



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL  
México La Ciudad de la Esperanza



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION  
EN PEDIATRIA**

**TERAPIA ANTIBIOTICA INTRAVENTRICULAR, COMO  
ALTERNATIVA EFICAZ PARA EL TRATAMIENTO DE  
EPENDIMITIS VENTRICULAR EN LACTANTES.**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR  
DR. JUAN MANUEL MAYA GUADARRAMA.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA

DIRECTOR DE TESIS.  
DR. MARIO DE JESUS RUIZ ALMOREJO.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TERAPIA ANTIBIOTICA INTRAVENTRICULAR , COMO ALTERNATIVA EFICAZ PARA  
EL TRATAMIENTO DE LA EPENDIMITIS VENTRICULAR EN LACTANTES.**

Autor: Dr. Juan Manuel Maya Guadarrama.

Vo. Bo.

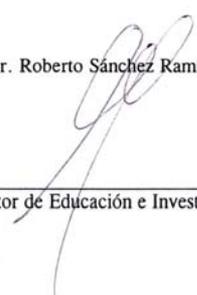
Dra. Laura López Sotomayor.



Profesora Titular del Curso de Especialización en Pediatría.

Vo. Bo.

Dr. Roberto Sánchez Ramírez.



Director de Educación e Investigación.



**DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **Con amor y respeto.**

A mis padres, Juan y Tere, por conducirme en la vida para ser un hombre de bien y brindarme lo que estuvo en sus manos para llegar a ser Médico Pediatra.

### **De todo corazón.**

A mi esposa Josefina, con todo mi cariño, por su amor, comprensión y su compañía en los momentos más difíciles a los que me he enfrentado.

A mi hijo Savio por llenar mi vida de alegría y felicidad, y ser mi motivo de vivir.

### **Gracias.**

A mis Hermanos, Víctor, Héctor y Belén, por su afecto y comprensión.

A mi abuelita Esperanza, por su apoyo y cariño, que contribuyeron para terminar mi carrera.

Juan Manuel Maya Guadarrama

**Con respeto y admiración.**

A mi profesor, el Dr. Mario de Jesús Ruiz A. por su apoyo, enseñanza y consejos, que serán parte fundamental para mi desarrollo como Pediatra.

**Con los buenos deseos de que siempre estén bien.**

Gracias a todas esas personitas a las que tuve la fortuna de brindar alivio para preservar su salud y contribuyeron para mi enseñanza profesional.

**Con fe y esperanza.**

A Dios y Domingo Savio, de que me guíen para realizar lo mejor posible mi labor.

## INDICE

- I. Definiciones
- II. Introducción
- III. Etiología y patogenia
- IV. Factores de Riesgo
- V. Manifestaciones clinicas
- VI. Aspectos Diagnosticos
- VII. Tratamiento
- VIII. Profilaxis
- IX. Material y Metodo
- X. Resultados
- XI. Discusión
- XII. Vancomicina Intraventricular para el  
tratamiento de la ependímitis ventricular
- XIII. Generalidades de la Vancomicina
- XIV. Referencias Bibliograficas

## **RESUMEN.**

Estudio Descriptivo realizado en el Hospital Pediátrico Legaria, en el cual se realiza comparación de los esquemas Antibióticos utilizados para el tratamiento de la Ependimitis Ventricular en Lactantes con diagnóstico de Hidrocefalia sometidos a colocación de Sistemas de Derivación Ventricular Internos, de acuerdo a los Agentes más frecuentemente encontrados.

El estudio se realizó con datos tomados de los expedientes clínicos del Archivo Clínico del Hospital Pediátrico Legaria en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2000 al 30 de Octubre del 2004.

Destacando entre los resultados obtenidos, que la etiología de la Ependimitis Ventricular en Lactantes se debe principalmente al *S. epidermidis* y al *S aureus*, por lo que los principales esquemas Antibióticos de tratamiento fueron la Dicloxacilina-Amikacina y la Cefotaxima-Amikacina pero con una efectividad de apenas 50%, por lo que se utilizaron segundas opciones de tratamiento y hasta una tercera opción de tratamiento, siendo la Vancomicina Intraventricular la más utilizada con un 100% de eficacia, por lo que consideramos una opción importante para su utilización como Terapia Antibiótica de Inicio para la Ependimitis Ventricular en Lactantes con Hidrocefalia sometidos a Colocación de Sistemas de Derivación Internas.

## **I.- DEFINICIONES**

BACTERIEMIA: Cuadro clínico compatible con infección junto con un hemocultivo positivo a microorganismo patógeno habitual o dos hemocultivos positivos tomados en diferentes ocasiones, si se trataba de un microorganismo no patológico habitual.

VENTRICULITIS: La ventriculitis se define como la inflamación de las paredes y/o contenido de los ventrículos cerebrales, secundaria a infección<sup>1</sup>. Dicha infección puede tener su origen en una meningitis previa o en procedimientos neuroquirúrgicos invasivos<sup>1-4</sup>. Ambas situaciones comparten datos histopatológicos, pero difieren en la presentación clínica, el agente infeccioso y la forma de tratamiento.

INFECCION DEL TRAYECTO DE DERIVACION VENTRICULO-PERITONEAL: Signos clínicos focales de inflamación a lo largo del trayecto de derivación Ventriculo.peritoneal que persisten o aparecen después de 48 horas de realizado el tunelaje subcutáneo.

## II.- INTRODUCCION.

Cabe destacar la importancia que los sistemas de derivación de LCR ( Líquido Cefalorraquídeo ) han tenido en la neurocirugía moderna, configurándose como uno de los procedimientos más habituales y que suponen una media de 16000 intervenciones anuales. Las infecciones de las derivaciones de LCR ( Líquido Cefalorraquídeo) conllevan una alta morbilidad y, sobre todo, consideradas en su conjunto, una alta mortalidad, que se ha cifrado entre 15-20%, que incluso puede ser más elevada en determinados grupos de riesgo, como, por ejemplo., los niños prematuros.

Las derivaciones de líquido cefalorraquídeo pueden dividirse en dos grupos: las derivaciones internas y las derivaciones externas para drenaje ventricular o lumbar externo.

- a) Las derivaciones internas o shunts se dividen en tres tipos según el tipo y lugar de derivación. Las más utilizadas son, con mucho, las *ventriculoperitoneales*, las cuales drenan a la cavidad abdominal. Las derivaciones *ventrículoatriales* se utilizan con menor frecuencia y acostumbran a colocarse en pacientes en los que no es factible la vía abdominal. Por último, ocasionalmente se inserta una derivación lumboperitoneal, similar a la primera pero de origen espinal. La derivación consta de un catéter con extremos proximal y distal multiperforados, con una válvula unidireccional de abertura de presión variable, hasta 10 cm de H<sub>2</sub>O, y de un reservorio cuya finalidad principal es comprobar el correcto funcionamiento del sistema. El reservorio sirve también para la toma de muestras de LCR (Líquido Cefalorraquídeo) ventricular para el estudio citoquímico y/o microbiológico y para una eventual administración local de fármacos.

Según el sistema valvular se distinguen cuatro tipos diferentes de derivaciones internas: Holter, Hakim, Pudenz y el tipo Miter-Valve; siendo el más utilizado el de Hakini (sistema bola-cono) que ofrece menos problemas de obstrucción. La incidencia de infección de las derivaciones internas de LCR ( Líquido Cefalorraquídeo) es variable y oscila entre el 1,5% y el 39% según las series, influyendo especialmente la pericia técnica del neurocirujano como factor más importante relacionado con la infección. Podría decirse, a raíz de las series más numerosas, que tasas de infección global por encima del 10-15% son difícilmente admisibles y obligan a implantar estrategias preventivas.

a. Las derivaciones externas de LCR ( Líquido Cefalorraquídeo) son catéteres que ponen en comunicación el espacio subaracnoideo o ventricular con el exterior. Sus principales indicaciones terapéuticas son: la hidrocefalia aguda, la hemorragia intraventricular masiva, favorecer el cierre de las fistulas de LCR y la ocasional administración de fármacos. Facilitan la obtención de LCR ( Líquido Cefalorraquídeo) para su análisis. La principal complicación de las derivaciones externas es la infección, cuya incidencia con los actuales sistemas de drenaje es de alrededor del 8%. En el 3% de los casos, aproximadamente, se aprecian signos de infección en el punto de inserción del catéter.

### III.- ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

a. **Derivaciones internas.** Los microorganismos implicados en la infección de las derivaciones internas acostumbran a ser los propios de la flora cutánea. Los estafilococos coagulasa negativa (principalmente *S. epidermidis*) son los patógenos más frecuentes, seguidos a cierta distancia de *S. aureus*. Otros causales relacionados también con la flora cutánea son *Corynebacterium spp.* y *Propionibacterium acnes* (Tabla1). Si bien el mecanismo de infección más frecuente es la contaminación del catéter durante el acto quirúrgico a partir de la flora cutánea del paciente, existen otros posibles mecanismos, como son la infección de la herida quirúrgica de inserción o de decúbitos de la piel que infectan el catéter, la vía hematológica y la vía ascendente a partir de la flora del colon. En este último caso, la infección puede ser mixta, y predominar las enterobacterias. Los patógenos meníngeos clásicos, meningococos, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, pueden ocasionalmente causar infección del shunt (Derivación Interna) , lo que ocurre habitualmente en el contexto de una meningitis piógena aguda convencional. Más raramente y ya de forma anecdótica, se han descrito una miscelánea de especies como *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma*, *Pasteurella multocida*, *Candida albicans*, *Cryptococcus spp.* y algunas micobacterias, como *M. tuberculosis* o *M. fortuitum*

b.

<input type="checkbox"/>	<b>Staphylococcus spp.</b>	<b>65-85%</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>S. epidermidis</i>	47-65%
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>S. aureus</i>	12-25%
<input type="checkbox"/>	<b>Enterobacterias</b>	<b>10-15%</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>E. coli</i>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>P. aeruginosa</i>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>A. baumannii</i>	
<input type="checkbox"/>	<b>Anaerobios</b>	<b>3-15%</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Propionibacterium acnes</i>	
<input type="checkbox"/>	<b>Otros</b>	<b>3-5%</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae</i>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Mycoplasma spp, M tuberculosis, M fortuitum, Candida spp., Cryptococcus spp.</i>	

a. **Derivaciones externas.** En este caso, los microorganismos causales son, casi siempre, los estafilococos y los bacilos gram negativos. Los pacientes portadores de este tipo de drenajes están frecuentemente ingresados en unidades de cuidados intensivos, donde existe una alta prevalencia de infección nosocomial, especialmente por bacilos gramnegativos, a menudo multiresistentes. La infección raramente ocurre en el momento de la inserción del catéter, sino en los días posteriores. Se sabe que los catéteres externos que permanecen colocados más allá de 5-7 días presentan un riesgo de infección elevado.

#### **IV. - FACTORES DE RIESGO.**



##### **Características del paciente**

Sexo masculino

Edades extremas de la vida

Lesiones cutáneas, especialmente a nivel del cuero cabelludo

Enfermedades debilitantes

Traumatismo craneal abierto

LCR hemorrágico

Hipertensión endocraneal severa (>20 mm Hg)

Infección concomitante en otra localización



##### **Características de la hospitalización**

Hospitalización prolongada previa a la inserción del catéter

Tratamiento con corticosteroides

Colocación del drenaje en una unidad de cuidados intensivos

Poca experiencia quirúrgica

Neurocirugía asociada



##### **Características del sistema de drenaje**

Uso de más de un sistema

Realización de ventriculostomía

Duración superior a 5-10 días

Drenaje abierto

Manipulación del catéter

Fuga de LCR

## V.- MANIFESTACIONES CLINICAS.

La localización anatómica de la derivación define en gran medida la sintomatología clínica. La forma de presentación habitual es el denominado síndrome de malfuncionamiento del shunt (Derivación Interna) , que consiste en cefalea, náuseas o vómitos, alteraciones de la conducta o disminución gradual del nivel de conciencia, con o sin fiebre. Estos síntomas, atribuibles a la hipertensión endocraneal, deben hacer pensar en infección, si bien se ha descrito también el denominado síndrome de malfuncionamiento estéril, que presenta una clínica similar con características inflamatorias del LCR (Líquido Cefalorraquídeo), pero cuyo cultivo es repetidamente negativo. Por último, en ocasiones, este síndrome se debe tan sólo a un mal posicionamiento del shunt (Derivación Interna), o a obturación no infecciosa del segmento distal.

En las *derivaciones peritoneales*, la clínica abdominal es frecuente (hasta el 40% de los casos), presentándose a menudo como dolor a nivel de la fosa iliaca derecha, con o sin signos de irritación peritoneal. Otras complicaciones pueden ser la perforación intestinal o cuadros pseudo-obstructivos. Cualquier síntoma abdominal en un paciente portador de un shunt peritonea (Derivación Interna) l debe hacer pensar en la posibilidad de infección. La ecografía abdominal puede evidenciar una imagen quística o de tumoración líquida inflamatoria en la zona de inserción del extremo distal del catéter.

La infección de las *derivaciones ventriculoatriales* se manifiesta principalmente por fiebre, la cual puede ser elevada y acompañarse de escalofríos, e incluso conformar un cuadro claro de sepsis. Las complicaciones potenciales son graves, como endocarditis tricuspídea, embolismo pulmonares sépticos, embolia paradójica cerebral, aneurisma micótico en el territorio de la arteria pulmonar, taponamiento cardiaco por perforación del miocardio, pseudotumor atrial derecho con trombosis in situ o glomerulonefritis difusa con hipocomplementemia asociada a síndrome nefrítico. A todos estos diversos síntomas pueden añadirse los propios del malfuncionamiento de shunt (Derivación Interna) y los propios de la ventriculitis. El síndrome meníngeo clásico se presenta en alrededor de un tercio de los casos de infección del shunt (Derivación Interna) y suele denotar un grado intenso de ventriculitis. La rigidez espinal es particularmente frecuente en la infección de las derivaciones lumboperitoneales.

La infección de los *catéteres ventriculares de derivación externa* se sigue, de forma uniforme, del desarrollo de ventriculitis, con fiebre y alteración del nivel de conciencia. Al igual que en la infección del shunt, si la ventriculitis es intensa puede añadirse meningitis. En ocasiones, se aprecian signos de infección en el punto de inserción del catéter. Ocasionalmente puede producirse un absceso en el trayecto intraparenquimatoso del catéter. La infección de un catéter de *drenaje lumbar externo* podrá dar lugar a una meningitis purulenta de predominio espinal y subaracnoideo que, si es intensa o no se trata pronto, llegará también a causar ventriculitis.

## **VI.- ASPECTOS DIAGNOSTICOS.**

El diagnóstico de seguridad se establece cuando ante una clínica y datos citoquímicos del LCR (Líquido Cefalorraquídeo) compatibles se aísla un microorganismo en el cultivo del LCR (Líquido Cefalorraquídeo) o, en su caso, del catéter ya extraído (en este sentido, toda derivación de LCR, interna o externa, que se retire, cualquiera que sea el motivo, debería ser cultivada -punta del catéter-). En las derivaciones externas, el LCR (Líquido Cefalorraquídeo) se obtendrá a través del catéter ventricular o lumbar. En las internas, el LCR (Líquido Cefalorraquídeo) se obtendrá habitualmente mediante punción del reservorio o de la válvula o, en ocasiones, a través del catéter distal exteriorizado. El LCR (Líquido Cefalorraquídeo) deberá cultivarse en medio aerobio y anaerobio. Es importante informar al microbiólogo de la sospecha clínica y de la naturaleza de la muestra, en vistas a la interpretación de los resultados y a la prolongación del tiempo de incubación habitual. El cultivo del LCR (Líquido cefalorraquídeo) ventricular resulta positivo en el 90% de casos de ventriculitis. En algunas infecciones lentas, las características del líquido pueden ser normales y los cultivos resultar negativos o tardar mucho en crecer, de modo que en ocasiones sólo se documenta la infección cuando el cultivo del catéter, una vez retirado, resulta positivo (5-10% casos). El cultivo del LCR (Líquido Cefalorraquídeo) lumbar ofrece la máxima sensibilidad en el caso de derivaciones lumbo-peritoneales (80-90% ciende de manera importante en las ventriculoperitoncales (50-60%) y más aún en las ventriculoatriales (40%).

El LCR (Líquido Ceforraquídeo) ventricular muestra, por lo general, una reacción inflamatoria, con pleocitosis de intensidad variable, aunque en general la media es de 100-150 células. La glucosa puede estar disminuida si la ventriculitis es intensa y las proteínas suelen estar elevadas, aunque generalmente en grado ligero a moderado, de no más de 1 g/L, especialmente en la infección del shunt (Derivación Interna). Cabe recordar que la infección de una derivación puede ser pauci o asintomática y cursar con un LCR (Líquido Ceforraquídeo) de características bioquímicas normales, por lo que solamente queda el estudio microbiológico para documentar su existencia. En estos casos habrá que valorar el resultado de la tinción de Gram y la densidad del crecimiento bacteriano y repetir los cultivos en caso de duda, dado que, ocasionalmente, puede tratarse de una contaminación.

Se obtendrán hemocultivos si el paciente está séptico. La positividad de los hemocultivos es menor del 20% en las derivaciones ventriculoperitoneales, pero llega a ser de hasta el 95% en las ventriculoatriales. Las heridas quirúrgicas o eventuales decúbitos cutáneos en el trayecto del catéter deberán también cultivarse si muestran signos de infección.

## VII.- TRATAMIENTO.

**Tratamiento Empírico.** Ante la sospecha de infección de una derivación, y obtenidas las muestras apropiadas, se iniciará un tratamiento antibiótico empírico por vía intravenosa. En principio, deberá cubrir la infección estafilocócica, así como la infección por bacilos gramnegativos en el caso de los drenajes externos y en algunos casos de infección del shunt. Si la tinción de Gram del LCR (Líquido Cefalorraquídeo) es negativa, o no es posible disponer de la misma, la pauta empleada con más frecuencia es la combinación de vancomicina y ceftazidima. Cefepima, meropenem o aztreonam constituyen alternativas a la ceftazidima, aunque la experiencia publicada hasta la fecha con estos antimicrobianos es escasa. Si la tinción de Gram del LCR es positiva, el tratamiento empírico podrá ser de espectro más reducido. Una vez conocida la etiología de la infección, el tratamiento antibiótico se adecuará a los agentes aislados y a su sensibilidad a los antibióticos. En la tabla 4 se adjunta la dosificación de los antibióticos más comúnmente utilizados en las infecciones de las derivaciones del LCR ( Líquido Cefalorraquídeo).

Cloxacilina	2-3 gr/4h (200-300 mg/kg/día)
Vancomicina	15 mg/kg/12h (60 mg/kg/día)
Rifampicina	600-900 mg/día (10 mg/kg/día)
Cotrimoxazol	15-20 mg/kg/día de trimetroprinn
Cefotaxima	3 gr/6h (150-200 mg/kg/día)
Ceftazidima	2-4 gr/8 h (50 mg/kg/8h)
Meropenem	2 gr/8 h (35-40 mg/kg/8h)
(*) Dosis habituales en los adultos. (Dosificación en pediatría)	

### A) Tratamiento médico

Consistirá en la administración exclusiva de una antibioterapia dirigida a erradicar la infección, la cual se administra habitualmente por vía intravenosa, aunque en ocasiones es posible realizarla por vía oral, como, p.ej., con rifampicina asociada a cotrimoxazol o quinolonas. En alguna ocasión, puede ser necesaria la administración local de antibióticos, especialmente cuando no se dispone de una adecuada terapia endovenosa u oral, o cuando se trata de patógenos multiresistentes (p.ej, *Acinetobacter baumannii*). Esta modalidad terapéutica sólo es planteable en los casos en que no existe disfunción valvular y sólo se indica cuando se considera muy problemático un nuevo recambio valvular o si existe alguna contraindicación para la cirugía. Además, en muchos casos es necesario un tratamiento antibiótico muy prolongado, que puede llegar a ser de meses, a fin de asegurar en lo posible la esterilización del catéter. La experiencia acumulada indica que con esa modalidad de tratamiento la curación (o, por lo menos, una remisión prolongada de la infección) se produce aproximadamente en un 25-40% de los casos, y la mortalidad es elevada (24-53%).

En el caso de la meningitis aguda por los patógenos meníngeos clásicos, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *N. meningitidis*, que ocurre en un paciente portador de una derivación, la infección suele curar con el tratamiento antibiótico habitual, sin la retirada de la misma.

### *Tratamiento medicoquirúrgico*

Combina el tratamiento antibiótico con la retirada de la derivación. Existen varias modalidades de tratamiento, según sea o no imprescindible el mantenimiento continuo del drenaje de LCR (Líquido Cefalorraquídeo), el tipo de hidrocefalia que motivó la inserción del shunt y las preferencias del equipo quirúrgico

Si el *paciente es totalmente dependiente de la derivación*, es decir, no puede permanecer sin algún tipo de drenaje, y la indicación de la derivación fue una hidrocefalia obstructiva existen dos opciones:

a) Exteriorización del catéter distal (venoso o abdominal) del shunt ( Derivación Interna), con lo que se alivia la hipertensión endocraneal a la vez que se drena el LCR ( Líquido Cefalorraquídeo) infectado. Después de algunos días de antibioterapia apropiada (4-6 días) que consiga la esterilización de los ventriculos, especialmente el contralateral, se procede a la retirada de todo el sistema y a la colocación de uno nuevo en el ventriculo contralateral, continuando el tratamiento antibiótico durante algunos días más.

b) Retirada de todo el catéter infectado, e inserción en el mismo acto quirúrgico de un catéter ventricular externo en el lado contralateral. Después de 4-6 días de tratamiento sistémico, y en un nuevo acto quirúrgico, se retira el catéter externo y se coloca el nuevo shunt. En este método se actúa de forma similar a la externalización y es el preferido por ciertos grupos por suponer la retirada precoz del material infectado. Sin embargo, es menos simple que el anterior al implicar una doble acción quirúrgica.

Sí el *paciente es totalmente dependiente de la derivación* y la indicación de la derivación fue una hidrocefalia comunicante, lo mejor es que, tras el inicio del tratamiento antibiótico, se extraiga cuanto antes todo el sistema y se proceda a la inserción de un catéter lumbar para el drenaje externo del LCR ( Líquido Cefalorraquídeo). Con estas técnicas se consiguen porcentajes de curación de hasta el 80-90%, aunque con cualquiera de ellas existe el riesgo de sobreinfección a partir del drenaje externo, riesgo que aumenta si el drenaje se prolonga más días de lo arriba indicado y que, en conjunto, y en el caso de los catéteres ventriculares y shunts exteriorizados, puede llegar a ser hasta del 5%-10%.

Si el *paciente puede permanecer sin drenaje del LCR (Líquido Cefalorraquídeo)*, al menos temporalmente, la mejor opción terapéutica consiste en la instauración del tratamiento antibiótico y la retirada precoz del catéter infectado. Una vez asegurada la curación de la infección o, si no es posible esperar tantos días, por lo menos con la infección controlada y durante el tratamiento antibiótico, se coloca el nuevo sistema en el lado contralateral. El éxito de esta técnica alcanza el 75%-90% según diversos autores.

En algún caso de infección ascendente a partir de la herida abdominal o de origen intraabdominal y sin datos de infección del catéter ventricular, cabe la posibilidad de recambiar el segmento distal exclusivamente. No obstante en nuestra experiencia las recurrencias fueron frecuentes y no somos partidarios de esta técnica en ausencia de factores que hagan muy difícil el recambio de todo el sistema.

En estos casos, las bases del tratamiento son similares. La medida más aceptada es el tratamiento antibiótico por vía parenteral, manteniendo "in situ" el catéter infectado los primeros 2-5 días, a fin de permitir el drenaje del LCR infectado sin la inserción inmediata de un nuevo drenaje externo. Posteriormente, una vez controlada la infección y sin que pasen más días, la retirada del cateter ventricular es obligada. El mantenimiento del catéter puede dificultar el control de la infección ventricular, por lo que si el paciente empeora o no mejora pronto, deberá procederse a la extracción inmediata del catéter infectado y, si es necesario, a la inserción de un nuevo drenaje externo, sea ventricular o, si el tipo de hidrocefalia lo permite, lumbar, cuya inserción es más simple y conlleva menor riesgo de sobreinfección.

## VIII.- PROFILAXIS.

La indicación de algún tipo de profilaxis antibiótica en la cirugía del shunt ha sido, y continúa siendo, un tema controvertido en la literatura. Un metaanálisis reciente (Langley et al) parece indicar que la utilización de una profilaxis antibiótica disminuye significativamente el riesgo de infección precoz de la derivación. Sin embargo, a pesar de ello, el porcentaje de infección en los grupos tratados con antibióticos fue del 6,8% (1,9 a 17%) frente a 14,1% (7,1 a 24%) en los controles. En general, se considera que, a no ser que las circunstancias neuroquirúrgicas sean óptimas y la incidencia de infección en un determinado equipo quirúrgico sea mínima, debe administrarse algún tipo de profilaxis.

Algunos la realizan con una cefalosporina, p.ej. cefuroxima, con la finalidad de cubrir la mayoría de bacterias grampositivas, incluyendo los *S. aureus* sensibles a la meticilina y un cierto porcentaje de estafilococos coagulasa negativa. Otros muchos autores preconizan la administración de vancomicina intravenosa, de mayor espectro sobre las bacterias grampositivas. La impregnación del shunt en soluciones de vancomicina o rifampicina (previamente a su colocación) ha sido utilizada por algunos grupos con, aparentemente, buenos resultados.

No se aconseja profilaxis antibiótica en la inserción de drenajes externos, dado que en ellos la infección ocurre, habitualmente, durante los días posteriores a su inserción. Por ello, las medidas profilácticas consisten en evitar manipulaciones innecesarias y el mantenimiento del drenaje durante más tiempo del estrictamente necesario.

La aplicación de antisépticos o pomadas antibióticas en el punto cutáneo de inserción de los catéteres ventriculares puede ser de utilidad en casos en que sea necesario una inserción prolongada del catéter.

## **IX.- MATERIAL Y METODOS**

Estudio descriptivo, retrospectivo. En el cual se incluyen a todos los pacientes de 0 a 2 años que ingresaron al hospital Pediátrico Legaria, en el período comprendido del 1 de Enero del 2000 al 30 de Octubre del 2004 con Dx de Ependímitis ventricular.

Se tomarón los siguientes criterios de inclusión.

- a) Pacientes con Dx de ependímitis ventricular.
- b) Edad 0 a 2 años.
- c) Pacientes que hayan ingresado en el período comprendido del 1 de Enero del 2000 al 30 de Octubre del 2004.
- d) Pacientes con cultivos de líquido Cefalorraquídeo positivo.

Criterios de Exclusión.

- a) Pacientes sin dx de Ependímitis.
- b) Pacientes que hayan ingresado fuera del período comprendido del 1 de Enero del 2000 al 30 de Octubre del 2004.
- c) Pacientes mayores de 2 años.

Se realiza una tabla de información en la cual se incluirán los siguientes datos: Fecha de ingreso, nombre, edad, Diagnóstico, agente causal mediante cultivo de Líquido cefalorraquídeo, Antibióticos utilizados, Días de tratamiento, Vía de administración, Fecha de egreso. Realizandose hoja de recolección de datos por año y global.

Se trata de estudio que no tiene ningún tipo de riesgo, ya que la información se tomará de los expedientes clínicos del archivo clínico del Hospital Pediátrico de Legaria.

Se analizarán los datos correspondientes, para determinar el número de casos así como el porcentaje de los mismos por año, para determinar el agente causal más frecuente por año y de forma global, que compararemos a su vez con lo referido en la bibliografía.

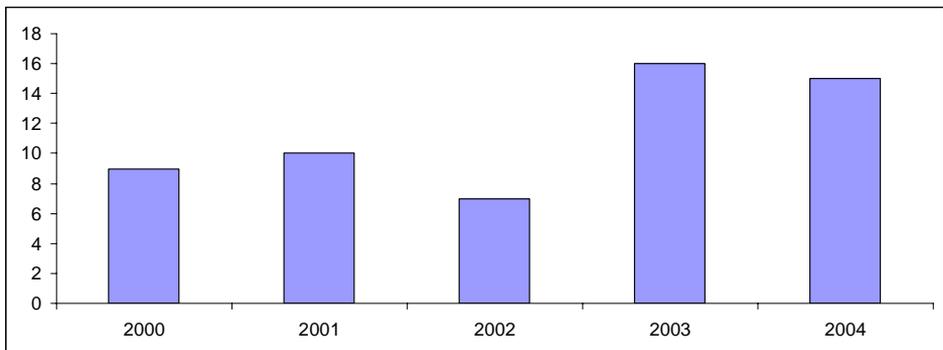
De acuerdo a los agentes causales identificaremos los tratamientos antibióticos establecidos así como la vía de administración de los mismos, evaluando su efectividad de acuerdo al porcentaje de remisión, y en su defecto el tratamiento alterno utilizado.

Se valorará la efectividad de la Vancomicina Intraventricular en como tratamiento alternativo, cuando el tratamiento inicial ha fallado, mediante el porcentaje de remisiones en los casos encontrados, haciendo un comparativo final con los diferentes esquemas utilizados de acuerdo a porcentajes de remisión de la Ependímitis Ventricular.

## X.- RESULTADOS.

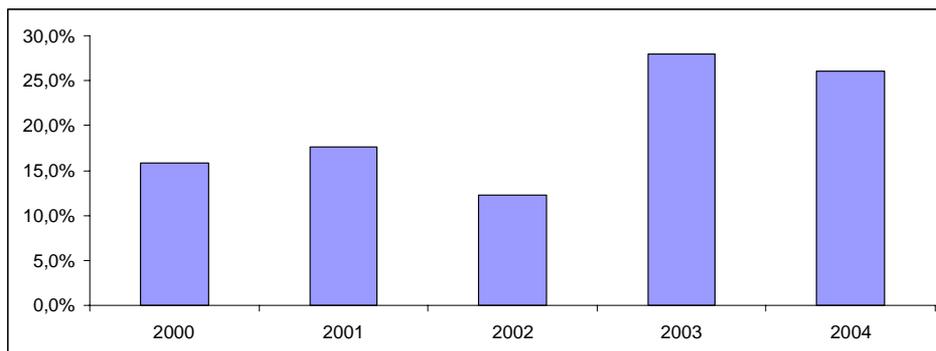
Durante los últimos 5 años en el Hospital Pediátrico Legarias se presentaron 57 casos de Ependimitis Ventricular en Lactantes de 0-2 años, con Hidrocefalia y sometidos a Sistemas de Derivación Ventricular Internas. La mayor incidencia de casos se presentaron en el 2003 con 16 casos.

Año	Casos
2000	9
2001	10
2002	7
2003	16
2004	15
Total	57



El porcentaje mayor de casos se dio en el 2003 con un total de 28%, por 26% del 2004, 17.6% del 2001, 15.8% en 2000, y el 12.3% en el 2002.

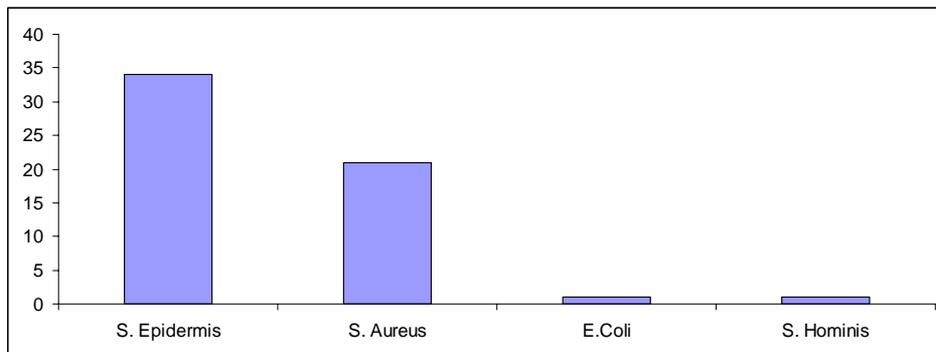
Año	%
2000	15,8%
2001	17,6%
2002	12,3%
2003	28,0%
2004	26,0%



De los 57 casos registrados en estos últimos 5 años, el agente causal más frecuente fue el S. Epidermidis con 34 casos, representando el 60%; S. Aureus 21 casos, 36%; E. coli 1 caso, 2%; S. Hominis 1 caso, 2%.

Agentes mas frecuentes Causantes de Ependímitis en Lactantes de 0-2 Años del 2002 al 2004.  
En el Hospital Pediatrico Legaria

Agentes	Casos
S. Epidermis	34
S. Aureus	21
E.Coli	1
S. Hominis	1



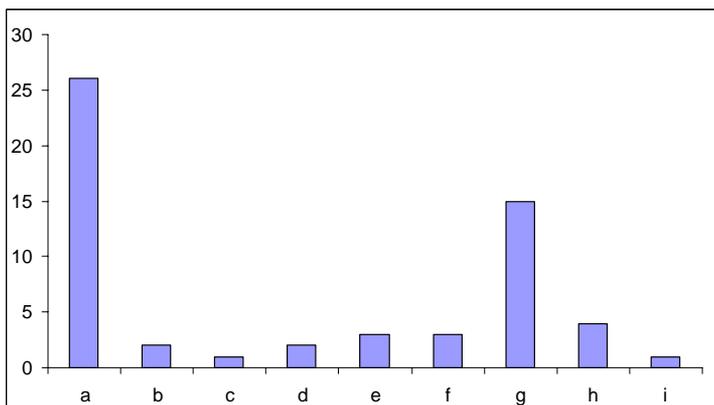
De acuerdo a los casos de Ependimitis Ventricular se utilizarón 9 diferentes esquemas antibióticos por vía Intravenosa y 1 esquema por vía Intraventricular.

Dentro de las opciones terapéuticas que se utilizarón como primera opción de tratamiento fuerón:

Dicloxacilina y Amikacina con 26 casos, Cefotaxima y Amikacina 15 casos, Vancomicina 4 casos. De los 57 casos presentados, 20 de estos no tuvieron una respuesta adecuada, por lo que se utilizó una 2da opción de tratamiento.

Esquemas Antibioticos Utilizados para la Ependimomitis Ventricular en Lactantes de 0-2 años del 2000 al 2004  
En el Hospital Pediatrico Legaria

Esquemas ANTIBIOTICOS	Tratamientos
a) Dicloxacilina/Amikacina	26
b) Ceftriaxona/Amikacina	2
c) Vancomicina/Ceftriaxona	1
d) Ceftamizida/Amikacina	2
e) Cefotaxima	3
f) Cefotaxima/Vancomicina	3
f) Cefotaxima/Amikacina	15
h) Vancomicina	4
i) Ampicilina/Amikacina	1
Total	57

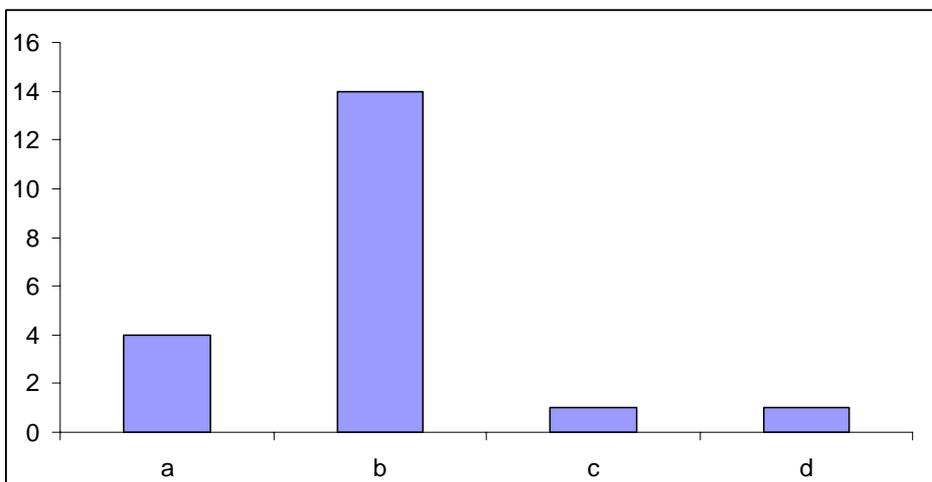


Como segunda opción de tratamiento, el esquema antibiótico más utilizado fue la Vancomicina Intraventricular con 14 casos, seguido de Cefotaxima y Amikacina 4 casos, Cefotaxima e Imipenem con un caso, Meropenem 1 caso.

Esquemas Antibioticos Utilizados para la Ependiomitis Ventricular en Lactantes de 0-2 años  
En el Hospital Pediátrico Legaria

### **Segunda Opción**

Esquemas Antibioticos	Casos
a) Cefotaximina/Amikacina	4
b) Vancomicina/Intraventricu	14
c) Cefotaximina/Imipenem	1
d)Meropenem	1
Total	20

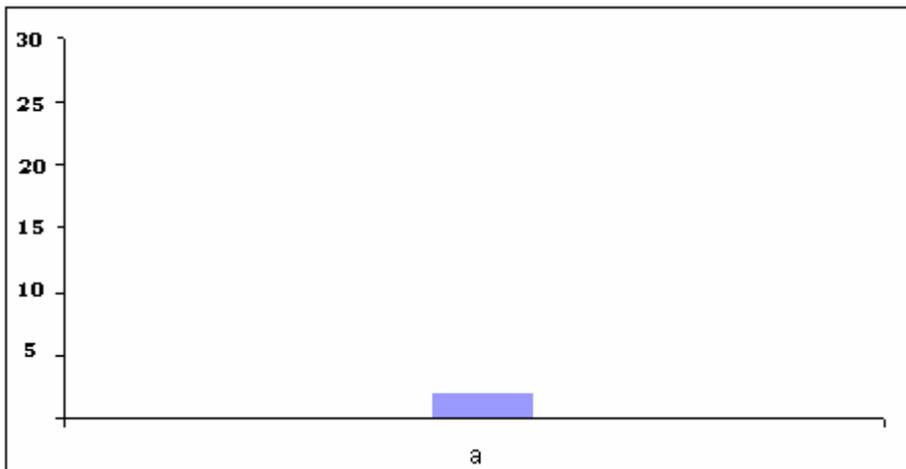


De los 20 casos, con tratamiento de 2da opción, 19 casos tuvieron remisión y 1 caso fue sometido a una 3era opción de tratamiento. El esquema utilizado como 3era opción fue la vancomicina Intraventricular, con remisión del caso.

Esquemas Antibioticos Utilizados para la Ependiomitis Ventricular en Lactantes de 0-2 años  
En el Hospital Pediátrico Legaria

### **Tercera Opción**

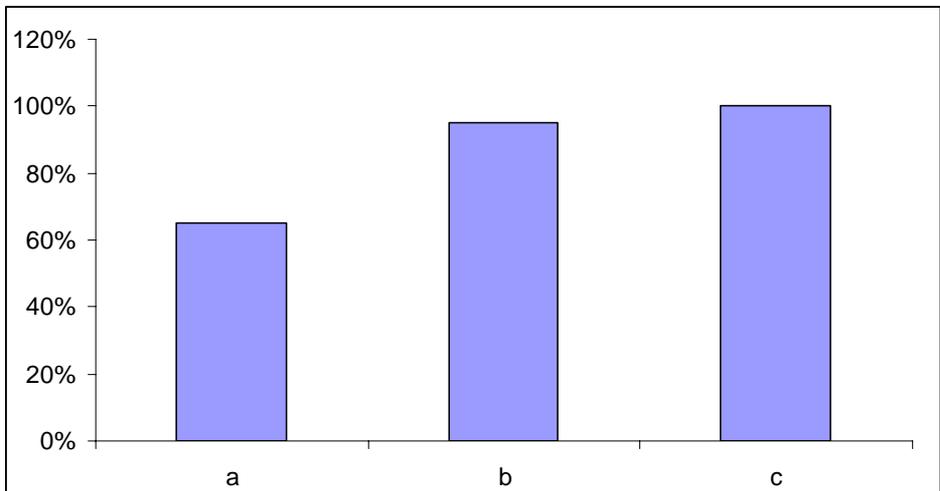
Esquemas Antibioticos	Casos
a) Vancomicina/Intraventricu	1
Total	1



De las 3 opciones terapéuticas, la 1era opción utilizada tuvo una eficacia del 65%, con una remisión en 37 casos; la 2da opción con 95% de remisión de 19 casos de los 20 sometidos; finalmente la tercera opción con un caso y una remisión del 100%. La Vancomicina Intraventricular fue el esquema con 100% de eficacia.

Porcentaje de Efectividad de los Tratamientos Antibióticos por Opciones  
En el Hospital Pediátrico Legaria

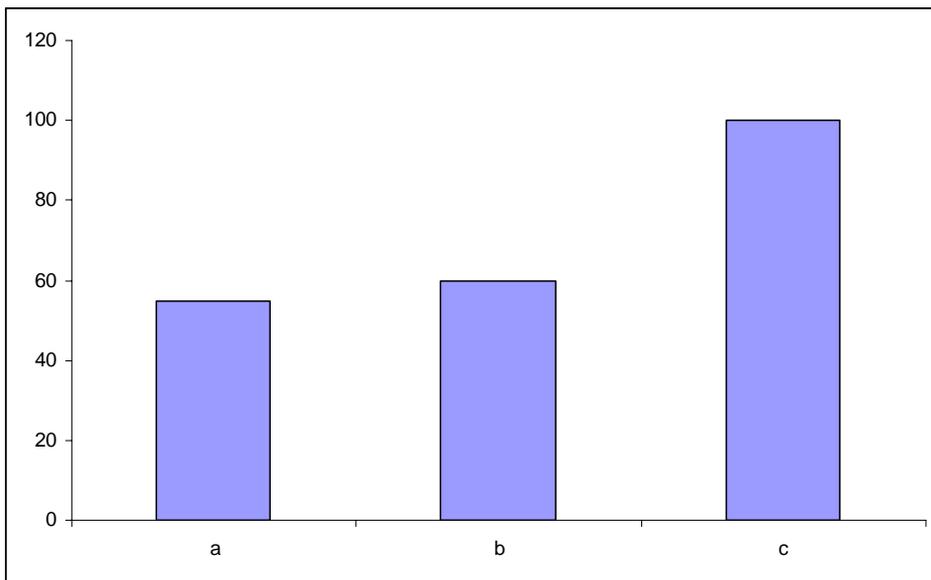
Opciones	%
a) Primera	65%
b) Segunda	95%
c) Tercera	100%



**OPCIONES**

De acuerdo a los esquemas antibióticos más utilizados, la Vancomicina Intraventricular tuvo un porcentaje del 100% de efectividad en comparación con el esquema de Dicloxacilina y Amikacina que tuvo el 55%, así como con el esquema a base de Cefotaxima y Amikacina el 60% que son los esquemas más utilizados.

Efectividad de la Vancomicina Intraventricular utilizada como 2ª. Opcion y 3ra Opcion de Tratamiento en comparación con esquemas Intravenosos habituales Utilizados del 2000-2004 en lactantes En el hospital Pediatrico Legaria.



La vía intraventricular tuvo un 100%

	<b>Numero de Casos</b>		<b>No Efectivo</b>	<b>Porcentaje de Efectividad</b>
a)	<b>26</b>	<b>Efectivo</b>	<b>12</b>	<b>55%</b>
b)	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>60%</b>
c)	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>

Efectividad de la administración del tratamiento antibiotivco para la Epidermis Ventricular en lactanmtes en el Hospital Pediatrico Legaria

	<b>Via</b>	<b>Casos</b>	<b>Efectivo</b>	<b>No Efectivo</b>	<b>Porcentaje de Efectividad</b>
a)	<b>Intravenoso</b>	<b>57</b>	<b>42</b>	<b>15</b>	<b>73%</b>
b)	<b>Intraventricular</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>

## **XI.- DISCUSIÓN**

Los resultados obtenidos en este estudio nos demuestran que en el hospital Pediátrico de Legaria, que funciona como hospital de concentración de pacientes con diagnóstico de hidrocefalia y que como tratamiento en su mayoría son sometidos a Colocación de Sistemas de Derivación Ventricular Interna, encontramos que la primera complicación de este tratamiento son las infecciones de los sistemas, igual a lo referido a la bibliografía revisada, resultando como los agentes más frecuentes el *S. Epidermidis*, y en segundo lugar el *S. Aureus*.

Para el tratamiento de la Ependimitis Ventricular y de acuerdo a los agentes más frecuentes los esquemas utilizados son a base de Dicloxacilina – Amikacina y Cefotaxima – amikacina como primera opción; sin embargo la eficacia de estos es apenas por arriba del 50%, lo que hace necesario buscar esquemas que tengan mayor eficacia para la pronta remisión de la Ependimitis Ventricular, por lo que en algunos pacientes se han utilizado 2 y hasta 3 esquemas antibióticos; dentro de estos se encuentran: Ceftazidima – Amikacina, Ceftriaxona – Amikacina, Ceftriaxona – Vancomicina, Meropenem entre otros, con una eficacia muy pobre, por lo que se ha llegado a la utilización de la Vancomicina Intraventricular como 2da y 3era opción de tratamiento, en la cual se ha encontrado 100% de eficacia

En los últimos 5 años en el Hospital Pediátrico Legaría la utilización de la Vancomicina Intraventricular no se ha utilizado como primera opción de tratamiento, relegándose a 2da y hasta 3era opción, por lo que de acuerdo a los resultados de este estudio creemos conveniente realizar en este Hospital más estudios que permitan determinar si la Vancomicina Intraventricular puede usarse como primera elección de tratamiento, de acuerdo a su disposición, farmacodinamia y efectos adversos.

También creemos conveniente la realización de un protocolo para el tratamiento de la Ependimitis Ventricular, que permita una unificación de criterios para la utilización de esquemas antibióticos descritos en la bibliografía y dejar a un lado aquello que no lo está, así como la determinación del tiempo de administración de los mismos; todo esto con el fin de proporcionar una mejor atención a estos pacientes, que permitan una rápida remisión de la Infección, una colocación más pronta de los Sistemas de Derivación Ventricular Internos y evitar el riesgo de recaídas.

## **XII.- VANCOMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPENDIMITIS VENTRICULAR.**

En la terapia antibiótica aplicada para el tratamiento de la Ependímitis ventricular es frecuente la asociación de las vías de administración intravenosa e intraventricular. Ya ha sido muy documentado por muchos autores que no es posible alcanzar concentraciones terapéuticas de antibióticos como Vancomicina ó Aminoglucósidos, en Líquido Cefalorraquídeo por administración sistémica dado que esta patología cursa sin inflamación de los epitelios de las barreras hematoencefálica y hematorraquídea.

La ventriculitis altera la dinámica de la remoción de LCR ( Líquido Cefalorraquídeo), con lo que se altera la farmacocinética de la Vancomicina. El clearance de la droga no es atribuible únicamente al volumen de drenaje externo, también a la absorción de los plexos coroideos y a través de las vellosidades subaracnoideas, según referebcian distintos autores.

Se realizó en el Hospital de Clínicas se ha establecido un protocolo para la dministración intraventricular de ATB. Con el objetivo de asegurar concentraciones efectivas en el sitio de acción, sin llegar a concentraciones excesivas que pudieran asociarse con efectos no deseados, o por el contrario insuficientes para revertir el proceso infeccioso.

Dada la baja acción del sistema inmune en LCR ( Líquido Cefalorraquídeo ) se ha establecido como meta realizar ajustes posológicos que permitan alcanzar una concentración media entre dos administraciones intraventriculares sucesivas de 25 mg/l, con valles entre 10 y 20 mg/L, contando con una buena evolución de los pacientes así tratados.

Lograr estos objetivos solamente fue posible con un estrecho seguimiento farmacocinético del sistema, lo cual permitió determinar sus parámetros de semivida de eliminación y volumen de distribución. El modelo asumido es monocompartimental y cinética de eliminación de primer orden. Se pudo observar que los sistemas son variables en el curso del tratamiento. Estas variaciones han mostrado una interesante correlación con la clínica del paciente, lo que invita a seguir trabajando en esta línea de investigación.

El primer día de tratamiento se administran 10 mg de vancomicina intraventricular, se mantiene el circuito pinzado durante 2 horas, el sistema se abre permitiendo el drenaje de Líquido Cefalorraquídeo al exterior de la bolsa. Una muestra de líquido Cefalorraquídeo es extraída a las 12 horas de la administración y una segunda muestra a las 24 horas, previa a la segunda dosificación de 10 mg y se mide volumen de líquido Cefalorraquídeo drenado en este intervalo de tiempo. La tercera administración de Antibióticos, y subsiguientes se realizan basadas en el ajuste posológico individualizado del paciente.

### **XIII.- GENERALIDAD DE LA VANCOMICINA**

#### **DESCRIPCION**

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico para uso parentral obtenido de la *Nocardia orientalis*. Es eficaz solo contra bacterias gram-positivas. La vancomicina se absorbe bastante mal por vía oral aunque ocasionalmente, se utiliza para tratar infecciones del tracto digestivo como la colitis pseudomembranosa debida al *Clostridium difficile*. Aunque la vancomicina se ha utilizado clínicamente desde 1956, se sigue manteniendo como antibiótico de reserva para utilizar solo en aquellos casos en que se han producido resistencias a otros antibióticos o cuando los pacientes son alérgicos a los antibióticos -lactámicos

**Mecanismo de acción:** la vancomicina es bactericida y parece ejercer sus efectos uniéndose los precursores de la pared celular de las bacterias, impidiendo la síntesis de estas. El punto de fijación es diferente del de las penicilinas. El resultado final es una alteración de la permeabilidad de la pared celular de la bacteria incompatible con la vida. Además, la vancomicina inhibe la síntesis del RNA bacteriano, siendo quizás este mecanismo dual el responsable de que la resistencia a la vancomicina sea muy poco frecuente, si bien se han detectado algunas cepas de estreptococo D que lo son.

Los organismos gram-negativos no son sensibles a la vancomicina, probablemente debido que las porinas que forman los canales en la pared bacteriana son demasiado pequeñas como para dejar pasar las moléculas de gran tamaño de vancomicina. Los gérmenes sensibles son destruidos por concentraciones de vancomicina de 1—5 µg/m, incluso los que son productores de penicilinas y metilina-resistentes. La mayor parte de las cepas de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* son susceptibles a la vancomicina, al igual que los estreptococos (incluyendo los enterococos), los *Corynebacterium*, y *Clostridium*. La vancomicina es particularmente útil en las infecciones producidas por estafilococos resistentes a las penicilinas y en las infecciones por gérmenes gram-positivos en los pacientes alérgicos a las penicilinas.

Se consiguen efectos sinérgicos bactericidas frente a los *Streptococcus faecalis* y gérmenes resistentes a la metilina cuando la vancomicina se asocia a antibióticos aminoglucósidos, si bien esto aumenta la posible toxicidad. La vancominacina no cruza la barrera hematoencefálica, y por tanto, no puede ser utilizada en los pacientes con meningitis.

**Farmacocinética:** en general, la vancomicina se administra solo por vía intravenosa, aunque la administración oral es importante para tratar algunas infecciones del tracto digestivo como la colitis pseudomembranosa. La absorción oral de la vancomicina es demasiado pequeña como para que el fármaco alcance en el plasma unos niveles suficientes para ser bactericida.

Sin embargo, con el tiempo, los pacientes con colitis tratados con vancomicina muestran niveles detectables del antibiótico después de su administración oral, en particular si está presente una insuficiencia renal.

Después de la infusión intravenosa de 1000 mg de vancomicina en una hora, se obtienen unas concentraciones máximas de unos 60 µg/ml, que descienden a 20 µg/ml dos horas después de finalizada la infusión. La vancomicina se distribuye por la mayor parte de los tejidos corporales incluyendo el fluido pericardíaco, pleural, ascítico y sinovial. El volumen de distribución es aproximadamente de 0.62—0.8 L/kg. La vancomicina difunde muy poco al sistema nervioso central a menos que las meninges estén inflamadas.

La vancomicina se une en un 55% a las proteínas de plasma en los voluntarios sanos con una función renal normal. En los pacientes con infecciones, esta unión es algo menor (33-40%) dependiendo del grado de disfunción renal y del grado de hipoalbuminemia. En los pacientes con la función renal normal, la semi-vida de la vancomicina en el plasma es de unas 4-6 horas. Esta semi-vida aumenta en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal pudiendo alcanzar hasta las 146 horas. En los prematuros, el aclaramiento de la vancomicina disminuye a medida que la vida postconcepcional es menor. En todos estos casos, las dosis de vancomicina se deben espaciar.

La vancomicina no se metaboliza. Se excreta por filtración glomerular, recuperándose en la orina de 24 horas el 80% de la dosis administrada y una pequeña cantidad en las heces. Cuando se administra por vía oral, debido a la muy baja biodisponibilidad de este antibiótico, la mayor parte se elimina en las heces. Si se utilizan filtros de diálisis de polisulfona F60 o F60, se pueden eliminar cantidades significativas del antibiótico durante el proceso.

## **Indicaciones y posología**

Los siguientes microorganismos son considerados susceptibles a la vancomicina: *Actinomyces sp.*; *Bacillus cereus*; *Bacillus sp.*; *Bacillus subtilis*; *Clostridium difficile*; *Clostridium sp.*; *Corynebacterium jeikeium*; *Corynebacterium sp.*; *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus sp.*; *Lactobacillus sp.*; *Listeria monocytogenes*; *Staphylococcus aureus* (MRSA); *Staphylococcus aureus* (MSSA); *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B); *Streptococcus bovis*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes* (grupo A beta-hemolítico) y *Streptococcus Viridans*.

## **Administración intratecal o intraventricular**

- Adultos, adolescentes, y niños: inicialmente se administran dosis de 10—20 mg/día intratecal o intraventricularmente adicionalmente al tratamiento sistémico. Estas dosis se deberán reajustar en función de las concentraciones de vancomicina en el líquido cefalorraquídeo y la susceptibilidad del germen
- Bebés y neonatos: Inicialmente 5—10 mg/día intratecal o intraventricularmente, adicionalmente al tratamiento sistémico. Estas dosis se deberán reajustar en función de las concentraciones de vancomicina en el líquido cefalorraquídeo y la susceptibilidad del germen.

#### **XIV.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

- 1.- Dr. Díaz Alvarez Manuel, Dra. Arango Arias, Infección de los shunts Ventrículo-peritoneal en Recien Nacidos. Ciudad de la Habana, Cuba, Hospital Pediátrico Universitario.
- 2.- Dres. Córdoba Alvaro, Alberti Ricardo, Amaro Maximo, Primer procedimiento Neuroendoscópico mutal en Uruguay: Fenestración de una Ventriculitis tabicada bitemporal refractaria, Montevideo Uruguay.
- 3.- Mangham D, Gerding DN, Peterson LR, Sarosi GA, Fungal Meningitis manifesting as Hydrocephalus Arch Intern Med 1993 Apr 143 (4) 128-31.
- 4.- Benjamín C. Warf, MD, Lynda Macgowen, R. N. Post Infectious Hydrocephalus: The Most Common Cause of Hydrocephalus in Uganda International Federation for Hydrocephalus and Spina Bífida.
- 5.- Rotim K, Miklie P, Melada A, Reducing to incidence of infección in pediátric cerebro spinal fluid shunt operación Child Nerv System 1997 Nov-Dec 13 (11-12) 584-7.
- 6.- Markus nagl, Claudia Nehor, Josei hager, Bactericid activity of Vancomycin in Cerebrospinal fluid, Antimicrobial agent Chemoterapy, August 1999, p 1932-1934, Vol 43 No 8.
- 7.- Neurorradiology-Infectious-Inflammatory American College of Radiology, All Rights Reservod 1994-2002.
- 8.- Briones Lara E, Guajardo Torres, Ventriculitis asociada a válvula de derivación Ventrículo-Peritoneal, Arch Neurocien (Méx) 1999, 4 (2) 73-76.

- 9.- Dr. Q. F. Marta Vazquez, Q. Anna Boroned, Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas, Monitoreo de Vancomicina para el tratamiento de la Ventriculitis.
- 10.- Adam S Arthur, William E. Whitehead, Duración of Antibiotic therapy for the Treatment of shunt infección: Surgeon and Patient Survey, *Pediatric Neurosurg* 2002., 36 256-259.
- 11.- Matthew J megirt, Aimee Zaas, Risk factors for Pediatric Ventriculoperitoneal shunt Infección and Predictors of Infectious, *Clinical Infectious Diseases* 2003., 36 : 858-62.
- 12.- Tuli S. drake J. risk factors for repetead, Cerebro-spinal shunt failures in Pediatric patient whith hydrocephalus *J. Neurosurgery* 2000., 92: 31-8.
- 13.- kulkarny AV, Drake J M, Cerebrospinal fluid shunt Infection a perspective study of risk factors *J. neurosurgery* 2001.,94: 195-201.
- 14.- Kulkarni AV, Rubin D, Lambert Pasculli M Repeat Cerebrospinal fluid shunt infection in children . *Pediatric Neurosurg*, 2001: 35: 66-71.
- 15.- Kestle J. Milnes, Drak J. The shunt design trial, Variation in surgical experience did not, influenc shunt survival. *Pediatr Neurosurg* 1999., 50: 283-287.
- 16.- Goodman, M, et al., Cortical Tuber Count: A biomarker Indicating Neurologic Severty of Tuberous Sclerosis complex, *Journal of Child Neurology*. 12 85:90, 1997.
- 17.- Husain, A., et al, Tuberculosis Sclerosis Complex and Epileps. Pronostic significance of Electroencephalography and Magnetic resonance Imaging. *Journal of Child Neurology*. 15: 81-83, 2000.

- 18.- Paramore D, Kestle J. Steinbok P. Evans D. Heron N: Model for the cost analysis of shunt hydrocephalic child. *Pediatr Neurosurg* 1995., 23: 254-258.
- 19.- Shapiro S. Boaz J, Kleiman M, Kaisbeck J, Mealey J. origin of organisms infecting ventricuclar shunts, *Neurosurgery* 1988., 22:868-72.
- 20.- Bayston R. LeungTS, Wilkins BM, Hodges B, Bacteriological examination of removed cerebrospinal fluid shunts. *J Clin Pathol* 1988., 36: 987-90.