



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“Prevalencia, etiología y pronóstico de ventriculitis nosocomiales asociadas a sistemas de derivación ventricular interiorizados en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013”

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
Infectología

PRESENTA:
Dra. Estlaciuhua Wanani Licea García

TUTOR:
Dr. José Luis Castañeda Narváez

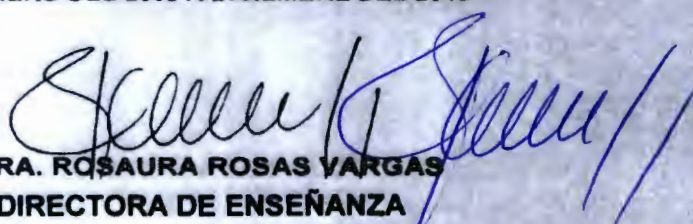
CO-TUTOR:
Dr. Alfonso Marx Bracho


MEXICO, D.F.

**C I D
NO CIRCULA**


**INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION**

PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE VENTRICULITIS
NOSOCOMIALES ASOCIADAS A SISTEMAS DE DERIVACIÓN VENTRICULAR
INTERIORIZADOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DE ENERO DEL 2009 A DICIEMBRE DEL 2013

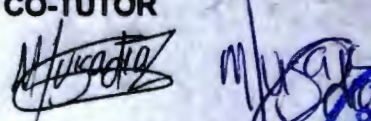

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. NAPOLEÓN GONZALEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA


DR. JOSE LUIS CASTAÑEDA NARVAEZ
TUTOR


DR. ALONSO MARX BRACHO
CO-TUTOR


M. EN C. LUISA DIAZ GARCIA
TUTOR METODOLOGICO

2014



INDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| MARCO TEORICO | 3 |
| Introducción | |
| Definición de ventriculitis | |
| Epidemiología | |
| Patología y patogénesis | |
| Etiología | |
| Resistencia antimicrobiana | |
| Cuadro clínico | |
| Diagnostico | |
| Tratamiento | |
| Complicaciones | |
| Prevención | |
| JUSTIFICACION | 22 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 23 |
| OBJETIVOS | 24 |
| General | |
| Específicos | |
| MATERIAL Y METODOS | 25 |
| Tipo de estudio | |
| Población | |
| Población elegible | |
| Criterios de inclusión | |
| Criterios de exclusión | |
| Definición operacional de las variables | |
| ANALISIS ESTADISTICO | 29 |
| RESULTADOS | 29 |
| DISCUSION..... | 37 |
| RECOMENDACIONES..... | 41 |
| REFERENCIA BIBLIOGRAFICA..... | 41 |

PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE VENTRICULITIS NOSOCOMIALES ASOCIADOS A SISTEMAS DE DERIVACIÓN VENTRICULAR INTERIORIZADOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DEL 2009 A DICIEMBRE DEL 2013

RESUMEN

Introducción: Los sistemas de derivación ventricular se utilizan para disminuir la presión del LCR, monitorizar la presión intracraneal (PIC) y la administrar fármacos intraventriculares. La infección es la complicación más frecuente, 23.2% de los casos. 62-80% de los casos se presentan en el primer mes de su colocación. Los factores de riesgo se relacionan con el paciente (edad, malformaciones congénitas con o sin exposición del tubo neural, inmunocompromiso), la atención de la salud (deficiente técnica quirúrgica, tiempo operatorio prolongado, rasurado de la piel a intervenir, manipulación reiterada del sistema y tiempo de estancia hospitalaria prolongada), entre otros (presencia de fistula de LCR, fuga de LCR alrededor del catéter, craneotomía, recambio valvular a repetición). Los grampositivos (*S. aureus* y *S. epidermidis*) se aislan en 60-80% de los casos, con incremento de los gramnegativos (enterobacterias, *Pseudomonas sp.* y *Acinetobacter sp.*) en los últimos años. La identificación de microorganismos multirresistentes es creciente, especialmente en infecciones nosocomiales (ampC y BLEE en gramnegativos, y meticilina y glucopeptidos resistententes en grampositivos), lo que requiere terapia antibiótica específica y oportuna para disminuir la mortalidad, complicaciones y recurrencias.

Justificación: La infección es la complicación más constante de los sistemas de derivación ventricular, su frecuencia en niños se desconoce. Históricamente los grampositivos han sido la principal causa de ventriculitis y los glucopéptidos el tratamiento de elección, con aumento en la frecuencia de gramnegativos, para ello, se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera o cuarta generación o carbápenemicos como terapia combinada de acuerdo a la epidemiología local.

Debido a que la resistencia a los antibióticos tiene implicaciones microbiológicas (a nivel básico y en su vertiente clínica), terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública, es indispensable conocer los microorganismos aislados con más frecuencia en las ventriculitis nosocomiales y su sensibilidad antimicrobiana para establecer la terapia empírica y específica adecuada y oportuna y con ello, disminuir la morbimortalidad y secuelas en el paciente, y el tiempo de estancia y costos hospitalarios de la institución.

Objetivo: Describir la frecuencia y sensibilidad antimicrobiana de los agentes causales de ventriculitis nosocomiales asociadas a sistema de derivación internos en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013.

Metodología: Estudio longitudinal, observacional, descriptivo y retrolectivo. Incluye 172 expedientes clínicos de pacientes pediátricos (de 0 a 17 años 11 meses) de cualquier sexo con diagnóstico de ventriculitis atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013, con exclusión de pacientes ingresados con diagnóstico de ventriculitis o cuya causa no se asocie a colocación de sistemas de derivación, sistemas de derivación ventricular externos, sistemas de derivación ventricular instalados fuera del Instituto Nacional de Pediatría y ventriculitis ocurridas un año posterior a la colocación del sistema de derivación ventricular que no han requerido manipulación quirúrgica.

Presenta estadística descriptiva, las variables categóricas se reportan en porcentajes y/o proporciones, y las variables continuas se reportan por medio de medidas de resumen (media, mediana) y de dispersión (Desviación estándar, intervalos de confianza o distribución percentilar).

PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE VENTRICULITIS NOSOCOMIALES ASOCIADOS A SISTEMAS DE DERIVACIÓN VENTRICULAR INTERIORIZADOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DEL 2009 A DICIEMBRE DEL 2013

MARCO TEORICO

Introducción

Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) típicamente afectan a pacientes con inmunocompromiso condicionado por la edad, patología de base o tratamiento médico o quirúrgico recibido. En el 2007, las IAAS afectaron a 1.7 millones de pacientes, con un costo de 6.7 billones. En el 2002, contribuyeron a más de 98 987 muertes. Las IAAS incrementan la estancia hospitalaria, los costos asociados al tratamiento y en casos severos la muerte. Su prevención es una prioridad para los sistemas de salud a nivel mundial. (Hill, 2012).

Para efecto de la vigilancia del National healthcare safety network (NHSN), el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) define infección asociada a la atención de la salud, aquella que de forma localizada o sistémica, se presenta por reacción adversa o por la presencia de un agente (s) infeccioso o sus toxinas. No debe existir evidencia de la infección o su incubación en el momento de la admisión hospitalaria.

Las infecciones hospitalarias pueden ser causadas por agentes infecciosos a partir de fuentes endógenas o exógenas. Fuentes endógenas son la piel, nariz, boca, tracto gastrointestinal o vagina que normalmente están colonizadas. Fuentes exógenas son aquellas externas al paciente, como el personal de salud, visitantes o cualquier persona relacionada con el entorno de la atención de la salud.

El líquido cefalorraquídeo es un fluido incoloro y claro que se produce en los plexos coroideos del tercer y cuarto ventrículos. Funciona como un cojín para el cerebro y la medula espinal. Se produce 500 a 600ml diariamente. 125 a 150ml circula en el sistema ventricular y espacio subaracnoideo al mismo tiempo, el resto se absorbe. En niños, la producción normal es de 0.33ml/kg/hora. El sistema ventricular consiste en cuatro ventrículos interconectados. Los ventrículos laterales, son los más grandes, en forma de C, localizados en cada uno de los hemisferios cerebrales. Cada uno de los ventrículos laterales se divide en una porción anterior y posterior. La comunicación del LCR al espacio craneoespinal permite mantener la presión y drenaje del espacio lumbar.

La presión intracraneal está dada por tres componentes: compresión del parénquima cerebral (80%), líquido cefalorraquídeo (10%) y volumen sanguíneo cerebral (10%). El incremento de cualquiera de estos componentes condiciona hipertensión intracraneal con activación de mecanismos compensatorios: salida de LCR fuera del cráneo hacia la columna espinal, reabsorción hacia los vasos y compresión de los senos venosos para disminuir el volumen intracraneal.

La hidrocefalia se debe a un defecto de la reabsorción del LCR, o en menor frecuencia, a una superproducción de LCR. Las causas en niños son: malformaciones congénitas (malformación de Chiari II o mielomeningocele, malformación de Chiari I, estenosis primaria del acueducto, gliosis secundaria del acueducto, malformación de Dandy-Walker) y adquiridas. Las causas adquiridas son: infecciosas (las más frecuentes), post-hemorrágicas (hemorragia subaracnoidea, intraventricular), secundaria a lesiones ocupantes (no neoplásicas como malformaciones vasculares y neoplásicas como meduloblastomas, tumores hipofisarios), posquirúrgicas, neurosarcoidosis, "ventriculomegalia estructural" y asociada a tumores medulares.

Los sistemas de derivación ventricular se utilizan para disminuir la presión del LCR. Otros usos son la monitorización de la presión intracraneal (PIC) y la administración de fármacos intraventriculares.

La primera ventriculostomía data del año 1744 por Le Cat, quién se considera el pionero de los sistemas de derivación ventriculares. La técnica aséptica se incorporó por Wernicke en 1881. En 1902, Oppenheim describió la relación de infección y muerte en estos pacientes. Los sistemas de derivación ventricular modernos se introdujeron en 1941 por Ingraham y Pappas.

Los sistemas de derivación del LCR pueden ser de dos tipos:

1. Derivaciones externas de LCR (SDVE): catéter colocado en el espacio epidural, subdural o intraventricular (el más frecuente), sin sistema valvular, generalmente con un trayecto subcutáneo tunelizado y en conexión con el exterior. Son temporales. Permiten la monitorización y control de la PIC mediante la evacuación rápida y urgente del LCR. Están indicadas en hidrocefalia aguda, hemorragia intraventricular y para la medición de PIC. También se utilizan para la administración de fármacos, en fistulas de LCR (posquirúrgicas o traumáticas) para favorecer su cierre y en infecciones de *shunts*, como paso intermedio antes de colocar la nueva derivación. Hay dos tipos: a) derivación ventricular externa (DVE), utilizada en hidrocefalias obstructivas y para medición de la PIC, y b) derivación lumbar externa (DLE), utilizada en las hidrocefalias comunicantes.

2. Derivaciones internas de LCR o *shunts* (SDVI): son sistemas permanentes, internalizados. Constan de un catéter proximal y otro distal, multiperforados, y un dispositivo valvular unidireccional entre ambos. La válvula tiene una presión de apertura variable (2-20 cm de H₂O) que permite regular el flujo del LCR según las necesidades del paciente; puede estar predeterminada (*shunts* de baja, media o alta presión) o ser programada externamente (*shunts* programables). La válvula se encuentra alojada junto a un reservorio que permite la toma de muestras de LCR, verificación de su funcionamiento y administración de fármacos (en algunos *shunts*).

Existen varios tipos de *shunts*, según donde se alojen los catéteres proximal y distal:

- a) *Shunt* ventrículo-peritoneal (SVP): el LCR ventricular es drenado en la cavidad peritoneal. Es el más frecuente. Se utiliza en las hidrocefalias obstructivas.
- b) *Shunt* ventrículo-atrial (SVA): el LCR es drenado en la aurícula derecha. Se coloca en casos seleccionados de hidrocefalias obstructivas en los que la cavidad peritoneal no se puede utilizar.

- c) *Shunt* ventrículo-pleural: el LCR ventricular es drenado a la cavidad pleural. Tiene las mismas indicaciones que el SVA, aunque se utiliza menos.
- d) *Shunt* lumbo-peritoneal (SLP): se utiliza en hidrocefalias comunicantes y fístulas del LCR. Drena el LCR desde el espacio espinal a la cavidad peritoneal.

Definición de ventriculitis

La CDC define ventriculitis como (Horan, 2008):

- Aislamiento de microorganismo en LCR
- Paciente con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida.

En adultos,

- a) Fiebre (38.8°C)
- b) Cefalea
- c) Rigidez de nuca
- d) Signos meníngeos
- e) Afección de nervios craneales
- f) Irritabilidad

En niños menores de 1 año,

- a) Fiebre (38.8°C rectal)
- b) Hipotermia (37.8°C rectal)
- c) Apnea
- d) Bradicardia
- e) Rigidez de nuca
- f) Signos meníngeos
- g) Afección de nervios craneales
- h) Irritabilidad

- Uno de los siguientes hallazgos en líquido cefalorraquídeo
 - a) Incremento de la celularidad, aumento de proteínas o disminución de la glucosa de LCR

- b) Tinción de Gram positiva en LCR
- c) Aislamiento de microorganismo en hemocultivo
- d) Antígeno positivo en LCR, sangre u orina
- e) Anticuerpos positivos (IgM) o incremento de 4 veces los títulos de IgG pareados para un patógeno determinado.

* Se consideran ventriculitis asociadas a la atención de la salud todas aquellas donde el sistema de derivación ventricular se colocó en el último año o se realizó manipulación quirúrgica reciente.

Epidemiología

La colocación de sistemas de derivación ventricular son uno de los procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes, en Estados Unidos se implantan 40.000 shunts al año (Darouiche, 2004).

La disfunción del sistema de derivación ventricular se presenta en 40% de los casos en el primer año y 50% en los dos primeros años. La disfunción se debe a causas no infecciosas e infecciosas (Kestle, 2000; Pollak, 1999). La infección es la complicación más frecuente, de 1.2 a 23.2% (Kim, 2012; Wang et al, 2005; Bhatnagar, 1983). El índice aceptable de infección es <5 a 7% (Yogev, 1985).

La infección aparece en 62-80% de los casos, en el primer mes después la cirugía; 28%, entre el segundo y el duodécimo meses y 10% después del año (Jiménez-Mejías, 2008).

La infección sistémica concomitante con aislamiento del mismo microorganismo en LCR y sangre se ha demostrado en 62% de los casos (Kim et al, 2012).

Los factores de riesgo relacionados con el paciente que predisponen a la infección de un sistema de derivación ventricular son: edad (mayor riesgo en edades extremas de la vida, especialmente prematuros y menores de 4 meses), diagnóstico antenatal de hidrocefalia, defectos abiertos del tubo neural, enfermedad sistémica concomitante, requerimientos previos de SDV, estado de conciencia alterado y uso de terapia oncológica adyuvante (Clark, Korinek; Park, 2004). Se debe considerar la etiología de la hidrocefalia como factor de riesgo. La

hemorragia intraventricular o intracerebral (Vinchon, 2006; Lozier, 2002), la hemorragia subaracnoidea y el mielomeningocele tienen mayor tasa de infecciones comparada con otras patologías que requieren derivación (Mc Girt, 2002). El pseudoquistes (colección loculada intraabdominal de fluido que se desarrolla alrededor del catéter peritoneal), la perforación de víscera abdominal o vejiga y la presencia de ascitis son complicaciones intraabdominales secundarias a la colocación del sistema de derivación que condicionan riesgo de infección del SDV por vía ascendente, involucrando gérmenes intraabdominales. Su aparición es tan temprana como 2 a 4 días en el caso de perforación de víscera (Browd, 2006).

Los factores de riesgo relacionados con la atención de la salud son: deficiente técnica quirúrgica, tiempo operatorio prolongado, rasurado de la piel a intervenir, manipulación reiterada del sistema y tiempo de estancia hospitalaria prolongada.

Otros factores neuroquirúrgicos son: presencia de fístula de LCR, fuga de LCR alrededor del catéter, craneotomía, hipertensión endocraneana, ventriculostomía de duración prolongada, irrigación del sistema y recambio valvular a repetición.

Patogénesis y fisiopatología

Los sistemas de derivación ventricular interiorizados se pueden infectar por cuatro mecanismos:

1. Durante el acto quirúrgico. La infección aparece a las pocas semanas de la intervención. Se aíslan microorganismos de la piel (50%) y nasofaringe del paciente. El resto corresponde a flora del personal de quirófano y bacterias nosocomiales.

2. Desde la piel adyacente al SDVI. Hay contacto directo del germen con el *shunt*, por pérdida de continuidad de la piel por la que discurre la derivación (con o sin infección), traumatismo de la piel, fuga del LCR que impiden el cierre de la herida quirúrgica, rascado y punciones del *shunt*. Se aíslan microorganismos nosocomiales y/o de la piel. En el 20% las bacterias aisladas son idénticas a las encontradas en la herida quirúrgica.

3. Vía hematógena. *El shunt* se contamina a partir de una bacteriemia. Es el principal mecanismo en los SVA, e infrecuente en los demás *shunts*. Suelen ser tardías.

4. Infección retrógrada desde el catéter. La bacteria ingresa desde la piel de forma retrógrada y extraluminal por el catéter hasta el trépano y el LCR. Con un trayecto tunelizado de 5 cm, el trépano craneal está colonizado por los mismos gérmenes que el orificio de salida del catéter a los cinco días y en 3% de los casos desde la colocación del SDVI. El riesgo es mayor en las inserciones directas (sin trayecto tunelizado) y cuando existe otra infección concomitante. La infección también puede ser intraluminal mediante las manipulaciones del catéter para toma de muestras, administración de medicamentos, etc.

En los *shunts* peritoneales, la infección se puede originar desde el peritoneo. Suelen ser tardías (incluso años después de la cirugía) y están producidas por bacilos gramnegativos y bacterias anaerobias entéricas.

La infección del SDVI depende de las propiedades del biomaterial, los mecanismos de defensa del huésped y los factores de virulencia bacteriana. El sistema nervioso central (SNC) tiene poca concentración de complemento y capacidad de opsonización, con una fagocitosis deficiente.

En las superficies del catéter (extraluminal e intraluminal) se depositan proteínas y glucoproteínas (fibrina, elastina, fibronectina, colágeno, etc.) que conforman el inicio del biofilm o biocapa. Esta facilita la adhesión bacteriana (Hall-Stoodley, 2004). La biocapa es una comunidad organizada de bacterias adheridas a superficies de biomateriales y mucosas. Las bacterias se adhieren a las sustancias poliméricas extracelulares y producen una sustancia extracelular polisacárida que, entre otras funciones, les sirve de anclaje, haciendo irreversible la adhesión (Vila et al., 2008), después proliferan y crean microcolonias. El inóculo bacteriano requerido para producir infección en una derivación es muy bajo (< 100 ufc/ml). La biocapa protege a las bacterias de los antibióticos. Las bacterias más superficiales (capa planctónica) son susceptibles a los antibióticos, las concentraciones que se alcanzan en la biocapa son muy bajas, sobre todo de aminoglucósidos y glucopépticos. Rifampicina, fluoroquinolonas y clindamicina penetran mejor (Zheng Z et al, 2002). Las bacterias más profundas se encuentran en fase estacionaria, en un medio con pocos nutrientes y pH ácido, tienen menor captación de antibióticos y una cinética de inactivación alterada (Anderl et al., 2003). La concentración mínima bactericida (CMB) aumenta 10-1.000 veces, y es necesario concentraciones altas de

antibióticos para ser efectivos. Dentro de la biocapa hay aumento de transferencia genética entre las bacterias, aumentando su resistencia. De la biocapa se pueden desprender células aisladas o pequeños conglomerados bacterianos que ayudan a diseminar la infección. El crecimiento de la biocapa y los productos del huésped pueden obstruir los componentes del *shunt* y ocasionar un síndrome de malfunción valvular. 25% de las disfunciones valvulares se deben a esta biocapa (Darouiche, 2004). Por tanto, el tratamiento exclusivo con antibióticos no es capaz de eliminar la infección, es necesario el retiro del dispositivo.

Etiología

Las infecciones del sistema de derivación ventricular son: precoces cuando se presentan los primeros seis meses después de la colocación del sistema y tardías después de este período. Las infecciones precoces son causadas principalmente por microbiota bacteriana introducida al momento de la cirugía, las tardías corresponden a contaminaciones posteriores (Baird, 1999).

Los grampositivos de la piel causan el 60-93% de las ventriculitis: *Staphylococcus epidermidis*, 47-64% y *Staphylococcus aureus*, 12-29% (Bota, 2005; Beer, 2008; Peña, 2012). Son resistentes a metilicina el 50% de los grampositivos (Wang et al., 2005).

Los bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella pneumoniae*) representan el 10-20% de los casos; uelen ser patógenos nosocomiales cuyo principal mecanismo de transmisión es a través de las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes que a su vez están colonizados o se aíslan en *shunts* que drenan el LCR a la cavidad peritoneal.

Los aislamientos polimicrobianos son frecuentes (10-15%), y sugieren perforación de víscera hueca por el catéter distal. Hay incremento de la frecuencia de infecciones por gramnegativos (Arabi; Lyke, 2001), especialmente *Acinetobacter baumannii* (con frecuencia multirresistentes).

Gracias a mejores técnicas de cultivo, el aislamiento de difteroides, incluyendo *Propionibacterium acnes* incrementó en 50-75% (McGirt et al, 2003; McClelland et al., 2007); se presenta en 1-14% de las ventriculitis. Lo mismo ocurre con *Corynebacterium spp.*

Las infecciones fúngicas son el 6-17% de los casos, principalmente por *Candida spp.* Los pacientes con tratamiento antimicrobiano prolongado, esteroides, alimentación parenteral y/o inmunocomprometidos son los más susceptibles.

Resistencia antimicrobiana

Los patógenos multirresistentes se describieron por primera vez en los 90's. Históricamente se han relacionado a infecciones asociadas a la atención de la salud. Desde entonces, el incremento de cepas resistentes y de los problemas clínicos causados por éstas ha sido creciente.

La resistencia de trascendencia clínica se define mediante las técnicas de antibiograma, con las cuales se establece de forma cuantitativa la actividad *in vitro* de los antimicrobianos. La concentración mínima inhibitoria (CMI) es la cantidad de antimicrobiano (expresada en mg/l o en g/ml) capaz de inhibir el crecimiento *in vitro* de 10^5 bacterias/ml en condiciones estandarizadas. Teniendo en cuenta aspectos farmacológicos y clínicos, los comités: CLSI en Estados Unidos y EUCAST en Europa, han definido puntos de corte para establecer categorías clínicas (sensible, intermedio y resistente), que predicen la probabilidad de éxito o de fracaso terapéutico al emplear un determinado antimicrobiano. Alternativamente, la categoría clínica se puede a partir del tamaño del halo de inhibición que produce un disco impregnado con antimicrobiano en un cultivo bacteriano en medio sólido.

Hay métodos que miden la acción bactericida de los antimicrobianos. De esta forma se puede definir la concentración bactericida mínima (CMB) como la cantidad de antimicrobiano (en mg/l o en $\mu\text{g/ml}$) que produce la muerte *in vitro* en condiciones estandarizadas de 10^5 bacterias/ml. Para los antimicrobianos definidos como bactericidas la CMB es igual o poco superior a la CMI, mientras que en los bacteriostáticos la CMB suele ser varias veces superior. Si para un compuesto habitualmente bactericida la CMB frente a un microorganismo es ≥ 32 veces el valor de su CMI, se considera que dicho microorganismo es tolerante.

Los *staphylococcos aureus* y, especialmente los *Enterococcus spp.* destacan entre los grampositivos por su perfil multirresistente. El 41.2% de los aislamientos de *S. aureus* son

resistentes a metilina y 10.2% de los enterococos son resistentes a vancomicina (European Centre for Disease Prevention and Control, 2013).

La resistencia a metilina es un referente nominal clínico y de laboratorio (a pesar de que no se usa ni a nivel clínico ni a nivel de laboratorio) para documentar la resistencia a la misma. El *S. aureus* es resistente a metilina (y por lo tanto, a otros β -lactámicos con actividad antiestafilocócica: isoxazolilpenicilinas, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, carbapenémicos, etc.) por producción de proteínas de unión a penicilina tipo 2a (PBP2a) que presentan baja afinidad para unirse a los β -lactámicos con actividad antiestafilocócica. Es adquirida a través del gen *mecA* que codifica la PBP2a. El gen *mecA* se localiza en una isla genómica móvil, denominada Cassete Cromosómico Estafilocócico *mec* (SCC*mec*), de los cuales hay 11 tipos. Estos SCC*mec* tienen un complejo genético denominado *ccr*, que codifica las recombinasas *ccrA*, *ccrB* y *ccrC*, que permiten la movilidad del SCC*mec* entre las cepas estafilocócicas.

Las cepas de SAMR pueden ser de adquisición comunitaria o intrahospitalaria. Los SAMR de adquisición comunitaria son leucocidina Pantón-Valentín (LPV) positiva y se localizan en los SCC*mec* tipos IV y V; estos son pequeños y no permiten alojar genes de resistencia para otros agentes diferentes a los β -lactámicos, siendo útiles antibióticos alternativos como: clindamicina, TMP/SMX, tetraciclinas y rifampicina entre otras. Los SAMR hospitalarios son leucocidina Pantón-Valentín (LPV) negativa, se localizan en los SCC*mec* I, II y III que alojan un gran número de genes de resistencia para otros agentes antimicrobianos (co-resistencia), comportándose como auténticos multidrogosresistentes (MDR).

Los glucopéptidos han sido durante las últimas 5 décadas, el tratamiento de elección para aquellas cepas de SAMR. En 1997, en Japón, se documentó susceptibilidad reducida a vancomicina y, en el 2002 apareció la primera cepa de *S. aureus* resistente a la vancomicina (SARV) en los E.U.A. La resistencia a vancomicina en el SARV se ha adquirido de los *Enterococcus spp.*, a través de un plásmido de conjugación que porta un transposón (Tn1546) y que contiene el operón *VanA*, lo cual genera que el dipéptido terminal de los precursores de peptoglicano, en lugar de terminar en d-Ala-d-Ala, termine en d-Ala-d-Lac, lo que disminuye la afinidad de los glucopéptidos, interfiriendo así en su sitio de acción y frenando la síntesis de la pared bacteriana. Esta resistencia tipo *VanA*, genera resistencia a teicoplanina y vancomicina. Los comités EUCAST y CLSI establecen como punto de corte de sensibilidad para vancomicina ≤ 2 mg/L. El CLSI clasifica las cepas con valores de CMI para vancomicina de 4 y 8 mg/L como

intermedias (cepas VISA o GISA) y ≥ 16 mg/L como resistentes. EUCAST no reconoce desde un punto de vista clínico la categoría intermedia y considera clínicamente resistentes cuando se obtienen valores de CMI > 2 mg/L para vancomicina. Los aislados GISA o VISA se asocian con fracaso terapéutico.

La resistencia al linezolid en el SARM se debe a mutaciones ribosomales y adquisición del gen *cfr17*. Este gen se localiza en plásmidos transferibles y confiere un perfil de resistencia que también afecta a las pleuromutilinas, las lincosamidas, las estreptogramina A y el cloranfenicol.

La pérdida de sensibilidad a la daptomicina (CMI ≥ 1 mg/L) es infrecuente y los aislados que la presentan tiene mutaciones en genes relacionados con la membrana celular (*mprF*, *ycyFG*, . . .) y engrosamiento de la pared celular, siendo más frecuente en aislados VISA (o GISA) con menor sensibilidad a los glucopéptidos.

Los enterococos son responsables del casi el 10% de infecciones relacionadas a la atención de la salud (European Centre for Disease Prevention and Control, 2013). De todas las especies de enterococo, *E. faecalis* es la especie más frecuente (80-90%) seguida de *E. faecium* (5-10%). Antes de la década de los noventa, la ratio de infecciones causadas por *E. faecalis* y *E. faecium* era de 10:1, en el 2012, de 2:1. Esta ratio esta sujeta a variaciones geográficas, lugar de adquisición y tipo de infección.

E. faecium presenta mayor multiresistencia. Es resistente a ampicilina en $>80\%$ de los casos, por hiperproducción de la PBP5, que tiene una baja afinidad natural por las penicilinas; y a glucopéptidos hasta 20% de los casos. Dicha resistencia esta mediada por 8 operones diferentes denominados *van* (*vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* y *van*), siendo *vanA* y *vanB* los genes detectados con más frecuencia. El gen *vanA* confiere resistencia inducible de alto nivel a vancomicina y teicoplanina, y se adquiere generalmente a través del transposón Tn1546 o de transposones relacionados de la familia Tn3. Por el contrario, el gen *vanB* confiere resistencia inducible de alto o moderado nivel a vancomicina y permanece sensible a teicoplanina, y con frecuencia se encuentra presente en el transposón Tn5382 junto con la resistencia a ampicilina.

Se denomina multirresistencia adquirida en enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (Magiorakos, 2012) cuando existe resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos. Las bacterias que solo son sensibles a uno o 2 antimicrobianos/grupos se consideran con resistencia extrema, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes.

El mecanismo de resistencia de las enterobacterias es la producción de β -lactamasas cromosómicas (de las clases A o C), bombas de expulsión activa (resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos), mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas de clase II (relacionada con la resistencia a quinolonas) o las porinas. Adquieren plásmidos que codifican otras β -lactamasas y mecanismos de resistencia a aminoglucósidos (enzimas modificadoras y metilasas), a quinolonas (proteínas Qnr. . .) o a otros grupos de antimicrobianos clínicamente relevantes.

Las especies con producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), principalmente *K. pneumoniae* y *E. coli* causan brotes nosocomiales, especialmente en unidades de cuidados intensivos, quirúrgicas y neonatales. Las cepas productoras de BLEE son resistentes a penicilinas, cefalosporinas (excluidas cefamicinas, que no se hidrolizan por estas enzimas) y monobactámicos; presentan altos niveles de resistencia a quinolonas y aminoglucósidos. El 5 al 15% de las cepas de *E. coli* producen BLEE (Fariñas, 2013), aunque existen variaciones locales. Este porcentaje es mayor en *K. pneumoniae*.

P. aeruginosa es naturalmente resistente a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación (excepto ceftazidima), tetraciclinas, cotrimoxazol y rifampicina. Esta resistencia se debe a la poca permeabilidad de su membrana externa, a la existencia de sistemas de expulsión activa que eliminan los antimicrobianos que alcanzan el interior del microorganismo y a la producción de una β -lactamasa cromosómica de tipo AmpC. Algunas cepas producen además de AmpC otras β -lactamasas adquiridas, incluyendo las del grupo PSE, algunas OXA, BLEE (mucho menos frecuentes que en enterobacterias) o carbapenemasas (en especial las de clase B, como VIM, IMP. . .). El 24% de las cepas de *Pseudomonas* son resistentes a uno o 2 antimicrobianos y 33% multirresistentes (incluyendo un 10% de cepas con resistencia extrema) (Cabot, 2012).

A. baumannii tiene multirresistencia en el 94% de los casos, resistencia extrema en el 86% y panresistencia en el 2% de los casos. (Fernández-Cuenca, 2004; Fernández-Cuenca, 2013).

La resistencia a carbapenémicos, ceftazidima, piperacilina y colistina aumentó entre el 2000 y 2010. Su mecanismo de multiresistencia es, como en otras bacterias gramnegativa, un proceso multifactorial en el que están implicados la hiperproducción de un β -lactamasa cromosómica de tipo AmpC y una oxacilinas intrínseca (OXA-51 y enzimas relacionadas), la pérdida de la expresión de algunas porinas (CarO, Omp33. . .) y la sobreexpresión de diversos sistemas de expulsión activa.

Cuadro clínico

La infección del cateter proximal del *shunt* se manifiesta como síndrome de malfunción valvular. Los principales síntomas son cefalea (21-31%), alteración del estado de alerta (29-70%), somnolencia, náuseas (14%) y vómitos (11%) (Wang, 2008). Crisis convulsivas, defectos visuales, parálisis de pares craneales y meningismo (4%) se describen con menor frecuencia. El llenado lento o umbilicación de la válvula a la presión indica bloqueo proximal. La clínica de ventriculitis y/o meningitis sólo aparece en el 30% de los casos, pero su presencia indica una afectación ventricular severa. Los signos meníngeos son infrecuentes, ya que el LCR infectado de los ventrículos no está en contacto con las meninges. La febrícula o la fiebre es inconstante (14-80%) y su ausencia no excluye el diagnóstico de infección. La triada clásica sólo aparece en el 11%.

En la infección del cateter distal se presenta dolor abdominal, pseudooclusión intestinal y abdomen agudo. Hay disminución de la absorción del LCR por el peritoneo con aparición de acumulaciones del LCR o "licuoromas" de gran tamaño, incluso abscesos intrabdominales. La perforación de un asa intestinal por el catéter distal (9% de las infecciones de los SDVP) suele dar una clínica abdominal más aguda (signos de peritonismo, plastón abdominal y abdomen agudo). No hay clínica abdominal en el 60% de los casos. Se puede presentar pseudoquiste abdominal. Mas frecuente en infecciones tardías, RR= 4.48 (Baird, 1999).

En las válvulas ventrículo-pleurales hay dolor pleurítico y/o empiema pleural. El dolor pleural está ausente en el 60%.

La infección de los SDVA se manifiesta con sepsis (porque el LCR drena directamente a la sangre), endocarditis tricuspídea o embolismos sépticos pulmonares al desprenderse trombos valvulares o formados en el catéter auricular. La fiebre es el signo más frecuente. La nefritis-

shunt es infrecuente (4-14%). El taponamiento cardíaco por rotura miocárdica, el pseudotumor auricular o el aneurisma micótico de arteria pulmonar son complicaciones raras.

En los SDLP, la clínica de la infección proximal es de meningitis y la infección distal no difiere de la observada en los SDVP.

El cuadro clínico difiere según el microorganismo: *S. aureus*, *Streptococcus spp.* y bacilos gramnegativos nosocomiales ocasionan sintomatología más aguda. *Staphylococcus spp.*, coagulasa negativos, *Corynebacterium spp.* y *P. acnes* tienen clínica indolente, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico.

Diagnóstico

La sospecha es clínica. Signos de malfunción valvular, febrícula o fiebre, alteración del estado de alerta, irritabilidad o somnolencia y dolor abdominal inespecífico son frecuentes. Puede existir eritema, hiperemia, aumento de volumen o secreción en trayecto del SDVI.

Se debe realizar citoquímico, citológico y cultivo del LCR obtenido por punción directa del reservorio, colección de LCR abdominal o pleural. Debe evitarse la obtención de LCR por punción lumbar en pacientes con *shunts* ventricular e hidrocefalia obstructiva debido a que no existe comunicación entre ellos. En las hidrocefalias comunicantes con SDLP el cultivo del LCR lumbar es positivo en el 80-90% de los casos de infección.

El citoquímico del LCR presenta pleocitosis discreta (79-156 leucocitos/l) en el 85% de los casos, 46% proteinorraquia (>0,45 g/l) y 27% hipogluorraquia (glucosa LCR/glucemia <0,5). La pleocitosis >100 leucocitos/mm³ tiene una sensibilidad de 60% y especificidad de 96% para diagnóstico de ventriculitis (Lan, 2003). El 90% de los LCR con pleocitosis de 100 leucocitos/l o más tienen cultivos positivos, con <20 céls leucocitos/l sólo el 50%. La eosinofilia superior al 5% en el LCR se asocia a malfunción valvular (valor predictivo de 96%).

La fiebre y neutrofilia sugieren infección del *shunt* (Especificidad=99%, VPP=93%; VPN=95%) (McClinton, 2001). El citoquímico puede ser normal, especialmente en infección por *P. acnes* (Jiménez-Mejías, 2002).

Hay pocos estudios sobre los parámetros de LCR esperados posterior a craneotomía. La cirugía ocasiona meningitis química o post-quirúrgica, especialmente en cirugías de fosa posterior. Los leucocitos y glucosa del LCR son similares a las meningitis y ventriculitis infecciosas, haciendo difícil su diferenciación.

La tinción de Gram es positiva en el 31%.

Los cultivos del LCR son positivos en el 62%. La incubación debe ser prolongada, debido a que el 60% de los aislamientos de *P. acnes* en el LCR se obtienen a los 10-14 días de incubación. El tratamiento antimicrobiano previo puede disminuir el aislamiento de 97 a 53% (Zunt et al, 2004). El cultivo de secreción de la herida quirúrgica es positiva en 28% de los casos.

El aislamiento de bacterias poco virulentas como *P. acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.* y algunos *Staphylococcus spp.* coagulasa-negativos deben ser considerados patógenos, especialmente si se repite el aislamiento en una nueva punción.

Contaminación se define como un solo aislamiento bacteriano en el LCR (o tinción de Gram positiva), en un paciente asintomático y con LCR con bioquímica normal. Colonización del catéter se define por la existencia de más de un cultivo positivo (o tinción de Gram) del mismo microorganismo, con LCR bioquímicamente normal y sin clínica añadida.

El hemocultivo es positivo en 20-29% de los casos (90-95% en los SVA).

La biometría hemática puede ser normal o mostrar leucocitosis con neutrofilia en las infecciones más graves. Los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]) pueden ser normales o estar discretamente elevados. La excepción son los SDVA, en los que son frecuentes la leucocitosis neutrofílica, el aumento de la VSG y PCR. Existe elevación de procalcitonina (4.7 +/- 1) (Berger, 2002).

El ultrasonido transfontanelar es útil en la evaluación de ventriculitis, especialmente en lactantes. Los hallazgos más frecuentes son epéndimo ecogénico e irregular, detritus intraventricular con dilatación ventricular. Se pueden observar septos.

En la tomografía computada y resonancia magnética, el epéndimo se observa delgado y con reforzamiento. Las paredes ventriculares muestran realce de intensidad en T2. Existe ventriculomegalia y detritus en los ventrículos. Útil para demostrar migración del catéter proximal, restos de otros sistemas no retirados, empiemas subdurales o abscesos cerebrales. (Mohan, 2012). El ultrasonido y TAC abdominal son útiles para valorar colecciones en contacto con el catéter o líquido libre en cavidad peritoneal.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico empírico se administra a dosis elevadas, mantenidas y por vía intravenosa. El antibiótico debe penetrar adecuadamente el sistema nervioso central, ser bactericida incluso en presencia del LCR purulento, proteínas y temperatura elevadas y, con actividad bactericida tiempo-dependiente. Se inicia después de la toma de cultivos de LCR y muestras significativas (secreción de herida quirúrgica, licuoromas, etc.).

La tinción de Gram es útil para la elección del antibiótico. Si es negativa se debe iniciar vancomicina y cefalosporina de tercera o cuarta generación o carbapenémico, considerando los principales agentes causales y la susceptibilidad/resistencia de los aislamientos de cada hospital.

Una vez aislado el germen y conocido el antibiograma, el tratamiento antimicrobiano se ajusta al antibiótico más efectivo contra la bacteria aislada y su penetración en el SNC y el LCR.

En infecciones por *S. aureus* sensibles a meticilina se debe iniciar tratamiento con nafcilina u oxacilina. Se utiliza vancomicina en infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina y *S. epidermidis* sensibles (MIC <1 µg/mL). En ambos casos se puede añadir rifampicina, especialmente si el catéter es retenido (Darouiche, 2004). En infecciones por *S. aureus* y *S. epidermidis* meticilino resistente con MIC >1 µg/mL y en alérgicos a vancomicina se recomienda linezolid; incluso por vía oral tiene muy buena disponibilidad (Boak, 2006).

El tratamiento específico para infecciones por *P. acnes* es penicilina G sódica cristalina.

En *Pseudomonas spp.* se utiliza ceftazidime, cefepime o meropenem de acuerdo a sensibilidad.

Se tratan con ceftriaxona las *E. coli* y *K. pneumoniae* sensibles y con meropenem aquellas con patrón BLEE de resistencia. *Enterobacter spp.* o *Citrobacter spp.* son manejados con cefepime (patrón AmpC) o meropenem (productores de BLEE).

En las infecciones por *Candida spp.*, la anfotericina B sola o en combinación con flucitosina, o bien fluconazol en dosis elevadas son efectivos.

El uso de terapia intraventricular es controvertido debido a la distribución irregular del antibiótico, a que su concentración depende del volumen de drenaje del LCR y a su

neurotoxicidad (p. ej., las penicilinas y cefalosporinas ocasionan crisis convulsivas). Esta indicada en infecciones por bacterias multirresistentes de difícil control, cuando el antibiótico apropiado no penetra adecuadamente en el LCR o cuando el paciente no puede ser intervenido inmediatamente para la retirada del *shunt*. Se debe realizar en combinación con antimicrobianos intravenosos. Se debe monitorizar la concentración del fármaco en LCR y ajustar la dosis a fin de lograr un cociente inhibitor en el LCR (concentración del fármaco en el LCR/concentración mínima inhibitoria [CMI] del germen) superior a 10. Se usa vancomicina, rifampicina y quinupristín-dalfopristín para cocos grampositivos; gentamicina, polimixina B y meropenem para bacilos gramnegativos y anfotericina B para *Candida spp.*

El tratamiento de las infecciones del *shunt* requiere retiro de todos los componentes del dispositivo valvular, incluidos los posibles restos no extraídos de anteriores *shunts*, además de la terapia intravenosa, debido a la capacidad de los gérmenes de adherirse a los materiales artificiales y formar biocapas. Si el paciente requiere drenaje de LCR (es dependiente del *shunt*), presenta un cuadro grave (sepsis, meningitis, LCR muy purulento) o existe obstrucción del sistema de derivación se debe retirar y colocar un nuevo drenaje. Si el sistema no está obstruido, no hay signos de malfunción valvular y el cuadro clínico no es grave, se puede externalizar el catéter distal, lo que permite el drenaje de LCR, el control de la hidrocefalia y la monitorización de fármacos en el LCR.

La resolución de la infección con tratamiento antimicrobiano intravenoso sin retiro del *shunt* es de 24-33,5%, con 46,1% de recurrencia y fallo (Schreffler, 2002). Mortalidad de 20.4-53% (Zunt, 2004).

El tratamiento intravenoso más intraventricular mejora los resultados a 30-35%. La recurrencia, estancia hospitalaria prolongada, efectos adversos y elevada mortalidad limitan su uso. No es útil si existe obstrucción de algún componente del *shunt*.

El tratamiento antimicrobiano sin retiro del sistema de derivación permanente sólo es eficaz en pacientes portadores de *shunt* que padecen meningitis por gérmenes comunitarios (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*). Es opción en pacientes con mal pronóstico a corto plazo o con riesgo quirúrgico elevado.

El tratamiento antimicrobiano con retiro del *shunt* y colocación de otro en el mismo acto quirúrgico permiten la curación de 64.4-90% de los casos. La disfunción del *shunt* y la recidiva es frecuente (24.4%), con mortalidad de 11.1% (Schreffler, 2002; Gardner, 1985). No se recomienda.

El tratamiento antimicrobiano con retiro del *shunt* infectado y colocación de un drenaje externo 7 a 10 días después del último cultivo positivo tiene éxito de 87.7-100%, 6.6% de disfunción y 5.7% de mortalidad (Schreffler 2002).

El tratamiento antimicrobiano con externalización del catéter distal (peritoneal, atrial o pleural) haya 7 a 10 días después del último cultivo positivo se utiliza cuando los catéteres proximal y distal y la válvula son permeables. Tiene la ventaja de drenar el LCR infectado al exterior, poder monitorizar los cambios del líquido y las concentraciones de antibióticos y evitar una intervención. Es menos efectivo y no permite administrar antibiótico intraventricular.

En pacientes que pueden permanecer sin el *shunt* temporalmente se recomienda tratamiento antimicrobiano y retiro de todo el sistema. Una vez remitida la infección se coloca un nuevo *shunt* en el ventrículo contralateral. Curación del 75-90% de los casos.

No es recomendable el retiro parcial del *shunt* (catéter distal y/o válvula) manteniendo el catéter proximal (sin datos de infección) más tratamiento antibiótico.

La duración del tratamiento depende del germen aislado, el tiempo en conseguir esterilización del LCR y las características del mismo. En las infecciones causadas por *Staphylococcus* spp. coagulasa-negativos, con la retirada del *shunt* y colocación de una derivación externa, se puede plantear la reimplantación después de 7 días de la confirmación de esterilidad del LCR (primer cultivo negativo). Si se obtienen varios cultivos positivos, el tratamiento debe mantenerse hasta pasados 10 días después del primer cultivo negativo antes de la reimplantación. En las infecciones causadas por *S. aureus*, se recomiendan 7-10 días de tratamiento antimicrobiano después del primer cultivo negativo, antes de la reimplantación.

En las infecciones por bacilos gramnegativos se recomiendan 10-14 días de tratamiento antibiótico desde el primer cultivo negativo, antes de la reimplantación, aunque el tratamiento debe mantenerse durante 21 días al menos.

Complicaciones

Las principales complicaciones de ventriculitis son hidrocefalia comunicante o no comunicante (50-76%), tabicación ventricular (10-15%), formación de quistes y encefalomalacia (8-9%), abscesos (4-15%), empiema subdural (6%), hemorragia intraventricular (2%), infartos (8-9%) y muerte (10-40%, a pesar de tratamiento). Las secuelas se presentan en 40% de los pacientes, manifestado por déficit neurológico (100%), hipoacusia (20%), defectos visuales (20%), hemiparesia con crisis convulsivas (20%) y crisis convulsivas refractarias a tratamiento convencional (Kumar, 2014).

Prevención

La mejor profilaxis es realizar una técnica quirúrgica de calidad, rápida y cuidadosa. Otras medidas son reducir el número de personas en el quirófano y evitar la circulación en éste, intervenir en la primera hora y que sea la primera intervención del día, que la realice un neurocirujano experto, rasurar sólo la zona que se va a intervenir, evitar manipular y tocar lo menos posible los componentes del *shunt*, evitar la punción del reservorio y la aparición de infección de las heridas quirúrgicas. Si hay antecedente de infección se debe retirar todo el *shunt*, y los restos de otros (si los hubiera), para evitar las infecciones repetidas.

La profilaxis antimicrobiana disminuye el riesgo en un 50%. (Langley, 1993). Puede predisponer a infección por bacterias multirresistentes (Like, 2001). El antibiótico elegido para la profilaxis dependerá de los aislamientos y sensibilidad de los mismos de cada hospital. Se utiliza cefazolina y cefuroxima, fármacos activos frente a *S. aureus* sensibles a meticilina y *Staphylococcus* spp. coagulasa-negativos. Se recomienda vancomicina cuando la incidencia de infección por *S. aureus* resistente a meticilina es superior al 30%. El antibiótico debe administrarse 1 hora antes de la inducción anestésica, por vía intravenosa, en dosis elevadas, a fin de conseguir máximas concentraciones tisulares al inicio y durante la intervención (Ragel, 2006). Si la intervención se prolonga, o las pérdidas sanguíneas son importantes, se da una segunda dosis en un intervalo de tiempo menor a 2 veces la semivida del fármaco. La profilaxis antimicrobiana no debe prolongarse más de 24 h.

Existen catéteres impregnados de antibióticos que permiten una liberación prolongada intraluminal y extraluminal. Estos catéteres no reducen la adherencia bacteriana, pero se ha comprobado que el 100% de las bacterias adheridas son destruidas en 48-52 h, incluso en presencia de biocapas (Bayson, 2004). Los catéteres impregnados con rifampicina (0,054%) más clindamicina (0,1%) disminuyen la incidencia de infecciones de *shunts*, sin efectos colaterales ni desarrollo de resistencias (Sciubba, 2006; Pattavilakom, 2007). Tienen actividad durante más de 50 días. Los catéteres impregnados sólo con rifampicina seleccionan cepas mutantes resistentes. Los catéteres impregnados en minociclina más rifampicina disminuyen la frecuencia de colonización bacteriana (17,9 Vs 36,7% control) y de infección (1,3 Vs 9,4%) (Zabramski, 2003). La minociclina se libera rápidamente quedando sólo rifampicina, con el problema de inducción de resistencias que esto conlleva. También se utilizan los catéteres impregnados en clindamicina y rifampicina.

No existe suficiente evidencia para recomendar los cateteres impregnados ya que no han mostrado mayor eficacia en terminos de mejorar al evolucion, el tiempo de hospitalizacion ni pronostico. Su uso incrementa el tiempo de pleocitosis del LCR ($p < 0.05$). Los costos incrementan 44.1% con respecto a los cateteres no impregnados de antibiotico. (Soleman, 2012).

JUSTIFICACION

La colocación de sistemas de derivación ventricular internos en niños es una práctica frecuente. En el Instituto Nacional de Pediatría, el departamento de neurocirugía coloca un promedio de 48 a 72 sistemas de derivación ventricular por año, principalmente ventrículo-peritoneales. El grupo de pacientes que se tratan son especialmente susceptibles a infección (recién nacidos con hidrocefalia secundaria a hemorragia intraventricular, malformaciones congénitas, con y sin defecto del tubo neural e inmunocomprometidos con procesos oncológicos del SNC y fuera de éste, que reciben quimioterapia y radioterapia). Hay un Comité de control de infecciones nosocomiales bien estructurado que regula los lineamientos para evitar la presencia y transmisión de gérmenes intrahospitalarios, sin embargo se desconoce el impacto

real en la prevención de infecciones asociadas a la atención de la salud en el desarrollo de ventriculitis. Se sabe que la infección es la principal complicación de los sistemas de derivación ventriculares, su frecuencia se desconoce; los estudios realizados en población mixta: adulta y pediátrica reportan de 1.2 a 23%. No existen estudios con población pediátrica exclusiva.

Históricamente los grampositivos han sido la principal causa de ventriculitis y los glucopéptidos el tratamiento de elección, con aumento en la frecuencia de gramnegativos, para ello, se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera o cuarta generación o carbápenemicos como terapia combinada de acuerdo a la epidemiología local. No hay estudios al respecto en México en población pediátrica.

La morbi-mortalidad se incrementa en los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, este riesgo aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia antimicrobiana, ya que compromete la eficacia del tratamiento antimicrobiano y disminuye las opciones terapéuticas. Estas implicaciones microbiológicas, terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública obligan a conocer la frecuencia local de resistencias bacterianas para evitar el uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca y reservarse para una menor proporción de casos, y establecer la terapia empírica y específica adecuada y oportuna y con ello, disminuir la morbimortalidad y secuelas en el paciente, y el tiempo de estancia, especialmente en Unidades de Terapia Intensiva, y costos hospitalarios de la institución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La principal complicación de los sistemas de derivación ventricular es la infección. Se presenta hasta en 24%, en adultos. En niños se desconoce su prevalencia. Con mortalidad de 100% sin tratamiento. Con tratamiento adecuado y oportuno hay una sobrevida de 85% con disminución en el porcentaje de secuelas.

La etiología depende de las características del huésped (edad, inmunocompromiso, patología de base), del tiempo transcurrido desde la colocación del sistema de derivación

ventricular y el tipo sistema ventricular utilizado, así como la experiencia del Neurocirujano. La importancia de cada uno de estos factores no está bien determinada.

Los grampositivos son los patógenos más frecuentes (60-80%), especialmente *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos, con una resistencia mayor al 50% a meticilina. Se reporta incremento de los casos de infección por gramnegativos, principalmente multirresistentes (patrón fenotípico AmpC y BLEE de resistencia). La resistencia varía en cada institución por lo que debe conocerse la epidemiología local. El tratamiento se administra acorde al agente aislado y su susceptibilidad, así como a la adecuada penetración del fármaco a sistema nervioso central. En algunas ocasiones, es necesario la administración de terapia intraventricular, sin embargo su uso es controvertido. Se desconoce el pronóstico de los pacientes con su uso.

OBJETIVOS

General

Describir la frecuencia y sensibilidad antimicrobiana de los agentes causales de ventriculitis nosocomiales asociadas a sistema de derivación internos en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013.

Específicos

Conocer la frecuencia de ventriculitis asociadas a sistemas de derivación ventricular interiorizados. (Enero del 2009 a Diciembre del 2013).

Describir las características demográficas (edad, sexo) de los pacientes con desarrollo de ventriculitis relacionadas a sistemas de derivación interiorizados.

Identificar el período en el cual se presentan el mayor porcentaje de ventriculitis.

Describir el tipo de sistema de derivación ventricular interiorizado que presenta mayor frecuencia de ventriculitis nosocomial.

Conocer las principales complicaciones de ventriculitis relacionadas a sistemas de derivación interiorizados.

Describir cuáles son los microorganismos aislados de las ventriculitis nosocomiales.

Describir los patrones de resistencia de los agentes causales de ventriculitis nosocomiales

Prevalencia de microorganismos multidrogaresistentes en ventriculitis nosocomiales asociados a sistemas de derivación.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Estudio longitudinal, observacional, descriptivo y retrolectivo.

Población

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos (de 0 a 17 años 11 meses) de cualquier sexo atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013.

Población elegible

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos (de 0 a 17 años 11 meses) de cualquier sexo con diagnóstico de ventriculitis atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013.

Criterios de Inclusión

Pacientes pediátricos de 0 a 17 años 11 meses hospitalizados en Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013 con diagnóstico de ventriculitis de acuerdo a los criterios de la CDC.

Expediente clínico que contenga la información necesaria para contestar los objetivos del estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes que ingresaron con diagnóstico de ventriculitis

Ventriculitis cuya causa no se asocie a colocación de sistemas de derivación.

Pacientes que cuenten con sistema de derivación externo colocado fuera del Instituto Nacional de Pediatría

Pacientes con ventriculitis asociada a sistema de derivación externo.

Ventriculitis ocurridas un año posterior a la colocación del sistema de derivación ventricular y no han requerido manipulación quirúrgica.

Definición operacional de las variables

| VARIABLE | DEFINICION DE VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION |
|--|--|--------------------------------|--|
| EDAD | Tiempo transcurrido desde el evento de nacimiento del paciente hasta el momento del inicio de la ventriculitis. | Cuantitativa continua | <ul style="list-style-type: none"> • Dias (en <1mes) • Meses (1 mes a un año) • Años (después del año) |
| SEXO | Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en mujer u hombre. | Cualitativa nominal dicotómica | <ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer |
| ESTANCIA HOSPITALARIA PREVIA VENTRICULITIS | Tiempo transcurrido desde su ingreso al hospital hasta el momento en que se presenta el evento de ventriculitis. | Cuantitativa discreta | Dias |
| TIPO DE SISTEMA DE DERIVACION VENTRICULAR INTERNO | Se considera sistema derivación interno, aque que consta de un catéter proximal y otro distal, multiperforados, y un dispositivo valvular unidireccional entre ambos. Existen varios tipos de shunts, según donde se alojen los catéteres proximal y distal: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Shunt</i> ventriculo-peritoneal (SVP): el LCR ventricular es drenado en la cavidad peritoneal. | Cualitativa nominal | <i>Shunt</i> ventriculo-peritoneal <i>Shunt</i> ventriculo-atrial <i>Shunt</i> ventriculo-pleural <i>Shunt</i> lumbo-peritoneal |

| | | | |
|--|---|--------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Shunt</i> ventrículo-atrial (SVA): el LCR es drenado en la aurícula derecha. • <i>Shunt</i> ventrículo-pleural: el LCR ventricular es drenado a la cavidad pleural. • <i>Shunt</i> lumbo-peritoneal (SLP): Drena el LCR desde el espacio espinal a la cavidad peritoneal | | |
| MANIPULACION QUIRURGICA | Considera la presencia o ausencia de cualquier procedimiento neuroquirurgico realizado en los ultimos tres meses, incluyendo colocacion del sistema de derivacion del LCR. | Cualitativa nominal dicotómica | Si No |
| TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE COLOCACION DE SISTEMA E INICIO DE INFECCION | Tiempo transcurrido desde la colocacion del sistema de derivacion del LCR hasta el momento en que se presenta el evento de ventriculitis. | Cuantitativa discreta | <ul style="list-style-type: none"> • Días (Los primeros tres meses después de la colocación) • Meses (Después de los primeros tres meses de la colocación) |
| MICROORGANISMO AISLADO | Aislamiento microbiológico en cultivo de líquido cefalorraquídeo. | Cualitativa nominal politómica | <ul style="list-style-type: none"> • Grampositivo • Gramnegativo • Hongos |
| MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS | Aislamiento microbiológico identificado por sistema automatizado Vitek como grampositivo en cultivo de LCR. | Cualitativa nominal politómica | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> • Otros <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativos • <i>S. pneumoniae</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Enterococcus faecium</i> • Otros grampositivos |
| MICROORGANISMOS GRAMNEGATIVOS | Aislamiento microbiológico identificado por sistema automatizado Vitek como gramnegativo en cultivo de LCR. | Cualitativa nominal politómica | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella</i> sp. • <i>Pseudomonas</i> sp. • <i>Acinetobacter</i> sp. • Otros gramnegativos |

| | | | |
|--|--|--------------------------------|---|
| RESISTENCIA | Determinación de patrón de resistencia fenotípico de germen aislado a partir de antibiograma y/o por difusión de discos. Se establecen los patrones de los gémenes multidrogoresistente: gramnegativos con patrón ampC, BLEE y resistente a carbapenémicos: grampositivos con resistencia a metilicina, clindamicina, glucopeptidos o linezolid. | Cualitativa nominal politómica | <p>En gram negativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amp C • BLEE • Resistente a carbapenémicos <p>En <i>Enterococcus</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistente a ampicilina • Resistente a vancomicina • Resistente a linezolid <p>En <i>S. pneumoniae</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistente a penicilina • Resistente a cefalosporinas <p>En <i>Staphylococcus</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistente a metilicina y sensible a clindamicina • Resistente a metilicina y clindamicina |
| TRATAMIENTO | Terapia médico y/o quirúrgico que se realizó en el paciente con ventriculitis. En caso de incluir tratamiento médico, este debe ser establecido al menos 21 días posteriores al último cultivo de LCR negativo. | Cualitativa nominal dicotómica | Tratamiento medico Tratamiento quirúrgico y medico |
| TRATAMIENTO QUIRÚRGICO | Aplica en aquellos pacientes que en quien se realizo intervención quirúrgica para tratamiento de ventriculitis. Puede ser con recambio de sistema de derivación ventricular interno o colocación de ventriculostomía. | Cualitativa nominal dicotómica | Ventriculostomía Recambio de SDVI |
| PACIENTE DEPENDIENTE DE SDVI | Se refiere a aquellos pacientes que requieren la colocación de sistema de derivación ventricular posterior al retiro de la infectada. | Cualitativa nominal dicotómica | Si No |
| TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL RETIRO DE SDVI Y COLOCACIÓN DE UNO NUEVO | Tiempo transcurrido entre el retiro del sistema de derivación interno y la colocación de un nuevo sistema interiorizado. | Cuantitativa discreta | Días |

| | | | |
|--------------------------|--|---------------------------------------|---|
| <p>PRONOSTICO</p> | <p>Condición del paciente posterior a concluir tratamiento antibiótico y/o quirúrgico específico por período adecuado.</p> | <p>Cualitativa nominal politómica</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ventriculitis septada • Ventriculitis recurrente o persistente • Sepsis • Curación • Muerte |
|--------------------------|--|---------------------------------------|---|

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará estadística descriptiva, las variables categóricas se reportarán en porcentajes y/o proporciones, las variables continuas se reportarán por medio de medidas de resumen (media, mediana) y de dispersión (Desviación estándar, intervalos de confianza o distribución percentilar).

CONSIDERACIONES ETICAS

Acorde a lo establecido en el Artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud que establece como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. En base a lo previo, el presente estudio se categoriza en Investigación sin riesgo, dado que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, no se identifican ni tratan aspectos sensitivos de su conducta.

FACTIBILIDAD

El presente estudio es factible ya que se cuentan con expedientes clínicos con historia clínica completa que otorga datos relevantes del paciente, evolución del padecimiento, resultados de laboratorio, séricos y de LCR, así como estudios radiológicos y aislamientos microbiológicos con antibiograma que pueden corroborarse en la base de datos del Laboratorio de Bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Hoja de recolección de datos en papel y electrónica diseñada para el estudio. Contiene la información necesaria para la medición de cada variable (Número de expediente, fecha de nacimiento, sexo, diagnóstico de base, fecha de ingreso, fecha de colocación de SDV, tipo de SDVI, fecha de detección de ventriculitis, aislamiento microbiológico y su patrón fenotípico, tratamiento médico y quirúrgico establecido, duración de tratamiento y desenlace del evento). Las preguntas son cerradas, dicotómicas y de alternativa múltiple, con asignación de un valor numérico que represente los datos que se obtengan, para facilitar su interpretación.

RESULTADOS

Se revisaron 70 expedientes clínicos con diagnóstico de ventriculitis asociada a la atención de la salud de acuerdo al reporte del Comité de Infecciones Nosocomiales del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013. Se excluyeron 41 casos: 8 expedientes clínicos incompletos, 29 casos con sistema de derivación ventricular externo, 2 sistemas de derivación interiorizados colocados extra-INP, un reservorio Omayá (dispositivo externo) y uno sin sistema de derivación ventricular. Se incluyeron 29 casos (Tabla 1).

Tabla 1. Expedientes clínicos revisados. Aplicación de criterios de exclusión.

| AÑO | TOTAL DE EXPEDIENTES | CASOS INCLUIDOS | EXCLUIDOS | | | | | Total |
|--------------|----------------------|-----------------|-----------|-----------------------|------------------|---------------------|------------------|-----------|
| | | | Extra-INP | Expediente incompleto | Ventriculostomía | Otros SDVP externos | Ausencia de SDVP | |
| 2009 | 12 | 4 | 2 | 5 | 1 | 0 | 0 | 8 |
| 2010 | 13 | 3 | 0 | 1 | 9 | 0 | 0 | 10 |
| 2011 | 16 | 9 | 0 | 2 | 5 | 0 | 0 | 7 |
| 2012 | 13 | 5 | 0 | 0 | 6 | 1 | 1 | 8 |
| 2013 | 16 | 8 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 8 |
| Total | 70 | 29 | 2 | 8 | 29 | 1 | 1 | 41 |

La prevalencia de ventriculitis asociada a la atención de la salud en sistemas de derivación interiorizada es de 29 casos.

55.2% del sexo masculino. La relación femenino: masculino es 8:10. La mediana de la edad es de 15 meses (mínimo de 23 días y máximo de 14.1 años). La edad de presentación es dependiente del diagnóstico de base. La edad media varía de acuerdo al padecimiento de base (tabla 2).

Tabla 2. Media, mínimo y máximo de edad de los pacientes con ventriculitis nosocomiales de acuerdo a diagnóstico de base

| Enfermedad de base | Mínimo | Media | Máximo |
|-----------------------------|--------|-------|--------|
| Malformaciones congénitas | 1 | 28 | 88 |
| Infecciones previas del SNC | 13 | 14 | 15 |
| Tumores del SNC | 0.23 | 65 | 17 |

La media de días transcurridos entre la colocación del SDVP y la presencia de infección es de 123.7 (mínimo 2 y máximo de 581 días; mediana de 31 días). El 48.3% de las infecciones se presentan en el primer mes posterior a la colocación del dispositivo y 68.9% si consideramos la manipulación del dispositivo.

Tabla 3. Periodos de presentación de infección SDVPI asociados a la atención de la salud posterior a su colocación y/o manipulación.

| Periodo de presentación | Infección después de su colocación | | Infección después de manipulación | |
|-------------------------------|------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|
| | Num. | % | Num. | % |
| En el primer mes | 14 | 48.3 | 20 | 68.9 |
| En el segundo a duodécimo mes | 12 | 41.3 | 9 | 31 |
| Después del año | 3 | 10.3 | 0 | 0 |
| Total | 29 | 100 | 29 | 100 |

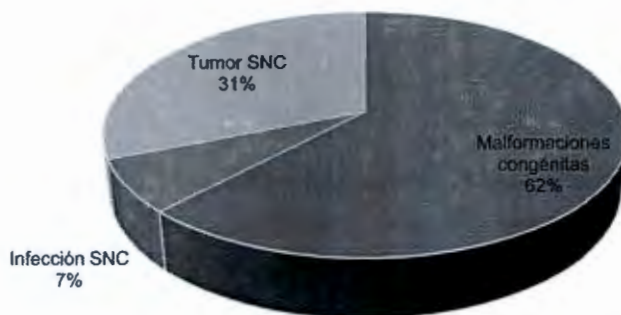
34.5% de los SDVPI infectados fueron manipulados quirúrgicamente posterior a su colocación, con una media de 46.2 días previos al inicio de la infección (mínimo 5 y máximo 124 días; mediana de 28 días). En 27.5% de los pacientes a los que se les colocó SDVPI se había realizado manipulación quirúrgica previa con una media de 23.7 días (mínimo 6 y máximo de 54; mediana 20 días) (tabla 4).

Tabla 4. Antecedente de intervención neuroquirúrgica en pacientes con sistemas de derivación ventricular interiorizado.

| | N | % |
|---|-----------|--------------|
| Antecedente de neurocirugía previa a la colocación del SDVPI | 8 | 27.5% |
| Sin antecedente de cirugía previa ni posterior a la colocación del SDVPI | 11 | 38% |
| Sin antecedente de cirugía previa y manipulación posterior a la colocación del SDVPI | 10 | 34.5% |
| Total | 29 | 100 |

El 62.1% de los pacientes con diagnóstico de base de malformaciones congénitas; 66.7% de ellos del sexo masculino. El 77.8% de los pacientes con tumores de SNC son mujeres. El 100% de los pacientes con antecedente de infección a SNC son del sexo masculino (gráfico 1).

Grafico 1. Enfermedad de base de los pacientes con ventriculitis en el Instituto Nacional de Pediatría del 2009 al 2013.



La proporción de grampositivos y gramnegativos es igual, 48.3% (Gráfico 2). *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* son los grampositivos más frecuentes y *E. coli* el gramnegativo más común.

Grafico 2. Porcentaje de microorganismos aislados en ventriculitis asociadas a SDVPI en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013.



Los cocos grampositivos (70% de los casos) son los gérmenes que se presentan con más frecuencia en pacientes manipulados quirúrgicamente posterior a la colocación del SDVPI. Los

pacientes con antecedente de intervención quirúrgica previa a la colocación del dispositivo presentan infección por gramnegativos en el 62.5% de los casos. En los pacientes sin antecedente de intervención quirúrgica previa ni posterior a la colocación del sistema de derivación no hay diferencia significativa entre infección por grampositivos y gramnegativos (45.5% vs 54.5%, respectivamente). La infección por levaduras se presentó en paciente con antecedente de manipulación previa a la colocación del SDVPI.

Los grampositivos tienen mayor resistencia (71.4%), especialmente *S. epidermidis* y *Enterococcus faecium*. 80% de *S. aureus* aislados son meticilina sensibles. El patrón fenotípico BLEE se presenta en 100% de las *K. pneumoniae* y 80% de las *E. coli*. 10.3% de los microorganismos aislados se consideran de resistencia extrema: 1 caso de *Pseudomonas aeruginosa* y 2 casos de *Enterococcus Faecium* (Tabla 4).

TABLA 4. Identificación y resistencia de los microorganismos aislados en ventriculitis asociadas a SDVPI en el Instituto Nacional de Pediatría del 2009 al 2013

| Microorganismo aislado | Total de Aislamientos | | Resistencia | | | | | |
|------------------------------|-----------------------|--------------|-------------|-------------|------------------|-------------|---------------------|-------------|
| | | | Sensible | | Alta resistencia | | Resistencia extrema | |
| | Num. | % | Num. | (%) | Num. | (%) | Num. | (%) |
| <i>S. aureus</i> | 5 | 17,2 | 4 | 80 | 1 | 20 | 0 | 0 |
| <i>S. epidermidis</i> | 5 | 17,2 | 0 | 0 | 5 | 100 | 0 | 0 |
| <i>Enterococcus Faecalis</i> | 4 | 13,8 | 2 | 50 | 0 | 0 | 2 | 50 |
| <i>Faecium</i> | 1 | | 1 | | 0 | | 0 | |
| <i>Faecium</i> | 3 | | 1 | | 0 | | 2 | |
| <i>E. coli</i> | 5 | 17,2 | 1 | 20 | 4 | 80 | 0 | 0 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 6,9 | 0 | 0 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 3,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 |
| <i>S. maltophilia</i> | 2 | 6,9 | 0 | 50 | 2 | 50 | 0 | 0 |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 3,4 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>S. marcescens</i> | 2 | 6,8 | 1 | 50 | 1 | 50 | 0 | 0 |
| <i>C. koseri</i> | 1 | 3,4 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>C. albicans</i> | 1 | 3,4 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 29 | 100,0 | 11 | 37,9 | 15 | 51,7 | 3 | 10,3 |

El tratamiento empírico inicial combinado de cefalosporina de tercera generación y glucopéptido cubre el 44.8% de las ventriculitis asociadas a SDVPI asociadas a la atención de la salud del Instituto Nacional de Pediatría. Con el tratamiento establecido de acuerdo a la valoración infectológica individualizada el 65.5% recibieron tratamiento antibiótico adecuado. El 21.4% de los grampositivos, 42.9% de los gramnegativos y 100% de los hongos no recibieron terapia antibiótica empírica inicial adecuada a pesar de la valoración infectológica (tabla 5). La media de la duración del tratamiento es de 33.1 días (mínimo 14; máximo 60 días). La media de la estancia hospitalaria es de 95.6 días (mínimo 21 y máximo 257 días; mediana 76 días).

Tabla 5. Microorganismos que no recibieron tratamiento empírico inicial acorde a aislamiento.

| | Num. | % |
|---|-----------|-------------|
| <i>Staphylococcus coagulasa negativos</i> | 1 | 3.4 |
| <i>E. faecium</i> resistentes a vancomicina | 2 | 6.9 |
| <i>K. pneumoniae</i> BLEE | 2 | 6.9 |
| <i>P. aeruginosa</i> de extrema resistencia | 1 | 3.4 |
| <i>S. maltophilia</i> | 2 | 6.9 |
| <i>S. marcescens</i> | 1 | 3.4 |
| <i>C. albicans</i> | 1 | 3.4 |
| Total | 10 | 34.5 |

Se realizó exteriorización del SDVPI en 79.3% de los casos, de los cuales 72.4% ameritaron posterior retiro del dispositivo (91.3% de los dispositivos exteriorizados) (tabla 6). El 3.4% no ameritó intervención terapéutica quirúrgica. En ningún paciente se realizó terapia intraventricular.

El 100% de las válvulas infectadas por *S. aureus*, *C. albicans* y *P. aeruginosa* fueron exteriorizadas sin remisión de infección ameritando el retiro del dispositivo. El 100% de las infecciones por *S. epidermidis* ameritaron retiro del dispositivo posterior a la exteriorización. El 20% de las infecciones por *E. coli* respondieron exitosamente con la exteriorización del SDVP (tabla 6).

TABLA 6. Manejo realizado según los microorganismos aislados en ventriculitis asociadas a SDVPI en el Instituto Nacional de Pediatría del 2009 al 2013

| Microorganismo aislado | Total de Aislamientos | | Tratamiento | | | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|------------|----------|-------------|------------------------------------|-------------|---------------------|------------|
| | | | Exteriorización | | Retiro | | Exteriorización y posterior retiro | | Tx medico exclusivo | |
| | Num. | % | Num. | % | Num. | % | Num. | % | Num. | % |
| <i>S. aureus</i> | 5 | 17,2 | | | | | 5 | 100 | | |
| <i>S. epidermidis</i> | 5 | 17,2 | | | 1 | 20 | 4 | 80 | | |
| <i>Enterococcus</i> | 4 | 13,8 | | | | | 4 | 100 | | |
| <i>Faecalis</i> | 1 | | | | | | 1 | 100 | | |
| <i>Faecium</i> | 3 | | | | | | 3 | 100 | | |
| <i>E. coli</i> | 5 | 17,2 | 1 | 20 | 2 | 40 | 1 | 20 | 1 | 20 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 6,9 | 1 | 50 | 1 | 50 | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 3,4 | | | | | 1 | 100 | | |
| <i>S. maltophilia</i> | 2 | 6,9 | | | | | 2 | 100 | | |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 3,4 | | | | | 1 | 100 | | |
| <i>S. marcescens</i> | 2 | 6,8 | | | | | 2 | 100 | | |
| <i>C. koseri</i> | 1 | 3,4 | | | 1 | 100 | | | | |
| <i>C. albicans</i> | 1 | 3,4 | | | | | 1 | 100 | | |
| Total | 29 | 100,0 | 2 | 6,9 | 5 | 17,2 | 21 | 72,5 | 1 | 3,4 |

27.6% de los pacientes con evolución satisfactoria y egreso sin secuelas neurológicas graves; 62.5% son del sexo femenino. El 75% de las infecciones de estos pacientes fueron por grampositivos, el grado de resistencia antibiótica no influyó en su pronóstico. En el 75% de los casos se estableció tratamiento antibiótico empírico inicial adecuado.

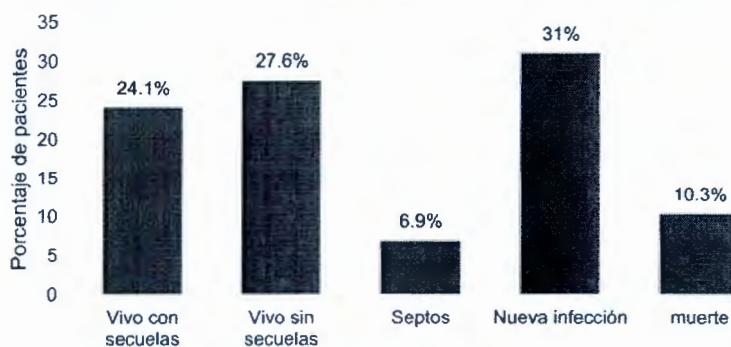
Los pacientes con secuelas neurológicas graves tuvieron antecedente de infección por gramnegativos en el 71.4% de los casos, siendo mayor en aquellos con microorganismos de alta resistencia. En el 71.4% de los casos el tratamiento empírico inicial fue adecuado.

El 31% de los pacientes sufrieron nuevo evento de ventriculitis con diferente aislamiento; en el 77.7% de los casos el SDVP estaba exteriorizado (ventriculostomía).

Los septos se presentaron sólo en el sexo masculino. No hubo diferencia en la frecuencia de grampositivos y gramnegativos en los pacientes que formaron septos. El 100% de los pacientes que desarrollaron septos recibieron tratamiento adecuado inicial.

La mortalidad es de 10.3%; el 66.7% es del sexo masculino. El 66.7% de los pacientes que fallecieron cursaron con infección por gramnegativos. En 66.7% de los pacientes que fallecieron se realizó inicialmente exteriorización del dispositivo y posterior retiro, las infecciones fueron por *S. maltophilia* y *E. faecium*. El 100% de los pacientes que fallecieron no recibieron tratamiento inicial específico.

Grafico 3. Pronóstico de los pacientes con ventriculitis asociadas a la atención de la salud en el Instituto Nacional de Pediatría del 2009 al 2013.



DISCUSION

La colocación de sistema de derivación ventricular interiorizado es un procedimiento frecuente en el Departamento de Neurocirugía del Instituto Nacional de Pediatría, la infección de acuerdo al reporte del Comité de Infecciones Nosocomiales se presenta con una prevalencia de 29 casos, que corresponde al 12% de las válvulas instaladas en el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2013, encontrándose superior al índice de infección aceptable de <7% que se sugiere en la literatura.

Por su comorbilidad (hidrocefalia congénita, malformaciones menores o mayores, prematurez, desnutrición, entre otros) los pacientes con malformaciones congénitas son el grupo más

afectado, siendo la media de edad de 15 meses, con un rango amplio hasta 14 años por los tumores de sistema nervioso central que suelen presentarse a edad más tardía.

El mayor riesgo de infección del SDVPI es el primer mes posterior a su colocación, presentándose el 48% en este periodo, menor a lo reportado por Mejía et al. Solo 3,1% de los casos se presentan después del primer año y en el 100% de los casos cuentan con antecedente de manipulación en los 30 días previos.

De acuerdo a la literatura predominan las infecciones por gérmenes grampositivos de la piel: *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, representando el 60-80%; el 50% de los cuales son resistentes a meticilina. En nuestro estudio no hay diferencia global con los bacilos gramnegativos. La sensibilidad en el caso de *S. aureus* es de solo 20% resistencia a meticilina, sin embargo es necesario considerar la emergencia de gérmenes habituales con cambios en los patrones de resistencia antimicrobiana (enterococo resistente a vancomicina [ERV] y *Staphylococcus coagulasa* negativos resistentes a meticilina, y bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas de espectro extendido o carbapenemasas), además de formas fúngicas.

La *E. coli* es el gramnegativo más frecuente, seguido de *K. pneumoniae* y *S. maltophilia*, estos últimos tienen particular interés por su alta resistencia, en el caso de *Klebsiella* por su patrón BLEE en el 100% de los casos y en *S. maltophilia* por su resistencia primaria, ameritando tratamiento dirigido con carbapenémicos y sulfas respectivamente, que no son esquemas empíricos iniciales habituales. Si consideramos a la cefalosporina de tercera generación como terapia empírica inicial para gramnegativos, solo el 28.5% de los pacientes recibirían cobertura antibiótica adecuada.

Se evidencia mayor mortalidad en las ventriculitis producidas por gramnegativos respecto de las infecciones por grampositivos (66.7% Vs 33.3%) respectivamente. Estos datos revelan la importancia de cubrir estos microorganismos en el tratamiento empírico inicial, no solo por su virulencia, sino por su alta frecuencia como responsables de infecciones en ventriculitis asociadas a la atención de la salud.

Los pacientes con ventriculitis deben recibir un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, bactericida, de baja toxicidad y de bajo costo, que debe ser administrado en forma precoz, ya que las infecciones progresan con rapidez y pueden ocasionarles secuelas neurológicas graves e incluso la muerte. La selección del esquema de tratamiento dependerá de la situación

epidemiológica de la institución, (por tal motivo es importante mantener la vigilancia epidemiológica en forma estricta, tanto de los gérmenes aislados como de sus patrones de sensibilidad), si ha tenido internamientos previos (sobre todo, si han sido prolongadas o en unidad de terapia intensiva), han recibido tratamientos antibióticos por infecciones previas o antecedente de intervenciones quirúrgicas en sistema nervioso central o abdomen; será relevante conocer si fue colonizado por microorganismos de alta resistencia o resistencia extrema. Esto permitirá guiar la terapéutica apropiada en futuros episodios de infección. La mortalidad y secuelas neurológicas graves disminuyen cuando los tratamientos empíricos y dirigidos son precoces y apropiados.

El riesgo de infección del SDVPI incrementa en pacientes sometidos a neurocirugía antes o después de la colocación del dispositivo, se reportan 62% de los pacientes con este antecedente, en una media de tiempo de 23.7 y 46.2 días respectivamente. El microorganismo aislado difiere, destacan los grampositivos (70%) en las infecciones que se presentan posterior a la colocación o manipulación del dispositivo, a diferencia de los bacilos gramnegativos que se presentan en el 62.5% de los pacientes con antecedente de intervención quirúrgica previa a la colocación del dispositivo, lo que se traduce en posibilidad de infección en el evento quirúrgico previo. No hay diferencia en la frecuencia de estos gérmenes cuando no hay este antecedente. Debido a la capacidad de los microorganismos de adherirse a los materiales artificiales, formar biocapas y sobrevivir a la acción de los antibióticos en el interior de ésta, el tratamiento correcto de las infecciones del SDVPI, particularmente *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* y micobacterias atípicas es el retiro de todos los componentes del dispositivo valvular, incluidos los posibles restos no extraídos de anteriores dispositivos, de lo contrario existe persistencia de cultivos positivos que obligan al posterior retiro como ocurre en nuestro estudio.

Si el sistema no está obstruido y no hay signos de malfunción valvular, el cuadro clínico no es grave y no se trata de infección por los microorganismos ya descritos se puede externalizar el catéter distal, lo que permite el drenaje de LCR, el control de la hidrocefalia y la monitorización de fármacos en el LCR. Esta medida no ha presentado utilidad en nuestra institución por el elevado número de infecciones asociadas al sistema de derivación durante su exteriorización (31% de los casos), asociado al mal manejo de estos dispositivos, a pesar de contar con guías sobre su correcto manejo, lo que incrementa el riesgo de mortalidad, comorbilidad, complicaciones y costos institucionales.

La duración del tratamiento antibiótico recomendada es de 21 días posterior al último líquido cefalorraquídeo negativo, en nuestro estudio la media es de 33.1 días con un máximo de 60 días, probablemente secundario a la demora en el retiro del dispositivo que conlleva a mayor tiempo necesario para la negativización de los cultivos y riesgo de infección secundaria como se describió previamente.

El tratamiento antimicrobiano intravenoso sin retirada del dispositivo sólo cura el 3.4%. La exteriorización del sistema de derivación (ventriculostomía) cura 6.8% de los casos. El 91.3% de los sistemas de derivación que se exteriorizan requieren retiro del dispositivo por persistencia de cultivos positivos y/o disfunción del SDVP.

En conclusión, la epidemiología de los microorganismos que ocasionan ventriculitis en nuestra institución difiere de la reportada en otras series, con igual frecuencia de infecciones por grampositivos y gramnegativos. Los actuales patrones de resistencia ocasionan falta de eficacia al tratamiento empírico convencional recomendado con cefalosporina de tercera generación y glucopéptido haciendo necesario individualizar el tratamiento empírico inicial de acuerdo a los factores de riesgo y sensibilidad institucional. La tinción de Gram es una herramienta importante en el tratamiento inicial de las ventriculitis.

En la actualidad, la profilaxis quirúrgica de estos pacientes se realiza con cefalosporina de primera generación o isoxazolilpenicilina, sin embargo, el elevado número de infecciones por *S. coagulasa* negativos obliga a considerar la posibilidad de profilaxis con glucopéptido como se ha descrito en la literatura.

En cuanto a manejo quirúrgico de las ventriculitis, la exteriorización de los dispositivos de derivación no resulta una buena alternativa terapéutica como en otros países debido a los altos índices de infección intrahospitalaria y a la persistencia de cultivos positivos a pesar de terapia antibiótica dirigida por lo que deberán reforzarse las medidas de prevención de infección asociadas a la atención de la salud.

RECOMENDACIONES

El presente estudio demuestra importancia clínica, sin embargo por el número de pacientes incluidos no se logra significancia estadística, por lo que continuar su desarrollo con un estudio prospectivo puede enriquecer los datos obtenidos.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1251-6
- Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, Almuneef MA: Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 33:137-143, 2005.
- Baird C, O'Connor D et al. Late Shunt Infections. *Pediatr Neurosurg* 1999;31:269–273
- Bayston R, Ashraf W, Bhundia C. Mode of action of an antimicrobial biomaterial for use in hydrocephalus shunts. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:778-82.
- Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 255:1617-1624, 2008
- Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1778–81.
- Boak LM, Li J, Spelman D, Du Cros P, Nation RL, Rayner CR. Successful treatment and cerebrospinal fluid penetration of oral linezolid in a patient with coagulase-negative *Staphylococcus ventriculitis*. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1451-5.
- Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL: Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg* 103:468-472, 2005.
- Browd S., Gottfried O., et al. Failure of Cerebrospinal Fluid Shunts: Part II: Overdrainage, Loculation, and Abdominal Complications. *PEDIATRIC NEUROLOGY* 2006; 34:3

- Cabot G, Ocampo-Sosa A, Domínguez M, Gago J, Juan C, Tubau F, et al. Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:6349–57.
- Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain. A nationwide study. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:874–9.
- Clark WC, Muhlbauer MS, Lowrey R, Hartman M, Ray MW, Watridge CB: Complications of intracranial pressure monitoring in trauma patients. *Neurosurgery* 25:20-24, 1989.
- Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004;350:1422-9.
- De Cola A. *Staphylococcus aureus*: De la genómica a la clínica. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2011 XXIV (95)
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.2
- Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med*. 2007;35:89-95.
- Fariñas M., Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402–409
- Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nationwide multicenter study: GEIH-Ab project (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:267–71.
- Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:4–9.
- Fichtner, J., Güresir, E., Seifert, V., & Raabe, A. (2010). Efficacy of silver-bearing external ventricular drainage catheters: A retrospective analysis. *Journal of Neurosurgery*, 112(4), 840-846.

- Filka J, Huttova M, Tuharsky J, Sagat T, Kralinsky K, Krcmery V Jr. Nosocomial meningitis in children after ventriculoperitoneal shunt insertion. *Acta Paediatr.* 1999;88:576-8.
- Gardner P, Leipzig T, Phillips P. Infections of central nervous system shunts. *Med Clin North Am.* 1985;69:297-314.
- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:95-108.
- Hill M., Baker G., Carter D. et al. A multidisciplinary Approach to End External Ventricular Drain Infections in the Neurocritical Care Unit. *Journal of Neuroscience Nursing Volume 44 & Number 4 & August 2012*
- Horan T., Andrus M. et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
- Jiménez-Mejías ME y García-Cabrera E. Infecciones relacionadas con los sistemas de drenaje de líquido cefalorraquídeo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(4):240-51
- Jiménez-Mejías ME, Márquez-Rivas J, Terrones R, Palomino-Nicás J, Rodríguez- Burgos F, Pachón J. Colonization/infection of ventriculoperitoneal shunt (VPS) by *Propionibacterium acnes*: a frequent cause of VPS failures. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Milan, 24-27 April 2002. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8 Suppl 1:359-60
- Kestle J, Drake J, Milner R, et al. Long-term follow-up data from the Shunt Design Trial. *Ped Neurosurg* 2000;33:230-6.
- Kim J., Desai N., Ricci Joseph et al. Factors contributing to ventriculostomy infection. *World neurosurgery* 77(1):135-140, January 2012
- Korinek AM, Reina M, Boch AL, Rivera AO, De Bels D, Puybasset L: Prevention of external ventricular drain-related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien)*147:39-45; discussion 4536, 2005
- Kumar R., Singui P. et al. Meningitis Related Ventriculitis - Experience from a Tertiary Care Centre in Northern India. *Indian J Pediatr* 2014;
- Lan CC, Wong TT, Chen SJ, Liang ML, Tang RB. Early diagnosis of ventriculoperitoneal shunt infections and malfunctions in children with hydrocephalus. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36(1):47-50.

- Langley JM, LeBlanc JC, Drake J, Milner R. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1993;17:98-103.
- Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES, Jr.: Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 51:170-181; discussion 181-172, 2002.
- Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM: Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 33:2028-2033, 2001
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–81.
- Martinez L., Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 4):4-9
- McClelland III S, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2,111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis*. 2007;45:55-9.
- McClinton D, Carraccio C, Englander R. Predictors of ventriculoperitoneal shunt pathology. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:593-7.
- McGirt M J, Leveque J C, Wellons J C 3 rd, Villavicencio A T, Hopkins J S, Fuchs H E, et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36: 248-55.
- McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis*. 2003;36:858-62.
- Mohan S, Jain K, Arabi M. Imaging of meningitis and ventriculitis. *Neuroimag Clin N Am* 22 (2012) 557-583
- Park P, Garton HJ, Kocan MJ, Thompson BG: Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery* 55:594-599; discussion 599-601, 2004
- Pattavilakom A, Xenos C, Bradfield O, Danks RA. Reduction in shunt infection using antibiotic ionopregnated CSF shunt catheters: an Australian prospective study. *J Clin Neurosci*. 2007;14:526-31.

- Peña A., Sandía R. et al. Factores de riesgo de infección de derivativa ventrículo peritoneal en pacientes pediátricos del Hospital Carlos Van Buren. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (1): 38-43
- Pollack I, Albright A, Adelson P, Group H-MI. A randomized, controlled study of a programmable shunt valve versus a conventional valve for patients with hydrocephalus. *Neurosurgery* 1999;45:1399-411.
- Ragel BT, Browd SR, Schmidt RH. Surgical shunt infection: significant reduction when using intraventricular and systemic antibiotic agents. *J Neurosurg.* 2006;105:242-7.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals (GEIH.Ab 2000 project). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:819-24.
- Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cast of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin- susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:722-8.
- Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:632-6.
- Sciubba DM, Stuart RM, McGirt MJ, Woodworth GF, Samdani A, Carson B, et al. Effect of antibiotic-impregnated shunt catheters in decreasing the incidence of shunt infection in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2006;103:131-6.
- Soleman J., Marbacher S. et al. Is the use of antibiotic-impregnated external ventricular drainage beneficial in the management of iatrogenic ventriculitis?. *Acta Neurochir* (2012) 154:161-164
- Thompson H. Care of the patient undergoing intracranial pressure monitoring/external ventricular drainage or lumbar drainage. *AANN clinical practice guidelines series.*
- Vila J, Soriano A, Mensa J. Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a materiales protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:48-55
- Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 692-7.

- Wang KW, Chang WN, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang HC, et al. Post-surgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci*. 2005;12:647-50.
- Yogev R "Cerebrospinal fluid shunt infections: A personal view". *Pediatr Infect Dis* 1985 4:113-118
- Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, Homer TG, Olson J, Robertson C, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg*. 2003;98:725-30.
- Zheng Z, Stewart PS. Penetration of Rifampin through *Staphylococcus epidermidis*. *Biofilms. Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:900-3.
- Zunt JR. Iatrogenic Infections of the Central Nervous System. En: Scheld. WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p. 569-81.