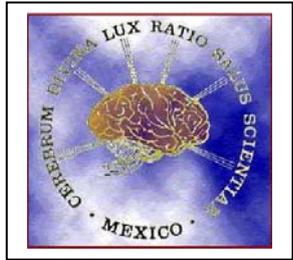




*UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO*

*FACULTAD DE MEDICINA*

*DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO*



*INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA*

*“Dr. Manuel Velasco Suárez”*

*MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD*

**TESIS**

**“Estudio comparativo de la eficacia de vancomicina en administración intraventricular contra intravenosa en conejos, para el tratamiento de ventriculitis por microorganismos sensibles”**

PRESENTA

**ALEJANDRO MIRANDA GONZÁLEZ**

TUTOR DE TESIS:

**DR. JOSE LUIS SOTO HERNÁNDEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, D.F.

JUNIO, 2008



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.

## INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	5
3. JUSTIFICACION.....	12
4. PROBLEMA E HIPOTESIS.....	14
5. OBJETIVOS.....	14
6. METODOLOGÍA .....	15
7. RESULTADOS.....	20
8. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	24
9. ANATOMIA PATOLOGICA.....	24
10. DISCUSIÓN.....	27
11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	29
12. CONCLUSION.....	30
13. BIBLIOGRAFIA.....	31

## RESUMEN

La ventriculitis como infección asociada a la realización de ventriculostomía se mantiene en un rango de 6 a 30% en la mayoría de las series internacionales. En nuestra institución y en otros centros neuroquirúrgicos de referencia de nuestro país, es un problema cotidiano y se han encontrado cifras de hasta 57% de infecciones asociadas a ventriculostomías. En un estudio realizado en el Instituto de Neurología y Neurocirugía cuando la permanencia se prolonga más de 15 días el 100% de las ventriculostomías se infectan. Por esta razón se realizó un estudio comparativo para el tratamiento de ventriculitis por *Staphylococcus aureus* sensible a vancomicina en conejos, por medio de la administración de vancomicina intraventricular a un grupo el cual se comparó con la administración intravenosa en otro grupo, para determinar cual de las dos vías es la más eficaz en base al tiempo para la curación clínica, momento en que se hacen negativos los cultivos y disminuye la respuesta inflamatoria en LCR. Previamente se indujo hidrocefalia en 20 conejos y la mortalidad por el procedimiento fue 20%. Los síntomas de hidrocefalia y manifestaciones asociadas que presentaron los conejos fueron: Ataxia 60%, astenia 40%, hiporexia 100%, infección respiratoria 40%, conjuntivitis 40%. En los 16 conejos restantes, los síntomas y signos de ventriculitis que se identificaron fueron: Desorientación espacial, ataxia, hiporexia, fiebre, taquicardia, taquipnea y postración. Se formaron dos grupos de manera aleatoria y una vez establecida la ventriculitis, después de iniciado el tratamiento, la tendencia de la respuesta inflamatoria (determinada por la elevación de células-proteínas y la disminución de glucosa en LCR) fue similar en ambos grupos (primera muestra 6hr), a partir de la segunda hubo diferencias notables con menor respuesta clínica y en la

citología en el grupo II (tratamiento intravenoso) que fue más lenta. En la tercera muestra (24hrs) los conejos del grupo I (tratamiento intraventricular) habían normalizado su estado clínico y la respuesta inflamatoria disminuyó importantemente, no así los del grupo II en el que en 3 animales permaneció alta, los que posteriormente murieron antes del momento del sacrificio para el estudio patológico. Esta diferencia estadísticamente significativa estableció una mortalidad del 37.5% para el grupo II contra 0% en el grupo I. Las diferencias de mortalidad y de la tendencia inflamatoria en los grupos nos hace inferir que la administración de vancomicina por vía intraventricular o al espacio subaracnoideo es más eficaz que la administración intravenosa en dosis terapéuticas equivalentes a las establecidas como máximas en humanos.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

Desde la descripción del procedimiento de ventriculostomía por Bering en 1952 <sup>(1)</sup>, que consiste en colocar un catéter dentro de la cavidad ventricular cerebral, que drena liquido cefalorraquídeo (LCR) a un reservorio en el exterior, se han realizado múltiples estudios para determinar la incidencia de infección (meningitis o ventriculitis) y los factores de riesgo asociados a la colocación y permanencia de este sistema de derivación LCR en el espacio intraventricular cerebral <sup>(2-7)</sup>.

Desde hace más de 30 años (Tabla 1), se ha estudiado la ventriculitis asociada tanto a la colocación de derivaciones ventriculares internas (sistema de derivación hacia el peritoneo) como externas (ventriculostomía) en pacientes con defectos congénitos del tubo neural <sup>(2-4,6)</sup>; en ese entonces se hicieron varios reportes de casos como el de Lorber o el de Whang y cols, utilizando los primeros antibióticos disponibles (gentamicina, kanamicina y cloranfenicol); el tratamiento lo llevaron a cabo por medio de administración intraventricular y/o sistémica al mismo tiempo y siendo los resultados con escasa modificación de la morbilidad pero con importante cambio en la mortalidad.

También se identificó que los agentes más frecuentes que colonizan los sistemas de derivación son los gérmenes Gram positivos destacando *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* <sup>(8,9)</sup>.

Serie (referencia)	Pacientes	Ventriculostomía	Cultivo	Frecuencia/	Frecuencia/
--------------------	-----------	------------------	---------	-------------	-------------

			positivo	Paciente (%)	Ventriculostomía (%)
Sundbarg et al., 1972 <sup>(37)</sup>	938	997	97	10.34	9.73
Wyler and Kelly, 1972 <sup>(5)</sup>	70	102	11	15.71	10.78
Smith and Alksne, 1976 <sup>(7)</sup>	56	65	3	5.36	4.62
Narayan et al., 1982 <sup>(39)</sup>	207	207	19	9.18	9.18
Mayhall et al., 1984 <sup>(8)</sup>	172	213	19	11.05	8.92
Winfield et al., 1993 <sup>(45)</sup>	177	184	9	5.08	4.89
Aucoin et al. 1986 <sup>(9)</sup>	41	41	9	21.95	21.95
Stenager et al, 1986 <sup>(19)</sup>	85	87	15	17.65	17.24
Sundbarg et al. 1988 <sup>(38)</sup>	540	540	54	10.00	10.00
Clark et al. 1989 <sup>(40)</sup>	17	17	2	11.76	11.76
Ohrstrom et al. 1989 <sup>(26)</sup>	256	256	27	10.55	10.55
Bogdahn et al. 1992 <sup>(41)</sup>	94	94	2	2.13	2.13
Luerssen et al. 1993 <sup>(42)</sup>	211	211	25	11.85	11.85
Schultz et al. 1993 <sup>(10)</sup>	78	94	16	20.51	17.02
Paramore y Turner 1994 <sup>(27)</sup>	161	253	9	5.59	3.56
Kim et al. 1995 <sup>(43)</sup>	61	70	7	11.48	10.00
Holloway et al, 1996 <sup>(14)</sup>	584	712	61	10.45	8.57
Guyot et al, 1998 <sup>(46)</sup>	274	274	20	7.30	7.30
Khan et al. 1998 <sup>(47)</sup>	104	104	7	6.73	6.73
Poon et al. 1998 <sup>(28)</sup>	228	266	15	6.58	5.64
Rossi et al. 1998 <sup>(48)</sup>	442	442	13	2.94	2.94
Alleyne et al. 2000 <sup>(23)</sup>	308	308	12	3.90	3.90
Lyke et al. 2001 <sup>(44)</sup>	157	196	11	5.61	7.01
Totales	5261	5733	463	8.80	8.08

**TABLA 1.** Series que reportan la incidencia de ventriculitis en pacientes con ventriculostomía

(Modificado de Lozier et al. <sup>(18)</sup>)

En la siguiente década Smith <sup>(7)</sup> y Mayhall <sup>(8)</sup>, realizaron estudios para determinar la incidencia de la infección en el procedimiento de colocación y tiempo de permanencia del sistema (en días) y encontraron que los factores de riesgo asociados a ventriculostomía son: Hemorragia intraventricular (como propia patología que produce

la hidrocefalia), Neurocirugía previa a la colocación de un sistema, Presión Intra-Craneal (PIC) de 20 mmHg o mayor y Duración del sistema por más de 5 días. Además es importante destacar que estos autores identificaron que el antecedente de ventriculostomía previa y la irrigación del sistema con técnica aséptica durante la obtención de muestras no incrementó el riesgo, ambos factores, después han sido sometidos a controversia por Aucoin<sup>(9)</sup> en otro reporte. En lo que se refiere al diagnóstico, en el mismo estudio de Mayhall se reportó que el LCR con pleocitosis se asocia significativamente con el diagnóstico de meningitis y ventriculitis; así como también que la fiebre y leucocitosis tienen un bajo valor predictivo para identificar infección asociada al sistema de derivación. Aucoin,<sup>(9)</sup> Shultz<sup>(10)</sup> y Clark<sup>(11)</sup> confirmaron que la duración (permanencia) del catéter de derivación mayor de 5 días es factor de riesgo además de que en los pacientes tratados con esteroides el riesgo de infección aumentó hasta el 20%.

Desde el punto de vista epidemiológico Bader y cols.<sup>(12)</sup> realizaron el análisis de las medidas que se necesitan aplicar para lograr una morbilidad de 0% y su reporte enfatiza la incidencia sobre las siguientes: 1) colocación del catéteres en quirófano (también los de medición de PIC), 2) Técnica aséptica en la inserción y manipulación al sistema (obtención de muestras), 3) La utilización de antibiótico profiláctico, 4) Mantener el sistema sellado durante el drenaje y manejo con técnica aséptica para el muestreo, y finalmente 5) Enviar cultivos obtenidos cada 48 horas para detectar infección temprana. Moore<sup>(13)</sup> reportó una incidencia de infección del 10-27% con promedio de 6 días de duración con cultivos positivos después del tratamiento. Posteriormente Holloway y cols.<sup>(14)</sup>, en un estudio más extenso con 584 pacientes reportaron una incidencia del 10.4% de infección, cuyo tratamiento requirió una

duración promedio de 12 días de permanencia del sistema de derivación antes de la resolución del cuadro de infección y la obtención de cultivos negativos. Un punto interesante de este estudio es que se realizaron recambios del catéter de derivación con técnica aséptica en promedio cada 3 días y encontraron un rango de infección del 8.6% al primer recambio, aumentando a 10.9% al segundo, pero con disminución significativa al 5.3% en el tercer recambio y 0% al cuarto; por lo que recomiendan realizar recambios en el tratamiento de hidrocefalia comunicante y monitorización de PIC que requieran la permanencia prolongada de un sistema de derivación externa; así determinaron que la infección puede ocurrir tempranamente, pero no antes de 4 días. En la última década, Hader <sup>(15)</sup> reportó una incidencia del 6% en estudio retrospectivo y enfatizó la necesidad de realizar cultivos seriados cada 48 horas para los pacientes con sistemas de derivación externa.

En México, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Alemán-Guzmán y cols. <sup>(16)</sup>, compararon el sistema de Ventriculostomía de túnel subcutáneo largo contra la ventriculostomía de túnel corto, reportando una incidencia de infección del 29% contra 57% respectivamente; en estos pacientes determinaron que el tiempo de colocación del catéter para la resolución de la infección fue de 10.7 días con cultivos de *Staphylococcus aureus* en 75% de los casos en el sistema de trayecto corto y de 7.4 días con cultivos para *Staphylococcus spp* en 90% de los casos de trayecto largo, siendo la evolución final favorable para el grupo que se le hizo ventriculostomía de trayecto largo recomendando su utilización.

Lyke y cols. <sup>(17)</sup> reevaluaron la incidencia de infección en los pacientes con catéter intraventricular encontrando solo el 5.6% y determinando la duración del catéter

como principal factor de riesgo, presentando ventriculitis en el 73% después de los 6 días y un promedio sin infección apenas antes de los 3 días. Continuando en el ámbito epidemiológico, en 2002 Lozier y cols. <sup>(18)</sup> realizaron un meta- análisis en el cual determinaron los factores asociados a infección con mayor significancia estadística: Hemorragia intraventricular, Presencia de Fístula de LCR asociada a fractura traumática, Cirugía craneal previa o concomitante, Hemorragia subaracnoidea, Infecciones sistémicas asociadas y también Irrigación del sistema durante la toma de muestras o recambio del sistema; así también de acuerdo a estos autores, la permanencia del sistema de ventriculostomía estuvo correlacionada con mayor riesgo de infección durante los primeros 10 días de cateterización.

Respecto al tratamiento de las ventriculitis e infecciones asociadas a sistemas de ventriculostomía, desde finales de los 80's Stenager <sup>(19)</sup> demostró curación con la resolución del cuadro clínico de neuroinfección por Gram- negativos cuando se administra tratamiento sistémico exclusivamente. En ese mismo periodo de tiempo, Bayston y cols. <sup>(20)</sup> administraron vancomicina intraventricular en dosis única diaria de 15 a 20 mg, siendo los primeros autores en reportar su utilización segura en ventriculitis por bacterias Gram-positivas y haciendo notar que la asociación del medicamento intraventricular con otro antibiótico en administración intravenosa o vía oral (rifampicina) el éxito en la curación llegó a ser del 90%. Una década después, Hirsch y cols. <sup>(21)</sup> reportaron la administración intraventricular de vancomicina a dosis de 7.5mg inicial y después a 5mg/día por 2 semanas, obteniendo curación del cuadro de neuroinfección, además realizaron mediciones farmacológicas que determinaron que la vida media fue de 3 horas y media, el volumen de distribución de 60ml, la eliminación constante fue de 0.197/hr, y que la dosis inicial mantuvo un promedio de 50mcg de

vancomicina/ml de LCR; finalmente concluyen que la administración intraventricular es factible como tratamiento. Posteriormente Pfausler y cols.<sup>(20)</sup> reportaron que a dosis de 10mg/día intraventricular, los pacientes presentaron mejoría clínica y cultivos negativos en un periodo comprendido desde los 5 a los 13 días del tratamiento sin presentar efectos colaterales.

En cuanto a la administración intravenosa, Alleyne y cols.<sup>(23)</sup> en un estudio prospectivo para evaluar profilaxis con cefuroxima en el periodo de permanencia del sistema, encontraron que administrar la terapia total (esquema completo de 14 días) con este antibiótico reduce los costos de estancia del paciente pero no ofrece mayor beneficio. Para Vancomicina Albanése y cols.<sup>(24)</sup>, la administraron a dosis de 50-60 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, obteniendo una penetración de la barrera hemato-encefálica hacia LCR y un índice Sérico/LCR del 48%. En un estudio posterior Pfausler y cols.<sup>(25)</sup> reportaron los resultados de un estudio prospectivo con vancomicina a dosis de 10 mg/día vía intraventricular y comparando con una dosis de infusión venosa de 2 g/día, obteniendo resultados favorables a la administración intraventricular, acorde a las mediciones farmacocinéticas, sin embargo la dosis de infusión venosa fue baja comparada con la presentada por Albanése y cols.<sup>(24)</sup>.

De esta manera la investigación clínica para el tratamiento de pacientes es abundante en reportes de casos<sup>(26-34)</sup>. La mayor parte de los lineamientos para el manejo de las infecciones están hechos en base a la experiencia clínica y los estudios carecen de datos cuantitativos en la concentración de bacterias en LCR y la variación relacionada a la concentración de una dosis de antibiótico administrada<sup>(26, 29-32)</sup>. La vancomicina es el antibiótico comúnmente administrado para la infección por Gram-

positivos y la vía intraventricular es frecuentemente utilizada en nuestra y otras instituciones <sup>(22, 24, 25, 31- 33)</sup>. Por otra parte la investigación experimental comparativa para el tratamiento y determinación de la farmacocinética de la ventriculitis estafilocócica es escasa <sup>(35, 36)</sup>.

La eficacia de cualquiera de las modalidades de tratamiento para ventriculitis se define por la menor cantidad de tiempo en resolverse clínicamente y la capacidad de la terapéutica para hacer negativos los cultivos en muestras repetidas de LCR <sup>(15, 16, 20, 21)</sup>, esta última asociada a la concentración inhibitoria mínima del medicamento que logra permanecer en LCR y otras mediciones farmacocinéticas <sup>(22, 24- 26)</sup>.

## JUSTIFICACION

La incidencia de ventriculitis asociada a ventriculostomía se describe en diferentes series internacionales en rango del 25% al 40% <sup>(7, 8, 9, 10, 11, 12)</sup> y puede alcanzar hasta el 100% cuando el catéter de ventriculostomía permanece más de 11 días <sup>(14, 15)</sup>. En nuestra Institución se reportó una incidencia de infección de 29 al 57% en trayecto subcutáneo largo o trayecto corto respectivamente <sup>(16)</sup>, lo que la sitúa como causa importante de morbilidad en la institución. Los pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que padecen ventriculitis, tienen enfermedades que hacen que el sistema inmune se debilite, tales como diabetes mellitus, SIDA, neoplasias cerebrales y/o aquellos con otras patologías tal como Hipertensión arterial sistémica, Enfermedad vascular cerebral, Cardiopatía, Hepatopatía y las que requieren la utilización de anticoagulantes, o también a quienes se les realiza el procedimiento derivación ventricular externa por hidrocefalia no comunicante secundaria, siendo las más comunes: la hemorragia subaracnoidea y parenquimatosa con irrupción ventricular y finalmente otras enfermedades como la cisticercosis que secundariamente presentan ventriculitis. En los pacientes inmunodeprimidos con ventriculostomía, la infección asociada puede tener consecuencias fatales o secuelas severas. El presente estudio experimental con conejos compara la eficacia de dos modalidades de tratamiento para Ventriculitis asociada a Ventriculostomía por agentes infecciosos sensibles a Vancomicina, siendo la eficacia determinada desde el punto de vista clínico (estado neurológico), diagnóstico microbiológico (cultivos) y citometría de LCR. La razón para realizarlo de manera experimental es que si bien la frecuencia de infección es alta en nuestra institución, una gran parte de los pacientes desarrolla infección mixta por gérmenes Gram- negativos y Gram- positivos, los que se diagnostican por Gram-

positivos alcanzan un número de 4 a 6 por año; cifras que indican la disminución de la incidencia acorde al estudio base reportado <sup>(16)</sup>. Una segunda razón es que el grado de inflamación puede ser medido en base a la respuesta celular inflamatoria en conejos, mediante el control de las variables (cepa de estafilococo, dosis infectante similar en los animales, ubicación anatómica de la infección, cantidad y horario preciso de la administración del antibiótico y evaluación histopatológica). Es conveniente la determinación de la farmacocinética de vancomicina y se ha reportado que la cinética de absorción, distribución y eliminación en conejos <sup>(35, 36)</sup> se lleva a cabo en horas, a diferencia de los humanos. Desafortunadamente el costo de la titulación de vancomicina en LCR es alto en nuestro medio de investigación por lo que este estudio se basa en la determinación del citoquímico y citológico del LCR, la histopatología y estado neurológico del animal.

De esta manera el estudio logra determinar cual vía de administración es más eficaz con la limitante de no poder extrapolar los datos a los casos de pacientes en lo que se refiere a la distribución del medicamento en LCR, pero si la respuesta inflamatoria y clínica. La dosis por administración intraventricular para obtener la curación del animal es única diaria, durante la duración del experimento (3 días).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál de las modalidades de tratamiento con Vancomicina (intraventricular o infusión venosa) para ventriculitis por gérmenes gram-positivos sensibles es más eficaz?

## **HÍPOTESIS**

*Ha*: Tiene mayor eficacia el tratamiento con Vancomicina intraventricular comparada con Vancomicina en infusión intravenosa, para Ventriculitis por *Staphylococcus aureus* en conejos.

*Ho*: La diferencia observada entre el tratamiento con Vancomicina intraventricular comparada con Vancomicina intravenosa, se debe al azar.

*Nivel de significancia*: para todo valor de  $p = o >0.05$ , se acepta *Ho* y se rechaza *Ha*.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la eficacia de la vancomicina en una sola dosis diaria intraventricular contra administración intravenosa en conejos con ventriculitis por *Staphylococcus aureus*.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

Permitir establecer un modelo de Ventriculitis por *Staphylococcus aureus* en conejos hidrocefálicos

## METODOLOGÍA

Es un estudio experimental aleatorio, comparativo de dos grupos, cuya muestra total de 16 conejos de ambos géneros se determinó en base a la prevalencia de infección para ventriculostomía de acuerdo al estudio de Pfausler <sup>(25)</sup>: 6% ( $p = 0.06$  y  $q = 0.94$ ) Error alfa: Significancia a 95% de una cola = 0.84 y la fórmula  $N = Z_{1-\alpha}^2 * (p*q) / e^2$

### Definición de variables

#### *Tipos de Variables*

<i>Independiente:</i>	<i>Dependiente:</i>
<b>Modalidad de Tratamiento :</b>	a) Células en LCR
a) Intraventricular	b) Proteínas en LCR
b) Intravenoso	c) Glucosa en LCR
	d) Tiempo de respuesta al tratamiento (horas)
	e) Estado clínico del animal
	f) Grado de inflamación histológica

Medición	Escala
<b>Cuantitativa:</b>	
a) Células en LCR (leu /mL)	Discreta
b) Proteínas en LCR (mg/dL)	Continua
c) Glucosa en LCR (mg/dL)	Continua
d) Tiempo de respuesta al tratamiento (horas)	Discreta
<b>Cualitativa:</b>	
a) Grado de inflamación histológica (1+ a 4+)	Ordinal

El estudio se realizó temporalmente en tres partes:

1. Modelo de Hidrocefalia
2. Modelo de Ventriculitis
3. Experimento aleatorio de modalidad de tratamiento con vancomicina

## I. Modelo de Hidrocefalia

Se utilizó el modelo de hidrocefalia en conejos aprobado por los Códigos de Investigación Animal, en el que se emplean conejos adultos de ambos sexos con peso de 2.5 a 3 kg. La hidrocefalia se produce después de 2 a 3 semanas de una inyección intracisternal (cisterna magna) de 0.3ml de una solución de Kaolin a 30g% (silicato de aluminio hidratado). Una vez presente la hidrocefalia, los conejos se anestesiaron con ketamina (Figura 1 A) y se colocaron en marco estereotáxico. Con técnica aséptica se puncionó con una aguja número 22 la cisterna magna. (Figura 1B)



**Figura 1 A.** Procedimiento de anestesia con Ketamina intramuscular. **B.** Procedimiento de Punción Cisternal (Cisterna magna), utilizado para realizar el modelo de Hidrocefalia, como para realizar los inóculos de bacterias y el tratamiento.

## II. Modelo de Ventriculitis

En el laboratorio de Microbiología del Instituto de Neurología y Neurocirugía (INNN), se preparó una cepa de *Staphylococcus aureus* ATCC-43300 Resistente a *Oxacilina* para estandarizar el inóculo por comparación visual al tubo 0.5 en Nefelómetro de Mc Farland, el cual se graduó a un rango entre 0.08-0.1 de absorbancia en 625nm. Así, se obtuvo inóculo de  $1-2 \times 10^8$  UFC.

Una vez realizado el modelo de hidrocefalia, el autor procedió a realizar el inóculo de los conejos, para lograr ventriculitis y se estandarizó nuevamente a una concentración final de 0.1 de absorbancia para obtener  $3 \times 10^8$  UFC, como dosis infectante eficaz. Así, se administraron  $3 \times 10^8$  UFC de *Staphylococcus aureus* (0.3-0.45 ml) en dosis única para alcanzar el estado de ventriculitis clínica después de 18 hrs. Una vez obtenida la Ventriculitis clínica, se confirmó obteniendo la primera muestra de LCR para ver el grado de respuesta inflamatoria celular y de proteínas, así como confirmar con cultivo la presencia de la cepa de estafilococo.

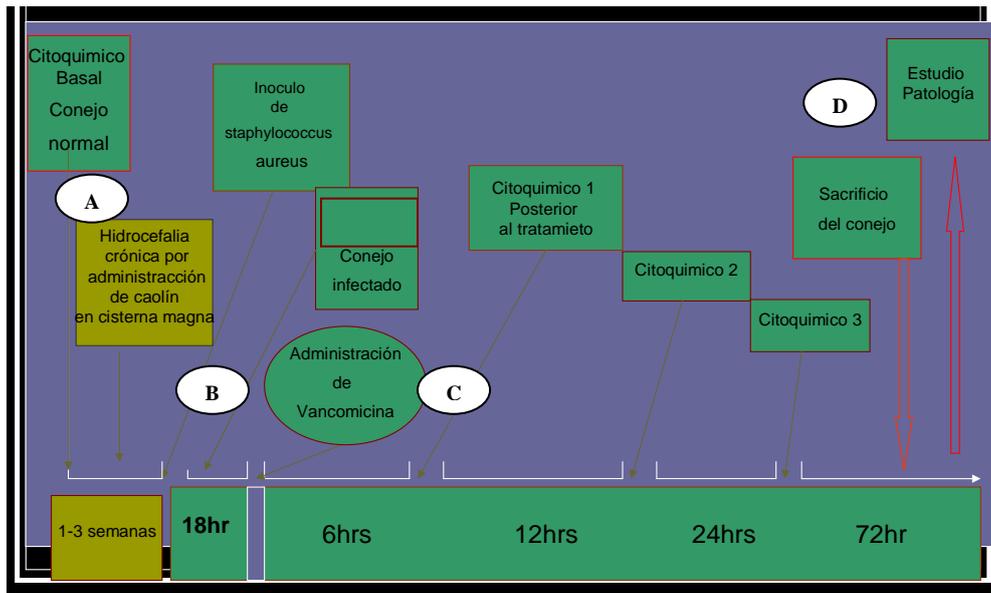
### III. Experimento aleatorio de modalidad de tratamiento con vancomicina

Los animales se asignaron por el autor, de manera aleatoria a uno de los siguientes grupos:

Grupo I.- Tratamiento con Vancomicina intraventricular dosis única 0.3 mg/kg/día. La dosis fue obtenida en razón del estudio de Pfausler y cols. <sup>(25)</sup>, donde administra una dosis máxima de 10mg/kg/día como la eficaz para obtener curación de ventriculitis.

Grupo II.- Tratamiento en dosis intravenosa acorde al peso 2mg/kg/día. La dosis endovenosa se obtuvo del estudio de Albanése y cols <sup>(24)</sup>, donde se administró una dosis de 50mg/kg/día para obtener máxima penetración de la barrera hemato-encefálica y por tanto máxima concentración en LCR para curación de ventriculitis.

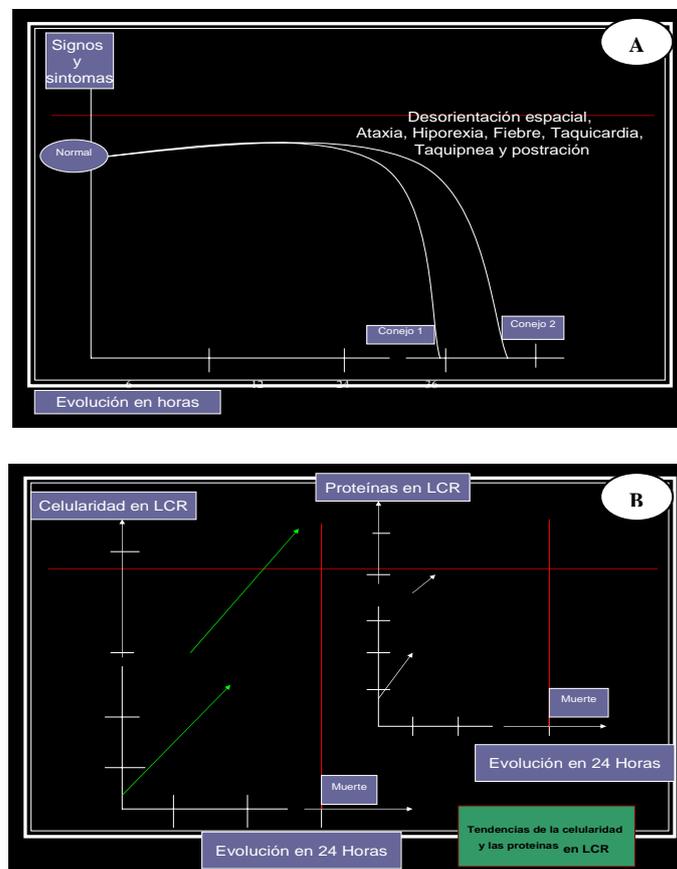
El procedimiento anestésico, el tratamiento, la obtención de muestras y la evaluación del estado clínico se llevo a cabo por el autor con ayuda del veterinario en la unidad de Bioterio del INNN. Una vez establecida clínicamente la ventriculitis, los tratamientos se administraron 18 horas después de la inoculación de las bacterias. Se obtuvieron muestras de LCR a las 6, 12 y 24 horas (muestras: M1, M2, M3), para estudio citoquímico, citológico y microbiológico, evaluando así también el estado neurológico de los conejos en el mismo horario. Se administró la dosis diaria de medicamento en las dos modalidades y después de 72hrs los animales se sacrificaron para estudio en la Unidad de Anatomía patológica del INNN. (Figura 2)



**Figura 2.** Secuencia de eventos del experimento: A. La toma de muestra inicial y la creación del modelo de Hidrocefalia; B. Inóculo de bacterias y el desarrollo de Ventriculitis en 18hrs, la toma de la primera muestra experimental en conejo infectado. C. Administración de tratamientos (ya sea intraventricular o intravenoso); D. El estudio finaliza a las 72hr con el sacrificio del sujeto experimental.

## RESULTADOS

Se indujo hidrocefalia en 20 conejos y la mortalidad por el procedimiento fue del 20%. Los síntomas de hidrocefalia y manifestaciones asociadas que presentaron los conejos fueron: Ataxia 60%, astenia 40%, hiporexia 100%, infección respiratoria 40%, conjuntivitis 40%. En los 16 conejos restantes los síntomas y signos de ventriculitis presentados fueron: Desorientación espacial, ataxia, hiporexia, fiebre, taquicardia, taquipnea y postración. (Figura 3 A).



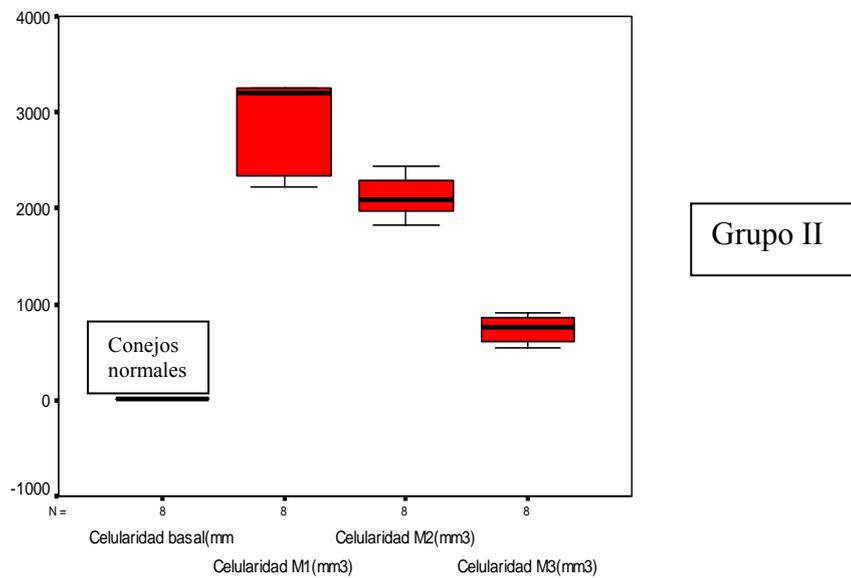
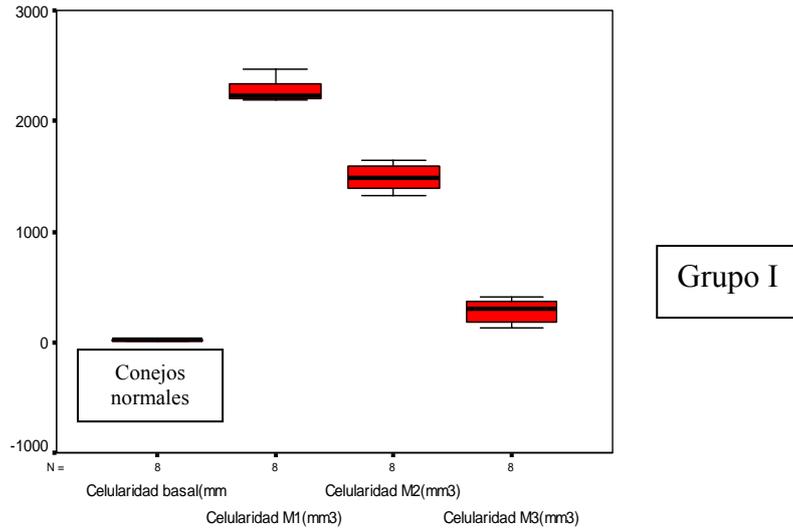
**Figura 3 A.** Se muestran los signos y la hora de presentación de los mismos en dos animales; **B.** Se muestra el comportamiento de la respuesta inflamatoria en LCR de los conejos hasta su muerte en 24 horas.

Una vez establecida la ventriculitis la tendencia de la respuesta inflamatoria (determinada por la elevación de células-proteínas y la disminución de glucosa en LCR)

fue similar en ambos grupos (en la primera muestra a las 6hr), a partir de la segunda muestra hubo diferencias notables, con una menor respuesta en la evaluación clínica y en la citología en el II grupo que se presentó de manera más lenta. (Tabla 3)

Conejo normal				Conejo con ventriculitis tratado con vancomicina intraventricular								
No.	Cel. basal	Prot. basal	Gluc. basal	Cel. 1	Prot.1	Gluc.1	Cel.2	Prot.2	Gluc.2	Cel.3	Prot.3	Gluc.3
1	15	40	56	2225	2248	15	1518	630	28	380	356	38
2	17	27	56	2209	2255	28	998	346	30	345	276	39
3	23	42	63	2187	2268	26	1328	550	33	126	280	42
4	8	41	66	2245	2245	25	1446	580	35	225	258	55
5	18	33	60	2336	2289	14	1458	594	26	285	315	42
6	20	39	59	2465	2295	27	1520	620	30	332	345	44
7	23	34	61	2348	2257	16	1890	735	26	410	431	41
8	16	40	63	2189	2265	22	1650	658	35	135	480	50

**Tabla 2.** Citoquímico de LCR de los conejos tratados con administración intraventricular de vancomicina. En la muestra uno (6 hrs) los valores altos de células y proteínas son producidos por la infección a pesar de haber comenzado el tratamiento, pero se observa su tendencia a la disminución en la segunda muestra (12 hrs) hasta llegar a valores bajos que tienden a normalizar en la tercera muestra (24hrs), correlacionado con la evolución clínica favorable de los animales.



**Gráficos 1 y 2.** Se muestran las diferencias de la celularidad en ambos grupos observándose que en la última muestra, el promedio de valor de células (279.75) para el primer grupo es menor que el del segundo grupo (738.25), con una diferencia estadística significativa ( $p = 0.001$ ), que sugiere mejor respuesta al tratamiento intraventricular.

No.	Conejo normal			Conejo con ventriculitis tratado con vancomicina intravenosa								
	Cel. basal	Prot. basal	Gluc. basal	Cel. 1	Prot.1	Gluc.1	Cel.2	Prot.2	Gluc.2	Cel.3	Prot.3	Gluc.3
1	12	40	64	2336	2110	11	1820	945	25	550	568	40
2	9	35	66	2225	2128	18	1955	1010	29	585	626	43
3	11	32	58	2326	2170	19	2014	1640	24	747	735	38
4	13	34	57	3176	2136	15	2220	1768	22	830	830	37
5	17	33	60	3228	2215	15	1980	1465	26	625	670	35
6	20	41	65	3259	2364	29	2345	1766	35	765	850	41
7	21	32	64	3259	2380	26	2156	1734	31	893	785	41
8	18	36	62	3248	2335	14	2443	1825	29	911	845	48

**Tabla 3.** Citoquímico en LCR de conejos tratados con administración intravenosa de vancomicina. En la muestra uno (a 6 hrs del inicio del tratamiento) los valores de células-proteínas producidos por la infección son altos y posteriormente se muestra su tendencia a la disminución, aunque los valores para la tercera muestra (24 hrs) no disminuyen tanto como los del grupo de administración intraventricular.

Al analizar los valores de celularidad de la tercera muestra (24hrs) para los dos grupos, los conejos del grupo I ya habían normalizado su estado clínico y la respuesta inflamatoria disminuyó importantemente, no así los del grupo II (Tabla 3), en el que tres animales continuó siendo alta y posteriormente murieron antes del momento del sacrificio. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) y posteriormente se estableció una mortalidad del 37.5% para el grupo II (intravenoso) contra 0% en el grupo I (intraventricular) al momento del sacrificio (72 hrs), en el que los cerebros de los conejos y particularmente la capa endimaria de los ventrículos, se estudiaron por medio de histología para determinar el grado de ventriculitis.

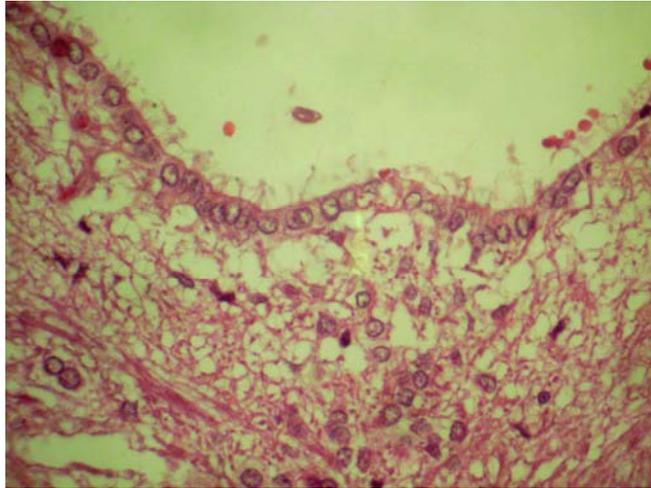
## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo con el sistema SPSS versión 10.0, por el autor y tutor de tesis; realizando estadística descriptiva y análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para dos grupos y muestras repetidas. De este análisis sólo resultó de interés la celularidad en LCR con significancia estadística ( $p = 0.001$ ), descartando el valor de proteínas, glucosa y tiempo para obtener la mejoría clínica que no resultaron estadísticamente significativas. El resultado de éstas últimas inferimos sea debido al tamaño de la muestra.

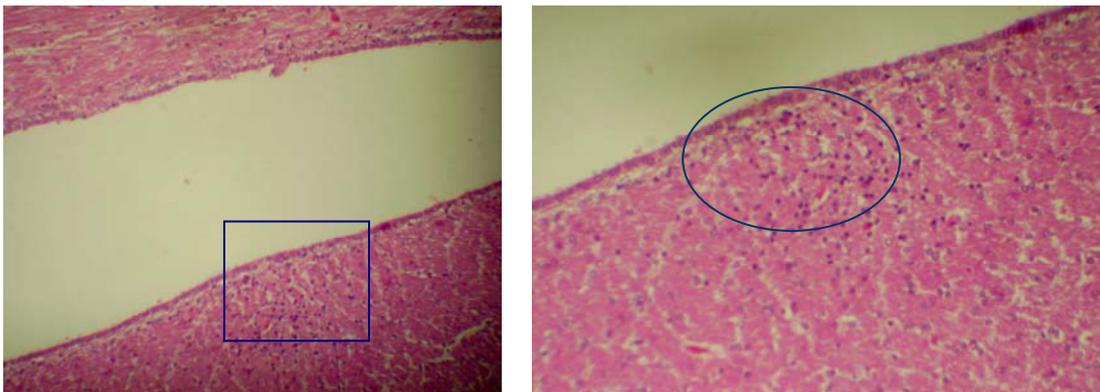
## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Los cerebros de los conejos se procesaron con técnicas histológicas estándar y se tiñeron con hematoxilina-eosina. Un neuropatólogo experto evaluó los cerebros de 5 conejos controles sanos, para establecer las características normales del tejido ependimario y subependimario, así como los sitios más adecuados para tomar cortes representativos. Posteriormente evaluó cerebros de ambos grupos en forma ciega con un método semicuantitativo de acuerdo al número de linfocitos por campo (40X) (Tabla 4). Los resultados informados se clasificaron y se analizaron por el autor de acuerdo a cada grupo de tratamiento para evaluar el grado de respuesta inflamatoria descrita. El resultado indicó una mayor respuesta inflamatoria en los conejos con ventriculitis tratados con vancomicina intravenosa.

En las figuras se muestran las características del grupo normal y las respuestas celulares de cada grupo después de administrar tratamiento con vancomicina.



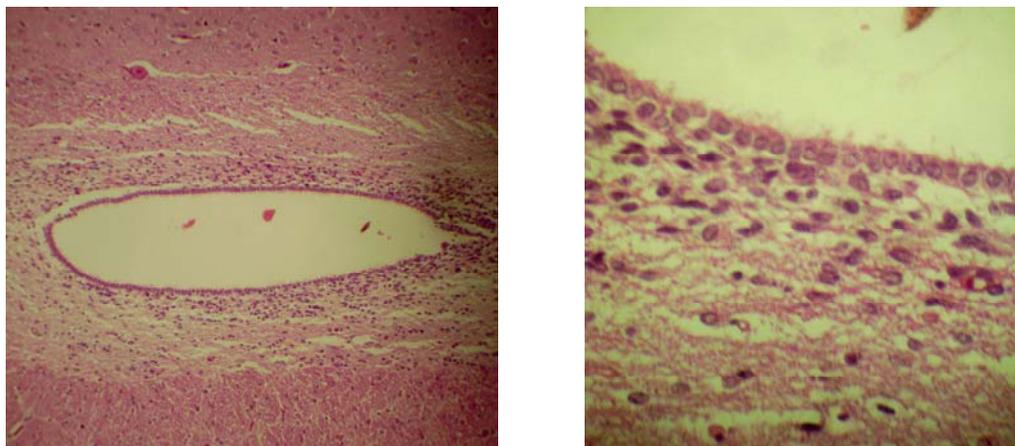
**Figura 4.** Corte histológico de cerebro de conejo normal. Se muestra la cavidad ventricular con la capa celular ependimaria normal.



**Figuras 5 A y 5B.** Corte de cerebro de conejo tratado con vancomicina intraventricular al término del estudio (72hrs). Se muestra la respuesta inflamatoria moderada y localizada (recuadro) con acumulo de linfocitos en tejido subependimario, que además muestra edema cerebral mínimo.

<i>Grado de inflamación ependimaria y subependimaria</i>	<i>Grupo I (Tratamiento Intraventricular)</i>	<i>Grupo II (Tratamiento Intravenoso)</i>
<b>I (1+)</b>	1 (12.5%)	0
<b>II (2+)</b>	2 (25%)	1 (12.5%)
<b>III (3+)</b>	4 (50%)	3 (37.5%)
<b>IV (4+)</b>	1 (12.5%)	4 (50%)
<b>Total</b>	8 (100%)	8 (100%)

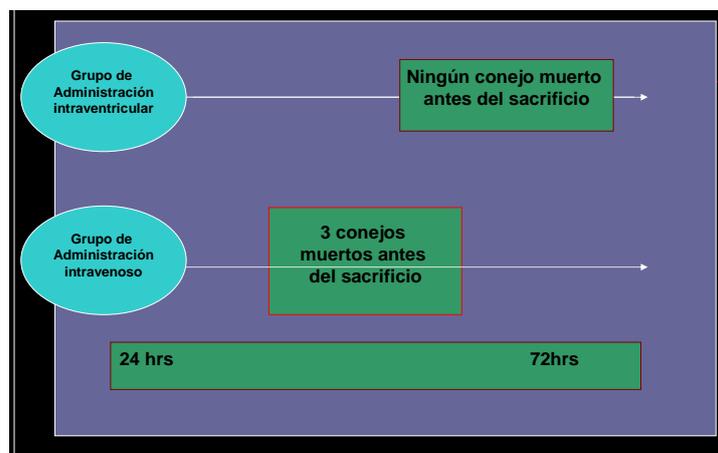
**Tabla 4.** Se observa el número y porcentaje de conejos de acuerdo al grado de inflamación histológica. Se hace notar que los grados III-IV (mayor inflamación), en el Grupo I suman el 62.5% comparada con 87.5% del Grupo II.



**Figura 6 A y 6B.** Corte de cerebro de conejo tratado con vancomicina intravenosa donde se muestra la intensidad de la respuesta inflamatoria caracterizada por el acumulo subependimario de los linfocitos y el edema del tejido glial.

## DISCUSION

La ventriculitis asociada a la colocación de sistemas de ventriculostomía tiene una incidencia que va desde el 6% hasta el 57%, que depende principalmente de la patología subyacente que condiciona la hidrocefalia y de los días de permanencia del sistema. El agente causal más frecuente es el *Staphylococcus aureus* y la mejor modalidad de tratamiento es controversial. En este estudio experimental aleatorio, después del desarrollo de hidrocefalia y ventriculitis, al evaluar las dos modalidades de tratamiento, se hace notar que los animales del grupo de administración intraventricular evolucionaron de manera favorable tanto clínicamente (recuperación del estado de alerta y la actividad del animal dentro de la jaula) como en sus estudios microbiológicos y de citoquímico, sin presentarse ningún deceso antes del sacrificio para su estudio patológico. (Figura 4)



**Figura 4.** Evolución clínica de los sujetos experimentales en ambos grupos.

Esta situación significó una mortalidad del 0% para el primer grupo comparado con la administración intravenosa del antibiótico cuya respuesta fue más lenta y con una mortalidad del 37.5%. A los conejos del grupo de administración intravenosa que fallecieron antes del momento del sacrificio se les realizó necropsia y estudio patológico similar de manera inmediata y se descartó la muerte por hemorragia intraventricular o lesión directa por la punción cisternal. El resto de los animales de ambos grupos se estudió por el servicio de anatomía patológica, de acuerdo al protocolo hasta el momento del sacrificio (72 hr).

Solo en los últimos cinco años se han hecho estudios dirigidos a determinar la vía más eficaz <sup>(24, 25)</sup> y este estudio experimental demuestra de manera objetiva con el menor tiempo en resolución de la respuesta inflamatoria y la evolución clínica favorable, se observa que la vía más eficaz de tratamiento es la administración directa del antibiótico al espacio subaracnoideo y ventricular. Así también, al momento del sacrificio de los animales sobrevivientes se observó menor respuesta inflamatoria en el tejido cerebral subependimario en el estudio histológico de los animales del grupo I (62,5%) comparada con el grupo II (87.5%).

La mortalidad presentada en el grupo de administración intravenosa puede deberse al mayor tiempo que tarda el medicamento en atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a su concentración terapéutica dentro del LCR en las cavidades ventriculares o el espacio subaracnoideo, situación que se evita al administrar directamente el medicamento. Varios autores reportan que la farmacocinética de la

vancomicina en los conejos <sup>(35,36)</sup>, es más rápida que en humanos y que su depuración y eliminación sérica es de horas mientras que la cinética en LCR es mucho más lenta, lo que da mayor permanencia dentro de las cavidades y el espacio subaracnoideo, por tanto a pesar de ser una dosis administrada mucho menor que la intravenosa, representa mayor eficacia terapéutica. Las dosis utilizadas en este estudio son derivadas de las utilizadas en humanos de acuerdo a los reportes de los más recientes estudios de tratamiento <sup>(24, 25)</sup>, por lo que se puede inferir que la eficacia en cuanto a la vía de administración será la misma en humanos. Sin embargo no se puede correlacionar directamente la evolución clínica de los animales, que mejoraron en 72 horas (3 días) comparada en la reportada en humanos que significó más de una semana de tratamiento.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El tamaño de muestra utilizado es pequeño, pese a lo cual existe significancia estadística en cuanto a las diferencias de la respuesta inflamatoria y la mortalidad entre los grupos. Desafortunadamente no se contó con información tabular suficiente de los cambios patológicos para poder someter los resultados a un análisis formal, que sería adecuado realizar una escala de medición por campo microscópico en grados y realizar medición de k entre varios observadores. Es necesario también, estandarizar el método para cuantificar las concentraciones de vancomicina en el pequeño volumen de muestra de LCR que se obtiene en las punciones repetidas para evaluar la farmacocinética y tener un método cuantitativo adicional, lo cual fue limitante práctica en cuanto al costo de la titulación. Al lograrse esto se podrá correlacionar con mayor solidez inflamación-

concentraciones de vancomicina en LCR e histología cuantitativa con los tratamientos establecidos y la clínica.

## **CONCLUSIONES**

La administración de vancomicina por vía intraventricular es más eficaz que la administración intravenosa en dosis terapéuticas equivalentes a las establecidas como máximas en humanos, por lo que se demuestra por evidencia experimental que la utilización es favorable desde el punto de vista clínico, microbiológico y de anatomía patológica, lo que hace posible su utilización por vía intraventricular con mayores ventajas. Esta vía ya ha sido utilizada en diversas series en humanos y nuestro estudio suma evidencia experimental que apoya su eficacia. Se recomienda realizar estudios con un mayor número de animales, con determinación de concentraciones de vancomicina en LCR, con autopsia de todos los animales y un método semicuantitativo de evaluación de la histología en el futuro para correlacionar y determinar la dosis intraventricular mínima terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bering EA: *A simplified apparatus for constant ventricular drainage.* **J Neurosurg** **8**:450-2, 1951
2. Lorber J: *Intrathecal and intraventricular Kanamycin in the treatment of meningitis and Ventriculitis in infants.* **Postgrad Med J & suppl** **43**:52-4, 1967
3. Jasper PL, Merrill RE, Nashville T: *Hydrocephalus and Myelomeningocele. Central Nervous System Infection.* **Am J Dis Child** **110**:652-7, 1965
4. Lorber J, Kalhan SC, Mahgrefte B: *Treatment of Ventriculitis with Gentamicin and Cloxacillin in Infants Born with Spina Bifida.* **Arch Dis Child** **45**:178-85, 1970
5. Wyler AR, Kelly WA: *Use of antibiotics with external ventriculostomies.* **J Neurosurg** **37**:185-7, 1972
6. Whang CJ, Cauthen CJ, Garcia-Bengoechea F: *Successful Treatment of Ventriculitis by Continuous Intraventricular Irrigation with Gentamicin Solution.* **Surg Neurol** **2**:91-4, 1974
7. Smith RW, Alksne JF: *Infections complicating the use of external ventriculostomy.* **J Neurosurg** **44**:567-70, 1976
8. Mayhall CG et al: *Ventriculostomy-related infections: A prospective epidemiologic study.* **NEJM** **310** (9):553-9, 1984
9. Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidsson R, Kellog P, Stone B: *Intracranial Pressure Monitors: Epidemiologic study of risk factors and infections.* **Am J Med** **80**:369-76, 1986

10. Shultz M, Moore K, Westwater AF: *Bacterial Ventriculitis and duration of ventriculostomy catheter insertion*. **J Neuroscience Nursing** **25 (3)**:158-64, 1993
11. Clark WC et al: *Complications of Intracranial Pressure Monitoring in trauma patients*. **Neurosurgery** **25 (1)**:20-4, 1989
12. Bader MK, Littlejohns L, Palmer S: *Ventriculostomy and intracranial pressure monitoring: In search of a 0% infection rate*. **Heart & Lung J Acute & Crit Care** **24(2)**:166-72, 1995
13. Moore AJ et al: *Comparison of rates of infection of two methods of emergency ventricular drainage*. **J Neurol Neurosurg & Psychiatry** **58 (4)**:444-6, 1995
14. Holloway KL et al: *Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients*. **J Neurosurg** **85**:419-24, 1996
15. Hader W J, Steinbock P: *The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains*. **Neurosurgery** **46 (5)**:1149-55, 2000
16. Alemán-Guzmán JJ, Herrera-Guerrero MP, Revuelta-Gutiérrez R, Soto-Hernández JL: *Utilidad de la Ventriculostomía de trayecto subcutáneo largo para disminuir la incidencia de Ventriculitis nosocomial*. **Arch Neurocién (Mex)** **4 (3)**:117-22, 1999
17. Lyke KE et al: *Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients*. **Clin Inf Dis** **33**:2028-32, 2001
18. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MR, Sander CE: *Ventriculostomy-related infections: A critical review of the literature*. **Neurosurgery** **51(1)**:170-82, 2002
19. Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C: *Treatment of Ventriculostomy-related infections*. **Acta Neurochir (Wien)**:47-9, 1986

20. Bayston R, Hart C, Barnicoat M: *Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage.* **J Neurol Neurosurg & Psychiatry** **50**:1419-23, 1987
21. Hirsch BE et al: *Instillation of Vancomycin into a Cerebrospinal fluid reservoir to clear infection: Pharmacokinetic considerations.* **J Infect Dis** **99 (163)**:197-200
22. Pfausler B, Haring AK, Wissel J, Schober M, Schmutzhard E: *Cerebrospinal fluid (CSF) Pharmacokinetics of intraventricular Vancomycin in patients with Staphylococcal Ventriculitis associated with external CSF drainage.* **Clin Infect Dis** **25**: 733-5, 1997
23. Alleyne CH, Hassan M, Zabramski JM: *The efficacy and cost of prophylactic and periprocedural antibiotics in patients with external ventricular drains.* **Neurosurgery** **47 (5)**:1124-9, 2000
24. Albanése J, Léone M, Bruguerolle MLA et al: *Cerebrospinal fluid penetration and pharmaco-kinetics of Vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an Intensive Care Unit.* **Antimicrob Agents & Chemother** **44 (5)**:1356-8, 2000
25. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampf A et al: *Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy.* **J Neurosurg** **48**:1040-44, 2003
26. Ohrstrom JK, Skou JK, Ejlersen T, Kosteljanetz M: *Infected ventriculostomy: Bacteriology and treatment.* **Acta Neurochir (Wien)** **100**:67–69, 1989
27. Paramore CG, Turner DA: *Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity.* **Acta Neurochir (Wien)** **127**:79–84, 1994

28. Poon WS, Ng S, Wai S: *CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: A randomised study*. **Acta Neurochir (Wien) Suppl** **71**:146–8, 1998
29. Wald SL, McLaurin KL: *Cerebrospinal fluid antibiotic levels during treatment of shunt infections*. **J Neurosurg** **52**:41-46, 1980
30. Frame PT, McLaurin KL: *Treatment of CSF shunt infections with intrashunt plus oral antibiotic therapy*. **J Neurosurg** **60**:354-360, 1984
31. Gump DW: *Vancomycin for treatment of bacterial meningitis*. **Rev Infect Dis** **3**:S289-S292, 1981
32. Osborn JS, Sharp S, Hanson EJ, MacGee E, Brewer JH: *Staphylococcus epidermidis ventriculitis treated with vancomycin and rifampin*. **Neurosurgery** **19**:824-7, 1986
33. Young EJ, Ratner RE, Clarridge JE: *Staphylococcal ventriculitis treated with vancomycin*. **South Med J** **74**:1014-15, 1981
34. Schaad UB, Nelson JP, McCracken GH: *Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children*. **Rev Infect Dis** **3(Suppl)**:S282-S288, 1981
35. Haworth ChS, Sobieski MW, Scheld WM, Park TS: *Staphylococcus aureus Ventriculitis Treated with Single-Dose Intraventricular Vancomycin or Daptomycin (LY146032): Bacterial and Antibiotic Kinetics in Hydrocephalic Rabbits*. **Antimicrob Agents & Chemother** **34(2)**:245-51, 1990
36. Weller RO, Wisniewski H: *Histological and ultrastructural changes with experimental hydrocephalus in adult rabbits*. **Brain** **92**:819-828, 1969

37. Sundbarg G, Kjallquest A, Lundberg N, Ponten U: *Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording in clinical practice, from Intracranial Pressure I: Experimental and Clinical Aspects— International Symposium on Intracranial Pressure*. Brock M, Dietz H (eds), **Springer-Verlag** 348–351, 1972
38. Sundbarg G, Nordstrom CH, Soderstrom S: *Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording*. **Br J Neurosurg** 2:485–495, 1988
39. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP et al: *Intracranial pressure: To monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury*. **J Neurosurg** 56:650–659, 1982
40. Clark WC et al: *Complications of Intracranial Pressure Monitoring in trauma patients*. **Neurosurgery** 25 (1):20-4, 1989
41. Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens HG, Brawanski A: *Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus: Evaluation of risk factors*. **Neurosurgery** 31:898–904, 1992
42. Luerssen TG, Chesnut RM, Van Berkum-Clark M, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA: *Post traumatic cerebrospinal fluid infections in the Traumatic Coma Data Bank: The influence of the type and management of ICP monitors, in Intracranial Pressure VIII: Proceedings of the 8th International Symposium on Intracranial Pressure*, Avezaat CJJ, van Eijndhoven JHM, Maas AIR, Tans JTJ (eds) **Berlin, Springer-Verlag**:42–45, 1993
43. Kim DK, Uttley D, Bell BA, Marsh HT, Moore AJ: *Comparison of rates of infection of two methods of emergency ventricular drainage*. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 58:444–46, 1995

44. Lyke KE et al: *Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients*. **Clin Inf Dis** **33**: 2028-32, 2001
45. Winfield JA, Rosenthal P, Kanter RK, et al: *Duration of intracranial pressure monitoring does not predict daily risk of infective complications*. **Neurosurgery** **310**: 553-9, 1993
46. Guyot LL, Dowling C, Diaz FG, Michael DB: *Cerebral monitoring devices: Analysis of complications*. **Acta Neurochir Suppl** **71**:47–49, 1998
47. Khan SH, Kureshi IU, Mulgrew T, Ho SY, Onyiuke HC: *Comparison of percutaneous ventriculostomies and intraparenchymal monitor: A retrospective evaluation of 156 patients*. **Acta Neurochir Suppl** **71**:50–52, 1998
48. Rossi S, Buzzi F, Paparella A, Mainini P, Stocchetti N: *Complications and safety associated with ICP monitoring: A study of 542 patients*. **Acta Neurochir Suppl** **71**:91–93, 1998