiriendo que la incidencia de infección del sitio operatorio es mayor al 20% dependiendo del procedimiento que se le realice. El incremento del uso de cirugías mínimamente invasivas ha ayudado al descenso de la incidencia de este. Por ejemplo, en pacientes que se les realizó colostomía por laparoscopia se reportó infección del sitio operatorio en el 1.1%, comparado con procedimiento abiertos por laparotomía que se reportó en un 4%. La infección del sitio operatorio fue reportada en un 2% en procedimientos mínimamente invasivos y 8% en procedimientos abiertos, la baja incidencia en procedimientos mínimamente invasivos se asocia a una incisión más pequeña, movilización más temprana, reducción del dolor post-operatorio, mejor presentación del sistema inmune y el bajo uso de catéter venoso central. Los pacientes con infección del sitio operatorio están más predispuestos a readmisión hospitalaria o a unidad de cuidados intensivos (UCI) y tienen un mayor riesgo de muerte.(22)

En un estudio de casos y controles se estudiaron a 215 pacientes con y sin infección del sitio operatorio donde se encontró que los pacientes que presentaron infección del sitio operatorio tenían un riesgo relativo de morir en (OR: 2.2) (95% CI, 1.1-4.5) con intervalo de confianza de 95%, de readmisión hospitalaria fue de (OR: 5.5) (95% CI, 4.0-7.7) y de admisión a UCI de (OR: 1.6) (95% CI, 1.3-2.0). La duración media de hospitalización de pacientes con infección del sitio operatorio fue de 11 días en comparación con los pacientes no infectados que fue de 6.5 días (95% CI: 5 - 8) en Estados Unidos, similar a Europa que fue de 9.8 días (21).

Se ha encontrado que el microorganismo más común involucrado en infección post-operatoria es el *Staphylococcus aureus* reportándose en el 50 al 80% de las veces y 12% en infección mixta. Los microorganismos Gram negativos son más comunes en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, el microorganismo va a depender del tipo de procedimiento y donde se realice. En pacientes que se les realizó algún procedimiento neuroquirúrgico el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue el *Staphylococcus aureus*. Un factor importante a tener en cuenta es el incremento de la resistencia antibiótica de los microorganismos por el uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro en situaciones no indicadas (22).

11.3. Infección del Sistema Nervioso Central

11.3.1. Sistema nervioso

11.3.1.1. Definición y función del sistema nervioso

El sistema nervioso es el conjunto de estructuras especializadas en conducir información bajo la forma de impulsos nerviosos o mediadores químicos, desde unos centros de recepción hasta unos centros de proceso, en donde se producen una respuestas que llegan a las estructuras que han de ejecutarlas (23).

Su función es recibir información en la forma de estímulos que provienen tanto del mundo exterior como del interior del cuerpo humano, los que captados por un receptor son traducidos a un impulso nervioso o mediadores químicos y son transportados hasta unos centros encargados de procesarlos, archivarlos y producir o no una respuesta a un destino específico (23).

11.3.1.2. División del sistema nervioso

El sistema nervioso se divide en sistema nervioso central y periférico. Esto dos sistemas están respectivamente formados por cerebro, cerebelo, tallo cerebral y médula espinal formada en el caso del sistema nervioso central por los nervios craneales y por los nervios raquídeos en el caso del sistema nervioso periférico (23).

El sistema nervioso central está formado por cerebro, cerebelo, tallo cerebral y médula espinal los cuales a su vez presentan subdivisiones. El cerebro con dos hemisferios cada uno con 5 lóbulos: Frontal, parietal, temporal, occipital y la ínsula. El tallo cerebral formado por: Mesencéfalo, protuberancia y médula oblongada (23). El cerebelo que posee sus divisiones: Arquicerebelo, paleocerebelo y neocerebelo; y la médula con sus porciones: Cervical, torácica, lumbar y sacra (23). El sistema nervioso periférico se encuentra conformado por 43 pares, 12 craneales y 31 raquídeos. En el caso de los pares craneales estos se encuentran constituidos por los nervios: Olfatorio, Óptico, Motor Ocular Común, Patético, Trigémino, Motor Ocular Externo, Facial, Auditivo, Glossofaríngeo, Vago, Espinal e Hipogloso. Por el número restante de pares que corresponde a los raquídeos habrá: 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo (23).

11.3.2. Infección del Sistema Nervioso

11.3.2.1. Definición de Infección del Sistema Nervioso

La infección del sistema nervioso se define como la entrada de un patógeno que ingresa al sistema nervioso central y genera un proceso infeccioso, este microorganismo puede entrar por medio de la sangre, los nervios o a través del tejido óseo (24).

11.3.2.2. Clasificación del Sistema Nervioso

Las infecciones del sistema nervioso central se pueden clasificar dependiendo del tipo de microorganismo que causó la infección sea bacterias, virus, hongos o parásitos (24).

A continuación, se menciona su clasificación según agente etiológico y temporalidad:

1. Bacterianas:

- a. Agudas: Las infecciones bacterianas agudas del sistema nervioso central son de vital importancia por su alta mortalidad en caso de no tratarlas o identificarlas a tiempo. Actualmente las infecciones bacterianas con una mayor mortalidad son las dadas por *Staphylococcus pneumoniae* con una mortalidad del 47%, seguida por *Neisseria meningitidis* con una mortalidad de 25% y posteriormente *Listeria monocytogenes* con una mortalidad del 8%(24).
- b. Subagudas: Las infecciones bacterianas subagudas son provocadas principalmente por micobacterias, y debe ser tratada oportunamente, pues el retraso en su tratamiento eleva significativamente la mortalidad en los pacientes. La infección más común de este tipo es la tuberculosis siendo una de las más importantes a nivel mundial y presentándose en brotes epidémicos siendo más común en pacientes que se encuentran inmunocomprometidos. Entre los microorganismos más comunes que pueden presentar una infección bacteriana subaguda del sistema nervioso central se encuentran el *Mycobacterium Tuberculosis* y excepcionalmente el *Mycobacterium Bovis* (24).

- c. Abscesos y Empiema subdural: Habitualmente son secundarios a diseminación de gérmenes por contigüidad. En personas inmunocomprometidas el 30-60% de los abscesos son polimicrobianos. En el absceso epidural generalmente la infección llega al espacio epidural por contigüidad o vía hematógica (desde la piel y vía intravenosa en consumo de drogas) ocasionalmente puede ocurrir tras cirugía local o anestesia epidural. Entre los microorganismos más comúnmente encontrados de forma aislada se encuentran el *Staphylococcus Aureus*, los Estreptococos y Enterobacilos. Con menor frecuencia se encuentran el *Mycobacterium Tuberculosis*, la Brucella, hongos o parásitos (24).
2. Víricas: Las infecciones del sistema nervioso central dadas por virus pueden producir comúnmente meningitis aséptica o encefalitis siendo muy común encontrar meningoencefalitis. La lista de virus con capacidad de infectar el sistema nervioso central es muy amplia por lo cual nos centraremos en las más comunes, El 50% de las formas agudas son secundarias a enterovirus, seguidas de Herpes virus (Herpes simple tipo 1, virus Varicella Zóster y Citomegalovirus, Mixovirus (parotiditis), Retrovirus (VIH) y Arbovirus (24).
3. Micóticas: Son infecciones raras y de diagnóstico complicado ya que pueden pasar desapercibidas o diagnosticadas de forma errónea, habitualmente ocurren en individuos que se encuentran inmunocomprometidos. Sin embargo, algunos pueden afectar a sujetos sanos como los son el *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitis*. Los microorganismos más comunes de este tipo que afectan el sistema nervioso

central son secundarias a *Cryptococcus Neoformans* y *Cándida albicans*, seguidas de *Coccidioides*, *Aspergillus* y *Cigomicetos* (24).

4. Parasitarias: La toxoplasmosis cerebral es la infección oportunista más frecuente del sistema nervioso central en pacientes con SIDA aunque parece que su incidencia va disminuyendo desde la utilización del tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa. Los más comunes son Toxoplasmosis y Cisticercosis (24).

11.3.2.3. Epidemiología del Sistema Nervioso

En Estados Unidos la infección bacteriana del sistema nervioso central puede ser de hasta el 40% en pacientes a los que no les fue diagnosticado o tratado a tiempo la infección. La infección causada principalmente por virus está asociada mayormente a encefalitis aguda o subaguda. Las infecciones virales emergentes imponen una importante morbilidad y mortalidad neurológicas, particularmente en las regiones de ingresos bajos y medios. En las últimas cinco décadas, los virus transmitidos por vectores, principalmente por artrópodos, han sido responsables de epidemias con una gran carga de enfermedades neurológicas, como la epidemia de virus del Zika 2015-2016 en las Américas (25). En Estados Unidos se estimó que las micosis invasivas causadas por *Candida* son responsables de 72 a 228 infecciones por millón de habitantes anualmente, mientras que el *Cryptococcus neoformans* es responsable de 30-66% de las infecciones y *Aspergillus* spp de 12-34% de las infecciones por millón de habitantes. La infección por hongos del sistema nervioso central más común en todo el mundo es la meningoencefalitis criptocócica. Se estima que entre 67 y 84% de los pacientes con criptococosis invasora desarrollan micosis del sistema nervioso central, 3-64% desarrollan candidiasis invasiva, 40% blastomicosis, 25%

coccidioidomicosis diseminada y 5-20% histoplasmosis diseminada, mientras que 12% desarrollan mucomicosis y 4 -6% aspergilosis invasiva (26).

11.3.3. Infección Post-Operatoria del Sistema Nervioso Central

11.3.3.1. Definición de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

Existen numerosas irregularidades en el reporte de las PCNSIs y por ende en su definición contemporánea (27). No existe hasta el momento definición precisa del término. La CDC/NHSN han propuesto una definición de trabajo de las infecciones del sitio operatorio y precisamente de las infecciones del sitio operatorio del sistema nervioso central que se describe a continuación (3).

11.3.3.2. Clasificación de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

A continuación, se describe las definiciones propuestas por la CDC/NHSN para tipos de infecciones específicos (3) :

A. Infección del Sistema Nerviosos Central

a. Infección Intracraneal (absceso cerebral, infección subdural o epidural, encefalitis)

- i. Al menos 1 de los siguientes criterios
 1. El paciente tiene organismos identificados en el tejido cerebral o la dura por medio de exámenes basados en cultivo o no basados en cultivo que son realizados para diagnóstico clínico o tratamiento
 2. El paciente tiene un absceso o evidencia de infección intracraneal en el examen anatómico o histopatológico

3. El paciente tiene:

a. Al menos 2 de los siguientes signos o síntomas:

- i. Cefalea
- ii. Mareo
- iii. Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$
- iv. Signos neurológicos de focalización
- v. Niveles alterados de conciencia
- vi. Confusión

b. Y al menos 1 de lo siguientes

- i. Evidencia de organismo(s) en examinación microscópica del cerebro o de tejido de absceso obtenido con aspiración por aguja o durante un procedimiento invadido o autopsia
- ii. Tests imagenológicos que sugieren infección (e.g. ultrasonografía, tomografía, imagen por resonancia magnética, arteriograma, escaneo cerebral por radionuclétido), que si es dudoso está soportado por correlación clínica
- iii. Diagnóstico por titulación de anticuerpo único (IgM) o un aumento de 4 veces en sueros pareados (IgG) para el microorganismo.

4. Paciente ≤ 1 años que tenga:

a. Al menos 2 de los siguientes síntomas

- i. Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$)

- ii. Hipotermia (<36°C)
 - iii. Apnea
 - iv. Bradicardia
 - v. Signos neurológicos de focalización
 - vi. Niveles alterados de conciencia
- b. Y al menos 1 de los siguientes
- i. Evidencia de organismo(s) en examinación microscópica del cerebro o de tejido de absceso obtenido con aspiración por aguja o durante un procedimiento invadido o autopsia
 - ii. Test imagenológicos que sugieren infección (e.g. ultrasonografía, tomografía, imagen por resonancia magnética, arteriograma, escaneo cerebral por radionuclétido), que si es dudoso está soportado por correlación clínica
 - iii. Diagnóstico por titulación de anticuerpo único (IgM) o un aumento de 4 veces en sueros pareados (IgG) para el microorganismo.

5. *NOTA: Instrucciones para el reporte*

- a. Reportar como meningitis si meningitis y encefalitis están presentes juntos
- b. Reportar como encefalitis si meningitis y absceso cerebral están presentes juntos después de la operación

- c. Reporta como absceso espinal sin meningitis y absceso espinal
están presentes juntos

b. Meningitis o ventriculitis

- i. Al menos 1 de los siguientes criterios
 - 1. El paciente tiene organismos identificados en el líquido cefalorraquídeo por medio de exámenes basados en cultivo o no basados en cultivo que es son realizados para diagnóstico clínico o tratamiento
 - 2. El paciente tiene al menos
 - a. Al menos 2 de los siguiente
 - i. Fiebre > 38°C o cefalea
 - ii. Signos meníngeos
 - iii. Signos en pares craneanos
 - b. Y al menos 1 de lo siguiente
 - i. Aumento de leucocitos, aumento de proteínas o disminución de la glucosa en líquido cefalorraquídeo (para los valores de referencia del laboratorio)
 - ii. Presencia de organismo en gram de líquido cefalorraquídeo
 - iii. Organismo identificado en sangre por medio de exámenes basados en cultivo o no basados en cultivo que son realizados para diagnóstico clínico o tratamiento

iv. Diagnóstico por titulación de anticuerpo único (IgM) o un aumento de 4 veces en sueros pareados (IgG) para el microorganismo.

3. Paciente \leq 1 años que tenga:

a. Al menos 2 se los siguientes

- i. Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), apnea, bradicardia o irritabilidad
- ii. Signos meníngeos
- iii. Signos de pares craneanos

b. Y al menos 1 de los siguientes

- i. Aumento de leucocitos, aumento de proteínas o disminución de la glucosa en líquido cefalorraquídeo (para los valores de referencia del laboratorio)
- ii. Presencia de organismo en gram de líquido cefalorraquídeo
- iii. Organismo identificado en sangre por medio de exámenes basados en cultivo o no basados en cultivo que son realizados para diagnóstico clínico o tratamiento
- iv. Diagnóstico por titulación de anticuerpo único (IgM) o un aumento de 4 veces en sueros pareados (IgG) para el microorganismo.

c. Absceso espinal

- i. Un absceso del espacio espinal epidural o subdural, sin compromiso de líquido cefalorraquídeo o estructuras de hueso adyacentes, debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios
 1. El paciente tiene organismos identificados en el absceso de espacio espinal epidural o subdural por medio de exámenes basados en cultivo o no basados en cultivo que es son realizados para diagnóstico clínico o tratamiento
 2. El paciente tiene un absceso del espacio espinal epidural o subdural en el examen anatómico o histopatológico
 3. Paciente que tenga:
 - a. Al menos 1 de los siguientes
 - i. Fiebre > 38°C
 - ii. Lumbalgia (sin otra causa aparente)
 - iii. Radiculitis (sin otra causa aparente)
 - iv. Paraparesis (sin otra causa aparente)
 - v. Paraplegia (sin otra causa aparente)
 - b. Y al menos 1 de los siguientes
 - i. Organismo identificado en sangre por medio de exámenes basados en cultivo o no basados en cultivo que son realizados para diagnóstico clínico o tratamiento y tests imagenológicos que sugieren presencia de absceso espinal, que si es dudoso está soportado por correlación clínica

4. Tests imagenológicos que sugieren presencia de absceso espinal (e.g mielografía, ecografía, tomografía computarizada, imagen por resonancia nuclear magnética o otros exámenes), que si es dudoso está soportado por correlación clínica

i. NOTA: Instrucciones para el reporte

1. Reportar como meningitis si meningitis y encefalitis están presentes juntos
2. Reportar como encefalitis si meningitis y absceso cerebral están presentes juntos después de la operación
3. Reporta como absceso espinal sin meningitis y absceso espinal están presentes juntos

11.3.3.3. Epidemiología de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

En este aparte, se describe la epidemiología de las PCNSIs basándonos en los múltiples estudios consultados para la realización de este trabajo de investigación. En el que se mencionan diferentes cifras de tasas de incidencia, entre un 1.20% hasta 9.86% las cuales difieren entre diferentes regiones del mundo y a lo largo de varios períodos de tiempo.

En Europa por ejemplo, cabe mencionar que trabajos con significancia estadística, como en Francia reportan hasta un 4% de tasa de infección para 1997 (10) pero a su vez, durante el 2005, otro estudio realizado en dicho país menciona valores del 6.60%. Lo más recientes estudios de PCNSIs con muestras poblacionales lo suficientemente grandes para definir una tasa de incidencia, mencionan cifras de infección del 9.86% en Asia Menor (5), China de 7.40% (4) y en Malasia de 7.70% (28).

11.3.3.4. Agentes Etiológicos de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

En cuanto a lo múltiples factores etiológicos descritos, se destacan diferentes microorganismos como agentes causales de ellas, los cuales son: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis (11) Pseudomona aeruginosa, Klebsiella spp, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii (29) (12). (6). Todos estos agentes etiológicos varían de acuerdo al estudio realizado. Así mismo las infecciones denominadas como mixtas fueron descritas en diversos estudios y en donde su prevalencia fue de alto valor significativo. Estos microorganismos se especifican en la tabla sobre agentes causales (Ver Estado del arte y anexo 2.).

11.3.3.5. Factores de Riesgo de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

Los factores de riesgo relacionados con las PCNSI son heterogéneos. Parece ser que la fuga de LCR y la ausencia de profilaxis antibiótica previa son dos de los más importantes (11) (8). Sin embargo, cabe mencionar factores también mencionados en la literatura que al ser tomados en cuenta podrían cambiar el pronóstico de los pacientes llevados a neurocirugías. Entre ellos están: la duración de la cirugía (7) (8), el puntaje ASA (30) (28) (8), las infecciones no relacionadas al CNS (8) (11), el sexo masculino (7) (8), cirujano que realizó la intervención (7), entre otros. (Ver Estado del Arte y Anexo 3.)

12. Estado del Arte

12.1. Epidemiología de la Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

La tasa de Infección postquirúrgica en procedimientos de neurocirugía de acuerdo a los diferentes estudios citados en este trabajo oscilan entre 1.10% y un 9.86%, siendo la craneotomía el procedimiento más frecuente realizado, se mencionan valores de hasta 4% en un estudio realizado en Francia y publicado en 1997 (10) En Estados unidos otro estudio muestra una incidencia que varía de 0.58% a 1.75% (31). Más aún, estudios más recientes realizados en Asia del Sur durante el 2015, refieren que procedimientos de columna y craneanos concluyeron que la incidencia de la infección fue de 9.86% (5). Otras investigaciones en China mostraron valores de 7.40% (4), y en Malasia incidencias de 7.70% (28). Además de los ya mencionados, un estudio retrospectivo en Francia publicado en el 2005, reportaba una tasa de incidencia del 6.60% (7) (Ver Anexo. 2).

12.2. Agentes Etiológicos de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

De acuerdo a los múltiples estudios consultados a lo largo del mundo, se han destacado múltiples agentes epidemiológicos, los cuales varían de acuerdo a los diferentes países y regiones en donde se realizaron dichos tipos de estudio. Como agentes causales que han sido aislados se han descrito desde 1986 *Staphylococcus epidermidis* en un 30.96% y coagulasa negativo en un 10.86, seguido por *Staphylococcus aureus* en un 8.91% en una muestra de 101 infectados dentro de un estudio de 9202 pacientes (11). En China por ejemplo, un análisis retrospectivo que se realizó en un período de más de diez años, publicado en el 2000 mencionan a *Pseudomona aeruginosa* con un 12.16% , seguido por *Klebsiella spp* en un 8.1%

, *Escherichia coli* 5.04% y *Acinetobacter baumannii* 5.04% con igual incidencia frente a infecciones mixtas producidas por gram negativos con 5.04% (12). Otro estudio en Taiwán publicado en el 2005 en la Journal Clinical Neuroscience y realizado con una muestra de 15200 pacientes, señala como agentes etiológicos y como principal complicación postquirúrgica a la meningitis por *Staphylococcus aureus* con 20.9% y coagulasa negativa con 11.29% y *Pseudomona aeruginosa* 8.06% con misma proporción se menciona la *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* e infecciones mixtas (29). Así mismo estudios recientes publicados en el 2015 y realizado por investigadores americanos en la India indican a la *Pseudomona aeruginosa* con 7.04% de incidencia, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumonia* ambas con un 1.40% como microorganismos aislados, sin embargo mencionan que un 90.14% de los cultivos fueron negativos en una muestra de 71 infectados dentro de una población de 363 pacientes estudiados. (5). En Egipto durante el 2014 un estudio de 1110 pacientes mostró que de 41 infectados el 24.39 % fueron a causa de *Staphylococcus aureus*, con *Escherichia coli* se obtuvo una incidencia del 12.19%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con un 9.75%, *Proteus mirabilis* con 7.31% e infecciones mixtas con un 4.87% (6). Todo esto nos aproxima a los agentes causales con mayor incidencia, resaltando que en cada estudio con resultados significativos se mencionan diferentes microorganismos. (Ver Anexo 3.)

12.3. Factores de Riesgo de las Infecciones Post-Operatorias del Sistema Nervioso Central

Se han descrito numerosos factores de riesgo asociados a las PCNSIs. Sin embargo, en la actualidad son solo pocos los que han demostrado significancia estadística relevante (Ver anexo 2.). De los primeros estudios que se realizaron cabe mencionar el estudio de casos y controles de Mollman HD y Haines SJ de 1986 en Estados Unidos, en donde con una muestra extensa de 9202 pacientes se resaltan dos factores de riesgo y un factor protector para estas entidades. Entre los factores de riesgo se encuentran la fuga de

LCR (OR: 13:1) ($p < 0.003$) y la infección no relacionada al CNS concomitante (OR: 6:1) (95% CI, 1.3-38.8) ($p < 0.016$). Entre los factores protectores que se describen el único que se establece como estadísticamente significativo es el uso de profilaxis antibiótica (11). Once años después, en 1997, se publica en *Neurosurgery* un estudio francés prospectivo multicéntrico de 2994 pacientes que como el anterior establece mediante un análisis multivariante la fuga de líquido cefalorraquídeo como uno de los factores de riesgo importantes que toca tener en cuenta a la hora de hablar de PCNSIs (OR: 145) (95% CI, 72-293) ($p < 0.0001$), también establecen la cirugía temprana subsiguiente como otro factor independiente asociado (OR: 7) (95% CI, 4-12) ($p < 0.0001$) (10). En el 2005, un estudio multicéntrico (también por Korinek AM) amplía el número de factores de riesgo que podrían estar relacionados con la entidad, con una muestra de 4578 pacientes algunos de los factores de riesgo que se establecen como estadísticamente significativos incluyen la fuga de LCR (OR: 11.48) (95% CI, 7.33-17.99), el sexo masculino (OR: 1.61) (95% CI, 1.24-2.08), el diagnóstico quirúrgico (OR: 2.66) (95% CI, 1.94-3.63), el cirujano que realizó la intervención (OR: 2.31) (95% CI, 1.77-3.03), la re-intervención temprana (OR: 1.83) (95% CI, 1.24-2.70), la duración de la cirugía (OR: 1.16) (95% CI, 1.09-1.24), y la ausencia de profilaxis antibiótica (OR: 2.11) (95% CI, 1.60-2.79) (7).

Algunos otros estudios que evalúan factores de riesgo similares incluyen el estudio de 453 pacientes retrospectivo de cohortes griego del 2007, el cual solo tiene en cuenta factores de riesgo asociados con meningitis post-craneotomía y que toma como factores con significancia estadística la cirugía a través de un seno paranasal (OR: 4.49) (95% CI, 1.30-15.58) ($p = 0.018$) (siendo este el factor más importante después de un análisis multivariante), el aumento del puntaje ASA (OR: 1.72) (95% CI, 1.08-2.765) ($p = 0.23$), los días de monitoreo de presión intracraneana (OR: 1.24) (95% CI, 1.08-1.42) ($p = 0.002$), y los días de drenaje ventricular (OR: 1.21) (95% CI, 1.00-1.47) ($p = 0.049$) (30), el estudio retrospectivo

de 2 estadounidense del mismo año de 2111 pacientes que no encuentra factores asociados (Ni el drenaje de LCR, sexo masculino, diabetes mellitus estuvieron asociados a un aumento en el riesgo para PCNSIs [p >0.05]) (2), el estudio observacional prospectivo del 2012 realizado en Malasia con una muestra de 390 pacientes, el cual encuentra factores de riesgo significativos las cirugías realizadas por especialista (OR: 76.90) (95% CI, 1.22-39.04) (p=0.021), las realizadas por un “senior medical officer” (OR: 8.69) (95% CI, 1.39-54.29) (p=0.021), las cirugías para caso infectados (OR:4.44) (95% CI, 1.33-14.81) (p=0.015), un puntaje ASA de 2 (OR:2.35) (95% CI, 1.10-5.04) (p=0.027), y una herida limpia contaminada (OR: 5.35) (95% CI, 0.93-32.36) (p=0.063) (28), entre otros estudios.

En el 2017, se publica en el *American Journal of Infection Control* una revisión sistemática y un meta-análisis chino el cual analiza 21 factores de riesgo para infecciones del sitio operatorio neuroquirúrgicas de 26 estudios de 1966 hasta el 2015, encontrando como factores de riesgo independientes significativos a la la infección no relacionada al CNS concomitante (OR: 5.42) (95% CI, 2.8-10.49), el número de cirugías (mayor a 1) (OR: 2.352) (95% CI, 1.142-4.842), el drenaje de LCR (OR: 2.55) (95% CI, 1.58-4.11), fuga de LCR (OR: 7.817) (95% CI, 2.573-23.75), duración de la cirugía (mayor a 4 horas) (OR: 1.766) (95% CI, 1.110-2.809), entrada a senos venosos (OR: 4.015) (95% CI, 1.468-10.982), puntaje ASA mayor a 2 (OR 1.398) (95% CI, 1.098-1.78), sexo masculino (OR:1.474) (95% CI, 1.013-2.145), y motivos de la cirugía quirúrgicos (no-traumáticos) (OR:2.127) (95%, CI 1.106-4.129). Concluyendo que estos factores de riesgo pueden aumentar el riesgo de infecciones del sitio operatorio neuroquirúrgicas y por ende es necesario tenerlos en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes que serán o fueron llevados a neurocirugías (8).

13. Metodología

13.1. Tipo y diseño general del estudio

Cohorte retrospectivo: Un cohorte es un tipo de estudio donde los participantes se escogen de acuerdo a una exposición de interés, en ella va a haber un grupo que fue expuesto y otro que no fue expuesto, se hará un seguimiento en el tiempo para comparar si hubo la aparición de algún evento de interés para los investigadores. Un cohorte retrospectivo reconstruye este proceso a través del uso de registro que permitan establecer una exposición de interés en el pasado y los eventos que ocurrieron como resultado (32).

13.2. Población

Pacientes que se hayan realizado neurocirugías craneales (incluyendo craneotomías y cirugías de drenaje de líquido cefalorraquídeo) de urgencia o electivas entre Enero de 2012 y Junio de 2017 en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia.

13.3. Criterios de selección

13.3.1. Criterios de inclusión

- A. Pacientes hombres o mujeres ≥ 16 años.
- B. Pacientes en los que se haya realizado neurocirugías craneales (incluyendo craneotomías y cirugías drenaje de líquido cefalorraquídeo) de urgencia o electivas.

- C. Pacientes que se hayan realizado neurocirugías craneales (incluyendo craneotomías y cirugías drenaje de líquido cefalorraquídeo) de urgencia o electivas entre Enero de 2012 y Junio de 2017 en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia.
- D. Pacientes que hayan sobrevivido ≥ 48 horas después del procedimiento.

13.3.2. Criterios de exclusión

- A. Pacientes inmunosuprimidos.
- B. Pacientes con reacciones adversas a la profilaxis antibiótica.
- C. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- D. Pacientes que antes de su intervención quirúrgica presentaban una alta sospecha de infección del sistema nervioso central como empiema subdural, absceso cerebral o con infecciones como tuberculosis, toxoplasmosis o infección criptocócica.
- E. Pacientes en que se han realizado neurocirugías craneales un mes previo a intervención quirúrgica.
- F. Pacientes en los cuales durante su intervención neuroquirúrgica hubo una contaminación del campo estéril.

13.4. Muestra

Para una población infinita con una proporción esperada del 10%, con una precisión absoluta del 3% y una confiabilidad del 95% el tamaño de la muestra requerido es de 385 pacientes.

13.5. Unidad de análisis y observación

13.5.1. Variables de estudio: Definiciones operacionales

Determinar la incidencia, agentes etiológicos y factores riesgo de las infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a procedimientos neuroquirúrgicos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017.

Objetivos específicos:	Variables	Dimensión	Indicadores
Establecer la incidencia de las infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017.	Uso de antiagregante plaquetario	Variable independiente	Si/No
	Sexo	Variable independiente	Femenino / Masculino
	Edad	Grupo etéreo	Años
	Incidencia de infección	Cantidad de infectados/sobre no infectados	Porcentaje
Identificar los agentes etiológicos presentes en infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017.	Profilaxis antibiótica	Variable independiente	Si/No
	Profilaxis antibiótica	Dosis	# en miligramos o gramos
	Profilaxis antibiótica	Tiempo	# en días
	Microorganismos	Tipos de agentes	Resultados cultivos
Establecer los factores de riesgo de las infecciones post-operatorias del sistema nervioso central en pacientes ≥ 16 años de edad que se sometieron a neurocirugías craneales en Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, desde Enero de 2012 a Junio de 2017, y su significancia estadística.	Tiempo de cirugía	Variable independiente	# en horas
	Drenaje de LCR	Variable independiente	Si/No
	Fuga de LCR	Variable independiente	Si/No
	Reintervención	Variable independiente	Si/No
	Reintervención	Tiempo en reintervenir	# en horas # en días
	Reintervención	Tiempo de reintervención	# en horas # en días
	Tipo de cirugía	Variable independiente	Craneotomías Cirugías de líquido cefalorraquídeo
	Tiempo intrahospitalario	Variable independiente	# en días
Caracterizar a la población del estudio por medio de variables demográficas (edad, sexo, entre otros)	Sexo	Variable independiente	Femenino/Masculino
	Edad	Variable independiente	# en años

Tabla 2. Operacionalización de variables

13.6. Planes de reclutamiento

Las historias clínicas serán seleccionadas de acuerdo con las variables que se buscan estudiar teniendo en cuenta tanto los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente y por medio del instrumento creado para la recolección de datos (Ver 12.8. Instrumentos a utilizar) se obtendrán y organizarán los datos correspondientes.

13.7. Procedimientos para la recolección de información

Revisión sistemática de historias clínicas en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia entre los períodos mencionados anteriormente.

13.8. Instrumentos a utilizar

Para facilitar la recolección y la organización se crea un archivo en Microsoft Excel 2016 con los siguientes datos (ver Anexo 4):

1. Nombre
2. Primer Apellido
3. Segundo Apellido
4. Sexo
5. Edad
6. Cédula
7. Número de identificación
8. Fecha de ingreso
9. Fecha de procedimiento
10. Fecha de egreso

11. Estancia hospitalaria (# en días)
12. Procedimiento quirúrgico
13. Procedimiento: Programado/Urgencia
14. Duración del procedimiento (# en horas)
15. Puntaje ASA del paciente
16. Drenaje de líquido cefalorraquídeo (Si/No)
17. Profilaxis antibiótica (Si/No)
18. Tipo de profilaxis antibiótica (Medicamento con el cual se hizo profilaxis antibiótica)
19. Cirujano (nombre del cirujano que realizó el procedimiento)
20. Patología (Resultado de patología/No Aplica)
21. Inmunohistoquímica
22. Mortalidad
23. Infección post-operatoria del sistema nervioso central (Si/No)
24. Tipo de Infección post-operatoria del sistema nervioso central (según clasificación CDC/NHSN)
25. Germen aislado (Por cultivo)
26. Tratamiento
27. Necesidad de reintervención (Si/No)
28. Tipo de reintervención
29. Duración de la estancia hospitalaria

13.9. Métodos para el control de calidad de datos

Después de la recolección se escogerá el 10% de los instrumentos y se revisará para corroborar la información con una coincidencia esperada del 90%.

13.10. Plan de Análisis

- A. Se digitalará en Microsoft Excel versión 2016 y se analizará en Statistical Package for the Social Sciences versión 24.
- B. Las variables cualitativas se analizarán con frecuencias y porcentajes y las cuantitativas con promedio y desviaciones estándar.
- C. La incidencia se calculará con proporciones, el riesgo con Odds Ratio o Razones de disparidad con punto de comparación de 1, los intervalos de confianza serán al 95%.
- D. Para el análisis bivariado se utilizará la prueba Chi cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5%.
- E. Para controlar la confusión se utilizará la regresión Logística en el método a introducir.

13.11. Sesgos y Control de Sesgos

En el presente proyecto se pueden presentar sesgos de información y selección. con el ámbito de controlar y garantizar la información que se brindará, se tomarán ciertas medidas de prevención. Ante los sesgos

de información se controlará por medio de una revisión exhaustiva de las historias clínicas, revisando los datos dudosos o fuera de lo normal y se realizará control de calidad de la información suministrada.

Con respecto a los sesgos de selección se van a escoger las historias clínicas en las fechas estipuladas, se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión para posteriormente descartar las que no cumplan con lo estipulado.

Sesgo de información: Se refiere a los errores que se introducen durante la medición de la exposición, de los eventos o en el momento de tomar otras variables en la población que se estudia. Estos se presentan de forma diferencial en los grupos que se estudien y se comparan, pueden generar una conclusión errónea con respecto a la hipótesis que se investiga (33).

Sesgos de selección: Se presentan como errores sistemáticos introducidos durante la selección o seguimiento de la población en estudio, lo que provoca una conclusión equivocada sobre la hipótesis que se investiga. Puede ser cualquier factor que influya en la posibilidad de los sujetos seleccionados de participar o no en el estudio (33).

14. Consideraciones Logísticas y Administrativas

14.1. Cronograma

Actividades	Enero 2017 a Julio 2017	Julio 2017 a Diciembre 2017	Enero 2018 a Julio 2018	Julio 2018 a Diciembre 2018
Marco conceptual	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Formulación del problema	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estado del arte	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Propuesta metodológica	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recolección de datos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Análisis de resultados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Discusión y conclusiones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Tabla 3. Cronograma

14.2. Presupuesto

1. Personal

- a. Investigadores: 4 estudiantes de medicina que cursan actualmente Décimo semestre
- b. Director del trabajo de investigación: Dr. Jorge Humberto Aristizábal Maya
- c. Asesor del trabajo de investigación: Dr. Edgar Antonio Ibáñez Pinilla
- d. Asesor del comité de investigación: Dr. Edgar Antonio Ibáñez Pinilla

2. Materiales

- a. Acceso a base de datos
- b. Descarga de artículos

3. Comunicaciones

- a. Uso de internet red familiar
- b. Uso de internet red universitaria

4. Equipos

- a. Computadores

5. Imprevistos: 873.000 de pesos colombianos

6. TOTAL GENERAL: 5`538.000 de pesos colombianos

7. Apoyo docente:

- a. Dr.Jorge Humberto Aristizábal Maya
- b. Dr. Edgar Antonio Ibáñez Pinilla

RUBROS	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Personal	7		
1. Investigadores	4	300,000\$	1,200,000
2. Asesor de Investigación	2	500,000	1,000,000
3. Asesor Comité	1	500,000	500,000
Materiales			
Acceso a Bases de Datos	Múltiples	350,000	
Descarga artículos	Múltiples	150,000	
			500,000
Comunicaciones y Tecnologías			
Uso de Internet Red Familiar	130 Horas	65,000	
Uso de internet Red Universitaria	200 Horas	100,000	
			165,000
Equipos			
Computadores (alquiler)	5 unidades	1,000,000	
			1,000,000
Imprevistos (20%)		873,000	
			873,000
TOTAL GENERAL			5,538,000

Tabla 4. Presupuesto

Grupo de trabajo		
Cargo	Nombre	Correo
Director de Investigación	Dr. Jorge Humberto Aristizábal	aristizabaljorge@unbosque.edu.co
Tutor de investigación	Dr. Edgar Antonio Ibañez Pinilla	ibanezedgar@unbosque.edu.co
Estudiantes Medicina X Semestre	Juan Guillermo Arámbula Neira	jarambula@unbosque.edu.co
	Santiago Aristizábal Ortiz	saristizabal@unbosque.edu.co
	Juan David Calderón Sánchez	jdcalderon@unbosque.edu.co
	Johan Sebastián Espitia Pedraza	jespitiap@unbosque.edu.co

Tabla 5. Grupo de Trabajo

15. Resultados Esperados

Teniendo en cuenta la incidencia, los agentes etiológicos y factores de riesgo para el desarrollo de PCNSI en los diferentes estudios revisados de diferentes países podemos esperar que la incidencia en nuestra población oscile entre 1 y 10%.

Con respecto a los agentes etiológicos causantes de la infección esperaríamos que el que se presente con mayor frecuencia sea el *Staphylococcus aureus*, seguido por el *Staphylococcus epidermidis*, y posteriormente gram negativos, sin embargo hay que tener en cuenta que esto puede variar significativamente en cada población.

Con relación a los factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de PCNSI en nuestra población se supondría que el drenaje de líquido cefalorraquídeo y el uso de profilaxis antibiótica sean los más relevantes, seguidos por el sexo masculino, el tipo de cirugía, tiempo de cirugía y la necesidad de reintervención.

16. Métodos de difusión de la información

1. En primer lugar, se realizará una socialización del protocolo de investigación como parte de requisito de graduación como médico cirujano de la Universidad el Bosque, Bogotá Colombia.
2. Posterior a la obtención, análisis, discusión y conclusión de los resultados se enviará aplicación para publicación de artículo científico en revista indexada.
3. Con el fin de incluir a la Universidad el Bosque y sus estudiantes en la socialización de resultados se hablará con la facultad de medicina para generar un espacio académico en el cual se puedan difundir los resultados con los estudiantes de medicina de la Universidad.
4. Con el fin de incluir a la Fundación Cardioinfantil y sus profesionales en la socialización de resultados se hablará con la dirección de la clínica para generar un espacio académico en el cual se puedan difundir los resultados con los profesionales interesados.
5. Con el fin de incluir a la comunidad en general se realizará una difusión de los resultados de una forma simple, interactiva y puntual por medio de redes sociales y influencers relacionados con los temas médicos.

18. Bibliografía

1. Pamuk O, Freely M. **The museum of innocence. 1st North American ed. New York: Alfred A. Knopf; 2009.**
2. McClelland S, Hall WA. **Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. Clin Infect Dis. 2007 Jul 1;45(1):55–9.**
3. Guide S. **CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2017 Jan;**
4. Zhan R, Zhu Y, Shen Y, Shen J, Tong Y, Yu H, et al. **Post-operative central nervous system infections after cranial surgery in China: incidence, causative agents, and risk factors in 1,470 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014 May;33(5):861–6.**
5. Chidambaram S, Nair MN, Krishnan SS, Cai L, Gu W, Vasudevan MC. **Postoperative Central Nervous System Infection After Neurosurgery in a Modernized, Resource-Limited Tertiary Neurosurgical Center in South Asia. World Neurosurg. 2015 Dec;84(6):1668–73.**
6. Taha MM, Abouhashem S, Abdel-Rahman AY. **Neurosurgical wound infection at a university hospital in Egypt; prospective study of 1,181 patients for 2 years. Turk Neurosurg. 2014;24(1):8–12.**
7. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A, Bismuth R, van Effenterre R, Coriat P, et al. **Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. Br J Neurosurg. 2005 Apr;19(2):155–62.**
8. Fang C, Zhu T, Zhang P, Xia L, Sun C. **Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: A systematic review and meta-analysis. Am J Infect Control. 2017 Nov 1;45(11):e123–34.**

9. **Simon TD, Butler J, Whitlock KB, Browd SR, Holubkov R, Kestle JRW, et al. Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multi-center prospective cohort study. J Pediatr. 2014 Jun;164(6):1462–8.e2.**
10. **Korinek A-M, The French Study Group of Neurosurgical Infections, Korinek A-M, Laisne M-J, Achou C, Bromberg N, et al. Risk Factors for Neurosurgical Site Infections after Craniotomy: A Prospective Multicenter Study of 2944 Patients. Neurosurgery. 1997 Nov 1;41(5):1073–81.**
11. **Mollman HD, Haines SJ. Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection. A case-control study. J Neurosurg. 1986 Jun;64(6):902–6.**
12. **Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. Surg Neurol. 1999 Nov;52(5):438–43; discussion 443.**
13. **World Medical Association (WMA). Declaration of helsinki. ethical principles for medical research involving human subjects. Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik. 2009 Jan 24;14(1).**
14. **Salud M. Resolución número 8430 DE 1993. Ministerio de Salud de la República de Colombia. 1993 Oct 4;**
15. **Mandell GL. Perspectiva Molecular de La Patogenia Microbiana. In: Elsevier España, S.L.U., editor. Mandell, Douglas Y Bennet Enfermedades Infecciosas Principios Y Práctica. 2015. p. 1–14.**
16. **WHO. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2018 May 30]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>**
17. **Dye C. After 2015: infectious diseases in a new era of health and development. Philos Trans**

R Soc Lond, B, Biol Sci. 2014 May 12;369(1645):20130426.

18. McNicoll G, Organization WH. The World Health Report 1996: Fighting Disease, Fostering Development; Report of the Director-General. *Popul Dev Rev.* 1997 Mar;23(1):203.
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud. Colombia, . Bogotá D.C., Colombia,; 2016.
20. M. Torpy J, E. Burke A, M. Glass R. Postoperative Infections . *JAMA Surg.* 2010 Jun 23;303(24).
21. Gaston RG, Kuremsky MA. Postoperative infections: prevention and management. *Hand Clin.* 2010 May;26(2):265–80.
22. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect.* 2008 Nov;70 Suppl 2:3–10.
23. Aristizábal G. Sistema Nervioso. In: Universidad El Bosque, editor. Sistema Nervioso: Una Introducción a Su Estudio. 2008. p. 1–27.
24. Gastón I, Muruzábal J, Quesada P, Maraví E. Infecciones del sistema nervioso central en urgencias. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31.
25. Muñoz LS, Garcia MA, Gordon-Lipkin E, Parra B, Pardo CA. Emerging viral infections and their impact on the global burden of neurological disease. *Semin Neurol.* 2018 Apr;38(2):163–75.
26. Góralaska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection.* 2018 May 21;46(4):1–17.
27. Hall WA, Kim PD. Post Operative Intracranial Infections. *Neurosurgical infectious disease:*

Surgical and nonsurgical management. 1th ed. New York: Thieme; 2013. p. 196–205.

- 28. Buang SS, Haspani MS. Risk factors for neurosurgical site infections after a neurosurgical procedure: a prospective observational study at Hospital Kuala Lumpur. Med J Malaysia. 2012 Aug;67(4):393–8.**
- 29. Wang K-W, Chang W-N, Huang C-R, Tsai N-W, Tsui H-W, Wang H-C, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. J Clin Neurosci. 2005 Aug;12(6):647–50.**
- 30. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, Karabetsos D, Holzman RS. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. Neurosurgery. 2007 Feb;60(2):317–25; discussion 325.**
- 31. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Edwards JR, Richards C, Tolson JS. Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. Clin Infect Dis. 2001 Sep 1;33 Suppl 2:S69-77.**
- 32. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. Salud pública Méx. 2000 Jun;42(3):230–41.**
- 33. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud pública Méx. 2000 Sep;42(5).**