



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

*“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
EPENDIMITIS COMO COMPLICACIÓN DEL USO DE
CATÉTERES DE VENTRICULOSTOMÍA.” ESTUDIO DE
COHORTE.*

TESIS QUE PRESENTA

DULCE NAARA FLORES CARMONA

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESOR: DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

CD MX

FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

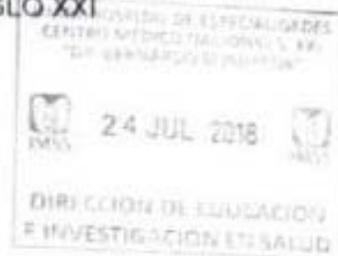
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**"FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE EPENDIMITIS COMO COMPLICACIÓN
DEL USO DE CATÉTERES DE VENTRICULOSTOMÍA" ESTUDIO DE COHORTE**



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNM SIGLO XXI**



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**



DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

**ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque de acuerdo con su propósito y misericordia me ha traído hasta aquí, la gloria y honra sólo a Él.

A mis padres, Henoc e Isabel por darme la fuerza necesaria para dar cada paso, por sus palabras, tiempo y amor.

A la Dra. Suria por su apoyo incondicional en este trabajo y su incansable labor en el hospital.

A mis maestros y compañeros, por su inspiración, enseñanzas y tiempo compartido, que sin duda han marcado de una forma particular mi pensamiento como Internista.

A mis amigos por caminar a mi lado, por su hombro disponible en todo momento y por la hermandad que pudimos construir alrededor de este proceso llamado residencia, que será eterna.

Con profundo amor y respeto:

GRACIAS.

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema.....	15
Justificación	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	18
Consideraciones éticas.....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	28
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones relacionadas al uso de catéteres de ventriculostomía son infecciones graves del SNC con alta tasa de mortalidad y morbilidad. En México no existen hasta el momento estudios en población adulta y no se conoce el comportamiento de estas infecciones en nuestra población, así como los factores de riesgo más importantes, la microbiología más frecuente, los esquemas antibióticos más usados y la mortalidad directa por la infección. *Tipo de estudio y objetivos:* se realizó un estudio de cohorte retrospectivo para determinar los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de endoftalmitis en nuestra población asociados a catéteres de ventriculostomía externa en el periodo 2014-2017. *Desarrollo y Resultados:* se incluyeron para el análisis 93 catéteres de ventriculostomía externa correspondientes 82 pacientes y se encontró una incidencia de endoftalmitis de 26 %, el motivo más frecuente de colocación de ventriculostomía fue hemorragia (54.4%), se encontraron 24 casos de endoftalmitis, los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus coagulasa negativo*, la alteración en el LCR más frecuente fue pleocitosis. El esquema antibiótico más usado fue vancomicina (25%), seguido de su combinación con Meropenem 16.75 %; los días de duración de catéter de ventriculostomía aumenta el riesgo de desarrollo de ventriculostomía 1.12 veces con $p= 0.03$ (IC 95% 1.026-1.21). Los días de estancia intrahospitalaria representan un aumento del riesgo 1.01 veces sin embargo no significativa ($p=0.2$, IC 0.9-1.04), no se reportaron muertes atribuidas a endoftalmitis. *Conclusiones:* en este estudio se encontró como factor de riesgo para el desarrollo de endoftalmitis el tiempo de duración con el catéter de ventriculostomía; otros factores identificados fueron el tiempo de estancia hospitalaria y comorbilidades sin obtener diferencia estadísticamente significativa para esta población.

1. Datos de alumno	1. Datos del alumno
(autor)	
Apellido paterno:	Flores
Apellido materno:	Carmona
Nombre	Dulce Naara
Teléfono	5538799856
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina Interna
No. De cuenta	515218921
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno:	Loza
Apellido materno:	Jalil
Nombre	Suria Elizabeth
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título:	Factores de riesgo para el desarrollo de ependimitis como complicación del uso de catéteres de ventriculostomía.
Subtítulo:	Estudio de cohorte.
No. De paginas	38
Año	2018
Número de registro	R-2014-3601-191

INTRODUCCIÓN

Los catéteres de ventriculostomía (CV) son herramientas terapéuticas neuroquirúrgicas vitales que se pueden utilizar para monitorizar la presión intracraneana de manera continua, drenaje externo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y administración de medicamentos. Son muy importantes en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos agudos como hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneoencefálico e hidrocefalia aguda. Sus beneficios siempre se ven opacados por las complicaciones que se presentan con su uso. De acuerdo con la literatura mundial la incidencia de las infecciones relacionadas a catéteres de ventriculostomía (IRCV) varían desde 2% al 27% (2, 3, 4, 5, 6, 7). La complicación más frecuente es la infección (ependimitis o meningitis) que ocurre en 0% a 45% de los pacientes, según la serie revisada. (1, 8, 9).

La endodimitis se define como la inflamación del tejido endodimario secundario a un proceso infeccioso. Se han identificado algunos factores de riesgo que incrementan el riesgo de endodimitis. Dentro de los más relevantes son duración de la cateterización (<5 días), número de catéteres colocados, manipulación de los catéteres de ventriculostomía (toma de muestras, irrigación de medicamentos), hemorragia intraventricular, hemorragia subaracnoidea, fractura de cráneo con fuga de LCR y la técnica de inserción. (10). Numerosos estudios que se han enfocado directamente en la duración del catéter han encontrado un incremento del riesgo de infecciones relacionadas a catéteres de ventriculostomía (IRCV) en pacientes con catéteres con 5 días o más, con un pico en la incidencia en los días 9 a 11. (11, 12, 13).

Los cocos Gram positivos, como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, flora normal de piel, son los responsables de la mayoría de las infecciones relacionadas a ventriculostomía. Estos organismos causan aproximadamente dos terceras partes de las infecciones en sistema nervioso central (SNC) nosocomiales. (8) El diagnóstico de las endodimitis se realiza con cultivo de LCR y análisis de los parámetros del LCR. Generalmente se encuentra pleocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia.

ANTECEDENTES

Los catéteres de ventriculostomía son herramientas terapéuticas neuroquirúrgicas vitales que se pueden utilizar para monitorizar la presión intracraneana de manera continua, drenaje externo de líquido cefalorraquídeo y administración de medicamentos. Son muy importantes en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos agudos como hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneoencefálico e hidrocefalia aguda.

Los catéteres de ventriculostomía se introdujeron por primera vez en 1875, pero no fue hasta 1960 que Lunderberg redefinió la técnica y demostró su utilidad. (1)

A pesar de que los CV han sido muy útiles para monitorizar la presión intracraneana, administración de agentes terapéuticos y drenaje de LCR, sus beneficios siempre se ven opacados por las complicaciones que se presentan con su uso. La complicación más frecuente es la infección (ependimitis o meningitis) que ocurre en 0% a 45% de los pacientes, según la serie revisada. (1, 8, 13, 14,15). La endometitis se define como la inflamación del tejido endometario secundario a un proceso infeccioso.

El drenaje ventricular externo es un procedimiento comúnmente usado en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos tanto en hospitalización como en terapia intensiva ya que sirve para monitorizar y controlar la elevación de la presión intracraneana (PIC) debido a hidrocefalia aguda. Una complicación grave de estos drenajes es la colonización bacteriana del catéter e infección retrógrada subsecuente ocasionando endometitis, meningitis, absceso cerebral y empiema subdural; la complicación infecciosa más frecuente del uso de catéteres de ventriculostomía es la infección de piel y tejidos blandos en el sitio de inserción del catéter. Otras complicaciones no infecciosas de los catéteres de ventriculostomía son hemorragia en el sitio de inserción, hemorragia intraventricular, hematoma subdural e higroma entre otras. (1, 3, 9, 16, 17, 18)

1. Epidemiología

Según la literatura mundial la incidencia de las IRCV varía desde 2% al 27% (2, 3, 4, 5, 6, 7). En un metaanálisis reciente de 23 estudios se reportó una tasa acumulada de cultivos positivos en LCR de 8.8% por paciente u 8.1% por cada CV (8).

En algunas unidades de terapia intensiva neuroquirúrgica se realizan recambios profilácticos de los catéteres de ventriculostomía como una práctica común para prevenir infecciones en el SNC. (19). La mayoría de las IRCV ocurren durante los primeros 10 a 14 días posteriores a la inserción, pero en algunos estudios se ha identificado un pico de infección después de 2 semanas de la colocación, especialmente en pacientes que requieren ventriculostomía prolongada (por ejemplo, traumatismo craneoencefálico severo y hemorragia subaracnoidea). (10, 12, 20, 21)

Se han identificado algunos factores de riesgo que incrementan el riesgo de endodermatitis. Dentro de los más relevantes son duración de la cateterización (<5 días), número de catéteres colocados, manipulación de los catéteres de ventriculostomía (toma de muestras, irrigación de medicamentos), hemorragia intraventricular, hemorragia subaracnoidea, fractura de cráneo con fuga de LCR y la técnica de inserción. (21, 22, 23). Numerosos estudios que se han enfocado directamente en la duración del catéter han encontrado un incremento del riesgo de IRCV en pacientes con catéteres con más de 5 días o más, con un pico en la incidencia en los días 9 a 11. (11, 12, 13, 24, 25). La manipulación de los CV siempre se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones. Por ejemplo, Aucoin y colaboradores reportaron un incremento en el riesgo relativo del 6% en pacientes con CV que recibieron irrigación con antibióticos en comparación con los que no; en contraste, las fugas en el drenaje y las desconexiones del sistema raramente se han asociado con un incremento en la tasa de infección. (14, 26, 27)

2. Microbiología

Los agentes etiológicos más frecuentes identificados en endodermatitis nosocomial se muestran en la tabla 1

Tabla 1. Microbiología en endodermatitis relacionada a catéter de ventriculostomía

Staphylococcus epidermidis	70%
Staphylococcus aureus	10%
Otras (bacterias Gram negativas y hongos)	<20%
Bacilos Gram negativos (Klebsiella, E. coli)	15%

Adaptado de R. Beer. (J Neurol (2008) 255:1617–1624)

La variabilidad en la microbiología depende de cada centro hospitalario y se puede influir por el uso de antibióticos. Los cocos Gram positivos, como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, flora normal de piel, son los responsables de la mayoría de las infecciones relacionadas a ventriculostomía. Estos organismos causan aproximadamente dos terceras partes de las infecciones en SNC nosocomiales. (8, 28, 31, 32)

Es muy importante tener en cuenta que la inflamación de las meninges y del epéndimo ventricular es menos marcada cuando es causada por estafilococos. La presencia de una inflamación de bajo grado explica la necesidad de tener elementos diagnósticos adicionales para un inicio temprano de una terapia antibiótica adecuada, ya que esto impacta de manera directa en el desenlace del paciente, disminuyendo las secuelas neurológicas secundarias a la infección y disminuyendo la estancia hospitalaria. (15,16,17,18, 33)

Las bacterias Gram negativas aisladas más frecuentemente son enterobacterias y *Pseudomonas*. La mortalidad con bacterias Gram negativas se incrementa hasta un 58%. (34, 35). Hay algunas series que han reportado tasas desde 8% a 70%, con el pico más alto antes de la introducción de

las cefalosporinas de tercera generación. La mortalidad atribuible a meningitis se ha reportado de 3% a 12%. (36, 37, 38)

Las infecciones causadas por hongos son raras, aunque la incidencia de ependimitis por *Cándida* se ha incrementado en los últimos años. Los factores de riesgo para ependimitis por *Cándida* son uso de antibióticos de amplio espectro e inmunosupresión. (8,16,39)

3. Infección versus contaminación y colonización del catéter

Siempre se debe diferenciar entre una verdadera infección en el SNC de una contaminación o colonización del catéter de ventriculostomía. A pesar de que hay variaciones en las definiciones en la literatura, la mayoría de los autores coinciden con los criterios propuestos por Lozier y colaboradores para identificar infecciones en el SNC en pacientes con catéter de ventriculostomía. (8). En acuerdo con estos autores una contaminación se define como un cultivo positivo de LCR aislado sin alteraciones en el LCR. Una colonización se define como múltiples cultivos positivos del LCR con cambios en el LCR en ausencia de signos clínicos de infección. Los hallazgos anormales en el LCR, especialmente pleocitosis en ausencia de cultivos positivos de LCR indica sospecha de IRCV e infección (ependimitis) se define como cultivos positivos de LCR acompañado de alteraciones en el LCR o signos y síntomas de infección. (8)

Tabla 2. Diagnóstico de ependimitis
Parámetros de Laboratorio
- Hipogluorraquia
- Hiperproteíorraquia
- Pleocitosis
- Cultivo positivo de LCR
Signos Clínicos
- Fiebre

- Meningismo
- Alteraciones en la conciencia
- Fotofobia

Adaptado de R. Beer. (J Neurol (2008) 255:1617–1624)

4. Diagnóstico

Es evidente que un diagnóstico temprano en una IRCV es relevante en el desenlace de los pacientes neuro críticos que requieren de un catéter. Como ya se mencionó previamente una ependimitis se puede asumir cuando se reúnen todos los criterios mencionados en la tabla 2. A pesar de esto, siempre se debe tener en mente que en el típico paciente neuro crítico algunos parámetros clínicos que indican infección a nivel de SNC pueden estar alterados por las mismas condiciones neurológicas subyacentes sin indicar una infección necesariamente (por ejemplo, hemorragia intracraneal o traumatismo craneoencefálico severo). Finalmente, los pacientes neuro críticos están predispuestos a otras infecciones sistémicas, como neumonía, por lo que siempre se deberán descartar otras infecciones cuando un paciente se presenta con datos de respuesta inflamatoria sistémica y alteraciones en las pruebas de laboratorio, como elevación de leucocitos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina. (8)

El análisis del LCR – en la mayoría de las instancias la piedra angular del diagnóstico de las infecciones en el SNC – puede no ser útil debido a la presencia de sangre en el LCR que provoca una invasión de leucocitos que fagocitan la sangre intraventricular para aclarar el LCR y producen a su vez una inflamación aséptica. (19). Debido a que el resultado de la cuenta de leucocitos en LCR se puede alterar por una hemorragia intraventricular, se ha introducido en últimas fechas el “índice celular” como un nuevo parámetro para el diagnóstico de ependimitis. (20) El cálculo de este índice se basa en la hipótesis de que la hemorragia intraventricular produce dilución del LCR con sangre, por consiguiente, los elementos de la sangre (leucocitos y eritrocitos), se deben distribuir en el LCR en proporciones iguales como en la sangre periférica. Cualquier cambio en la

cuenta de leucocitos en el LCR se debe detectar teóricamente en un cálculo que relaciona la cuenta de leucocitos con los eritrocitos en el LCR en relación con la sangre periférica. En pacientes con hemorragia intraventricular sin evidencia de infección en el SNC el “índice celular” es igual a 1. No hay un valor de corte para determinar infección a nivel de SNC debido a las fluctuaciones fisiológicas de leucocitos en el LCR, sin embargo, una elevación significativa de este índice es altamente sugestivo de ependimitis en pacientes con hemorragia intraventricular. (4)

En el estudio realizado por Pfausler se demostró que mediciones diarias de este índice en pacientes con catéteres de ventriculostomía y hemorragia intraventricular puede predecir el diagnóstico de IRCV hasta 3 días antes de que se presente clínicamente la infección. (20)

5. Tratamiento

Diversos estudios han demostrado que una terapia antimicrobiana inadecuada o un retraso en el inicio de ésta se asocia con un incremento en la mortalidad y morbilidad (secuelas neurológicas). Para considerar un tratamiento antibiótico inicial se deben considerar los patógenos más frecuentes, las comorbilidades del paciente y el estado inmunológico. Los antibióticos seleccionados deben penetrar la barrera hemato-encefálica y distribuirse adecuadamente en el LCR. (1)

Debido a la alta frecuencia de ependimitis por estafilococos, la terapia inicial debe incluir vancomicina, posteriormente según el patrón de sensibilidad se podrá ajustar a una penicilina anti-estafilocócica o una cefalosporina. Se debe tener en cuenta que la penetración de vancomicina por vía intravenosa al SNC es pobre, aún con las meninges inflamadas, por lo que se ha usado de forma intraventricular. La dosis de vancomicina intraventricular varía desde 5 a 20 mg al día. Dentro de la terapia inicial también se debe incluir cobertura para bacterias Gram-negativas intrahospitalarias como *Pseudomonas* o *Acinetobacter* con una cefalosporina anti-*Pseudomonas* o un carbapenémico, de éstos, el de elección sería meropenem. (21) En algunos casos de ependimitis graves por Gram-negativos se han utilizado aminoglucósidos intraventriculares. (22) La

terapia prolongada con antibióticos de amplio espectro puede ocasionar sobreinfecciones con *Cándida* especies. Para las infecciones fúngicas en el SNC se puede utilizar anfotericina o azoles como fluconazol o voriconazol.

Siempre se debe ajustar el tratamiento antibiótico con el resultado del antibiograma en el cultivo tan pronto como se tenga. En el caso de una infección persistente a pesar de un antibiótico adecuado se debe valorar el retiro del catéter intraventricular.

Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento antimicrobiano no están bien establecidas. En la mayoría de los casos el tratamiento se da por 10 a 14 días, y en algunos casos, se sugieren ciclos cortos (5 a 7 días) si los cultivos son negativos. (8)

En la literatura hay muchos estudios publicados donde además del esquema antibiótico se retira el CV y en otros no. La decisión de dejar o remover el catéter puede depender del microorganismo encontrado. La mayoría de las infecciones causadas por estafilococos coagulasa negativo se pueden tratar solo con antibióticos sin remover el catéter, sin embargo, si se decide dejar el catéter se debe dar un ciclo más largo de antibióticos (de 10 a 14 días en lugar de 5 a 7 días). En el caso de endocistitis por bacilos Gram-negativos se recomienda remover el catéter junto con un ciclo de 14 días de antibióticos, ya que si el catéter no es removido se ha asociado con una tasa más alta de recaídas. (23). En el caso de endocistitis por *Cándida* el catéter siempre debe ser removido.

6. Prevención

La prevención en las endocistitis relacionadas a catéter de ventriculostomía es de suma importancia, ya que puede causar secuelas neurológicas e incluso la muerte. Se debe hacer énfasis en evitar algunos factores de riesgo. Los datos hasta el momento disponible no apoyan el cambio profiláctico de catéter de ventriculostomía ya que no se ha visto un impacto en la reducción de la incidencia de endocistitis. La eficacia del uso de antibióticos profilácticos durante la inserción

del catéter tampoco ha mostrado beneficio, e incluso puede predisponer al paciente a tener infecciones por microorganismos más resistentes. Los catéteres de ventriculostomía impregnados con antibióticos han mostrado disminución en la tasa de infección al disminuir la colonización en el catéter.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las ependimitis o infecciones relacionadas al uso de catéteres de ventriculostomía son infecciones graves del SNC que se presentan generalmente en pacientes neuroquirúrgicos graves. Estas infecciones tienen una alta tasa de mortalidad y morbilidad si el tratamiento antibiótico adecuado no se inicia de manera temprana.

Es muy importante conocer la epidemiología de estas infecciones para poder definir quienes tienen más riesgo de presentarlas y poder incidir en estos factores de riesgo para disminuir la tasa de infección.

En México no existen hasta el momento estudios en población adulta y no se conoce el comportamiento de estas infecciones en nuestra población, así como los factores de riesgo más importantes, la microbiología más frecuente, los esquemas antibióticos más usados, la mortalidad directa por la infección y la tasa de curación en los pacientes.

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia nacional de tercer nivel donde se realizan diferentes procedimientos neuroquirúrgicos de importancia y se atienden pacientes con una gran complejidad y morbilidades. Los catéteres de ventriculostomía, se pueden colocar por diversas causas como hidrocefalia aguda, traumatismo craneoencefálico y hemorragia subaracnoidea. A la mayoría de los pacientes de nuestro hospital se les coloca el catéter de ventriculostomía por hemorragia subaracnoidea y en segundo lugar por hidrocefalia, lo que contrasta con otros estudios a nivel internacional en donde la primera causa es por traumatismo craneoencefálico.

Dadas las diferencias entre las poblaciones, es muy importante conocer la epidemiología de estas infecciones para poder definir quiénes son los pacientes con más riesgo de presentarlas y poder incidir en estos factores de riesgo para disminuir la incidencia de infección.

JUSTIFICACIÓN

La ependimitis es una complicación seria que se presenta con el uso de catéteres de ventriculostomía que genera un impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes, incremento en la estancia hospitalaria y secuelas neurológicas.

En México y en nuestro instituto no hay estudios hasta el momento que describan la prevalencia, factores de riesgo y microbiología más frecuente de la ependimitis asociadas al uso de ventriculostomías en adultos.

Al realizar este estudio se conocerá la epidemiología de la ependimitis relacionadas a catéter de ventriculostomía y los factores de riesgo que presentan los pacientes que la padecen; así mismo conoceremos la microbiología más importante de estas infecciones en la población del hospital. Con esa información se podrá incidir en un futuro en controlar los factores de riesgo para evitar o disminuir la tasa de infección en el hospital, se podrá sugerir un esquema antibiótico temprano basado en la microbiología más frecuente y consecuentemente podrían disminuir tanto la mortalidad como la morbilidad por esta infección.

HIPÓTESIS

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de endodermitis son el tiempo prolongado de estancia de los catéteres de ventriculostomía y el número de catéteres previos.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

- Identificar los factores de riesgo de los pacientes con endodermitis asociada al uso de catéteres de ventriculostomía.

Objetivos Particulares

- Describir las alteraciones más frecuentes encontradas en el análisis citológico y citoquímico del LCR en los pacientes con endodermitis asociada al uso de catéteres de ventriculostomía.
- Conocer la microbiología más frecuente aislada en los cultivos de líquido cefalorraquídeo en pacientes con endodermitis asociada al uso de catéteres de ventriculostomía.
- Identificar los esquemas antibióticos más usados en los pacientes con endodermitis asociada al uso de catéter de ventriculostomía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Estudio de cohorte retrospectivo

Ubicación temporal y espacial

El estudio se realizó en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre de 2017.

Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI.
- Pacientes con catéter de ventriculostomía externa colocado en el quirófano del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de exclusión

- Pacientes con sospecha clínica de meningitis bacteriana al momento de la colocación del catéter de ventriculostomía.
- Pacientes con disfunción de la válvula de derivación ventrículo-peritoneal asociada a infección que requieran de un catéter de ventriculostomía.
- Pacientes que no cuenten con un expediente físico.

Cálculo del tamaño de muestra

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(<i>N</i>):	150
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (<i>p</i>):	10%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(<i>d</i>):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- <i>EDFF</i>):	1

Tamaño muestral (*n*) para Varios Niveles de Confianza

Intervalo	Confianza (%)	Tamaño de la muestra
95%		73
80%		43
90%		60
97%		80
99%		93
99.9%		109
99.99%		118

Ecuación

Tamaño de la muestra $n = [EDFF \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot (N-1) + p(1-p))]$

Muestreo

Se elegirán aleatoriamente 93 sujetos del total de expedientes tomados dentro del periodo de estudio.

Variables

Variable Dependiente

- **Ependimitis** – Infección del SNC que se asocia con el uso de catéteres de ventriculostomía. Se caracteriza por: signos clínicos de infección (fiebre) acompañado o no de alteraciones neurológicas, alteraciones en los parámetros del LCR (glucosa, proteínas y células) y con hallazgos microbiológicos en el cultivo de LCR. Variable cualitativa dicotómica.
- **Muerte** – Extinción del proceso homeostático de un ser vivo y por ende concluye con el fin de la vida. Variable cualitativa dicotómica.

Variables Independientes

- **Edad** - Tiempo de existencia desde el nacimiento. Se mide en años. Variable cuantitativa discreta.
- **Sexo** - Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos. Variable cualitativa dicotómica
- **Diagnóstico principal** – Conjunto de signos y síntomas que caracterizan una enfermedad. Diagnóstico de ingreso al hospital. Variable cualitativa nominal.
- **Motivo de colocación de Ventriculostomía (tumor, HSA, disfunción DVP)** – Causa por la que al paciente se le colocó un catéter ventricular de drenaje externo. Variable cualitativa nominal.
- **Comorbilidades** – La presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario. Variable cualitativa nominal.
- **Uso previo de antibióticos** – Uso de otros antibióticos previo al desarrollo de la ependimitis asociada a ventriculostomía. Uso para otro tipo de infección adquirida previo al desenlace. Variable cualitativa dicotómica.

- **Tiempo de ventriculostomía hasta la infección** – Tiempo que transcurre desde la inserción del catéter de ventriculostomía al desarrollo de la endodermitis. Se mide en días. Variable cuantitativa discreta.
- **Número de catéteres colocados** – Cantidad de catéteres de ventriculostomía colocados desde antes del desarrollo de la endodermitis hasta la curación o muerte. Variable cuantitativa discreta.
- **Cultivo positivo de LCR** – Microorganismos aislados en el cultivo de LCR. Variable cualitativa nominal.
- **Alteraciones en el LCR** – Cambios en los parámetros de glucosa, proteínas o celularidad en el LCR compatibles con endodermitis. Variable cualitativa dicotómica.
- **Antibióticos utilizados** – Esquema de antibióticos utilizados como terapia en pacientes que desarrollen endodermitis. Variable cualitativa nominal.
- **Estancia hospitalaria** – Días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta su egreso. Variable cuantitativa discreta.
- **Otras infecciones adquiridas** – Otros padecimientos infecciosos adquiridos durante su estancia hospitalaria. Ya sea previo al diagnóstico de la endodermitis, durante o posterior. Variable cualitativa nominal.

Análisis Estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se utilizó media y desviación estándar para las variables que tienen distribución normal y para las variables con libre distribución se utilizó mediana y percentiles o máximos y mínimos.

Para la comparación entre dos grupos no relacionados se utilizó T de Student para variables cuantitativas con distribución normal y U de Mann-Whitney para las que tengan distribución libre.

Para las variables cualitativas dicotómicas se utilizó la prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para identificar los predictores de ependimitis se realizó un análisis multivariado en una regresión logística.

Se analizó con el programa estadístico SPSS versión 20.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 apartado II, este trabajo de investigación se considera sin riesgo, ya que es retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en este estudio. El protocolo fue presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas emanadas de la declaración de Helsinki de 1964, adaptada a su última enmienda en 2004, las cuales establecen la normatividad científica, técnica y administrativa para la investigación en salud.

Los datos que se recopilaron del expediente clínico sólo serán conocidos por el investigador principal y se guardó la confidencialidad de los datos que puedan identificar al paciente. La base de datos que se generó no lleva ningún dato que pueda afectar la confidencialidad de cada paciente que se enrole en el estudio.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes disponibles del periodo de 2014 a 2017 y se incluyeron para el análisis 93 catéteres de ventriculostomía externa correspondientes 82 pacientes, se excluyeron 3 casos, 1 por meningitis y 2 por haber sido colocados en unidad hospitalaria diferente y se encontró una incidencia de 26 %. (Figura 1.)

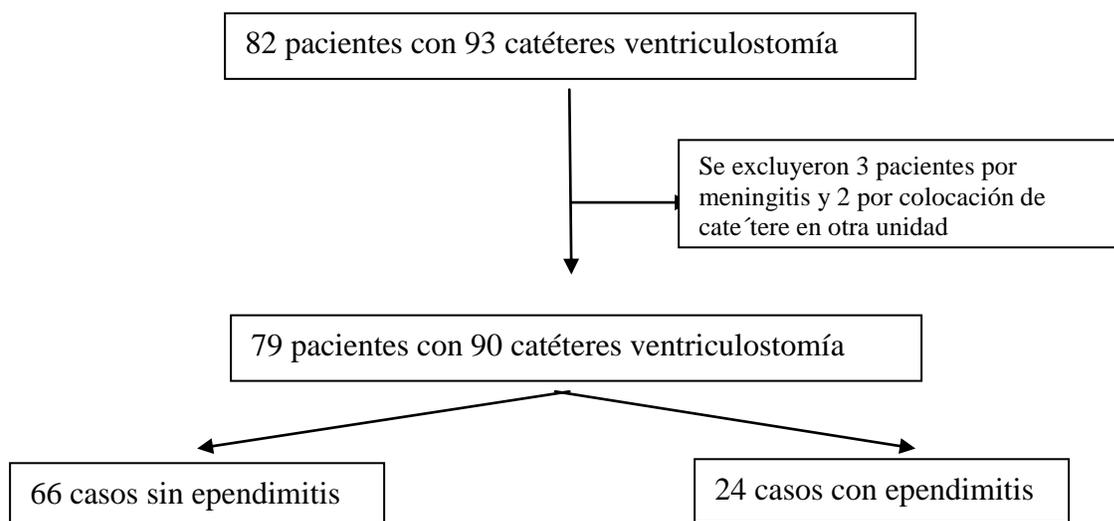


Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes al estudio

De las características generales de la población 47 (52.2%) fueron mujeres y 43 hombres (47.8%), edad media fue de 52 (18-91) años, el motivo más frecuente de colocación de ventriculostomía fue hemorragia (54.4%), seguida de disfunción de DVP con un 20%, la comorbilidad más frecuente fue Hipertensión arterial sistémica (35.6%) seguida de la coexistencia con Diabetes mellitus (10%).

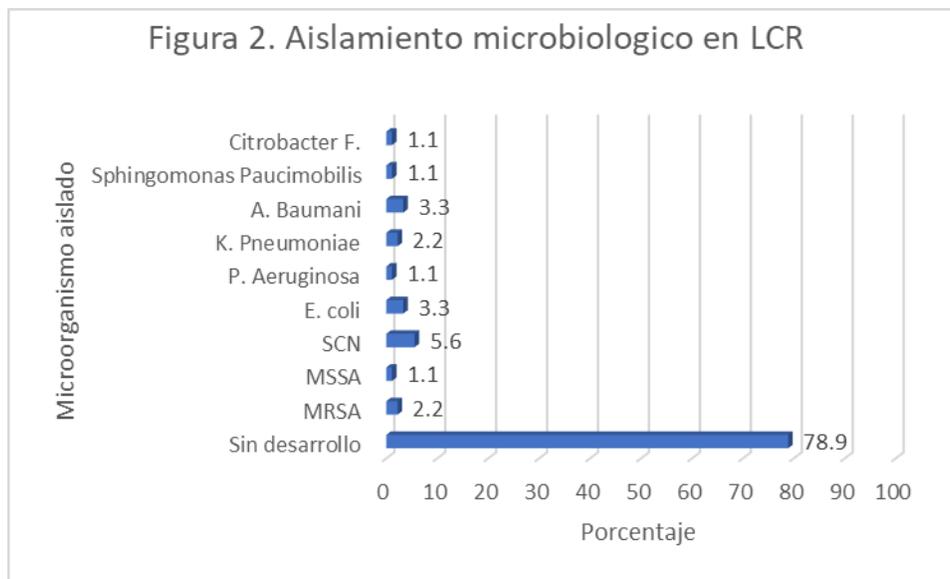
El sitio de inserción de catéter más frecuente fue pre coronal derecho en el 48.9% de los casos, la mediana de estancia hospitalaria fue de 26 días y días con catéter de ventriculostomía fue de 9.5 días.

El 58.3% de los pacientes con endodermatitis durante su hospitalización cursó con un proceso infeccioso diferente y el sitio más frecuente fue pulmonar en el 41% de los casos.

Tabla 3. Características generales de la población y análisis bivariado.					
Variable	Sin endodermatitis n=66	Con endodermatitis n=24	OR	IC 95%	p
Edad	56 (18-91)	57 (23-80)			0.47
Genero (%)			0.88	0.3-2.2	0.79
- Masculino	31 (47)	12 (50%)			
- Femenino	35 (53)	12 (50%)			
Comorbilidades (%)					0.58
- Ninguna	17 (26)	1(4)			
- DM	2 (3)	1(4)			
- HAS	24 (36)	8 (33)			
- Neoplasia	4 (6)	5 (21)			
- Cirugía de SNC	2 (3)	3 (13)			
- DM+HAS	11(17)	2 (8)			
- Quiste sub.	1 (1.5)	1(4)			
- Hidrocefalia congénita	0 (0)	1(4)			
- otro	5 (7.6)	2(8)			
Motivo de colocación (%)					0.32
- Hemorragia	36(54)	12(50)			
- Neoplasia	13(20)	3(12.5)			
- Disfunción de DVP	12(18)	6(25)			
- Aneurisma					
- Absceso paraventricular	4(6)	1(2.1)			
	2(3)	1(2.1)			
Sitio de inserción (%)					0.74
- PCD	45(68)	16(66.7)			
- PCI	18(27)	8(33)			
- Otra	3(4.5)	0			
Médico que colocó (%)					0.75
- MB	16(24)	4(17)			
- R2	6(9.1)	1(4)			
- R3	25(38)	10(42)			
- R4	7(11)	5(21)			
- R5	3(4.5)	2(8)			
- R6	8(12.1)	2(8)			
Infecciones agregadas (%)			1.4	0.57-3.82	0.48
- No	34(51.5)	10(41.7)			
- Si	32(48.5)	14(58.3)			
Ventriculostomía previas (%)					0.55
- No					
- Una	49(74)	16(67)			
- Dos	8(12)	5(21)			
- Tres	7(11)	2(8)			
	2(3)	1(4.2)			

Días de ventriculostomía	8.8±0.8	14.7±1.5			0.001
Estancia hospitalaria	26±2.8	42±4.4			0.004
<i>DM=Diabetes mellitus, HAS=hipertensión arterial sistémica, SNC=sistema nervioso central, PCD= precoronar derecha, PCI= precoronar izquierda, DVP= derivación ventrículo peritoneal.</i>					

De los 24 casos que presentaron endodimitis, la media de tiempo para el diagnóstico fue de 3.2 días; en 29.2% de los pacientes no se logró aislamiento microbiológico y de los sí aislados se encontró igual frecuencia en *Staphylococcus coagulasa negativo*, *E. Coli* y *Acinetobacter Baumannii* con 12.5%.



SNC: Staphylococcus coagulasa negativo, MSSA: Staphylococcus aureus sensible a metilina, MRSA: Staphylococcus aureus resistente a metilina.

En cuanto a las alteraciones en líquido cefalorraquídeo observadas en los pacientes con endodimitis el 75% presentaron hiperproteinorraquia e hipoglucemia, y el 87.5% presentaron pleocitosis. El esquema antibiótico más usado fue vancomicina (25%), seguido de su combinación con Meropenem 16.75 %. (Tabla 4)

Tabla. 4 Características de los pacientes con endodimitis.	
Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (%)	
- <i>Hiperproteíorraquia</i>	18(75)
- <i>Hipogluorraquia</i>	18(75)
- <i>Pleocitosis</i>	21(87.5)
Antibióticos utilizados (%)	
- <i>Vancomicina</i>	6(25)
- <i>Meropenem</i>	5(21)
- <i>Piperacilina/Tazobactam</i>	2(8)
- <i>Ceftazidima/Vancomicina</i>	2(8)
- <i>Vancomicina/Meropenem</i>	5(21)
- <i>Piperacilina/Vancomicina</i>	3(12.5)

Al realizar el análisis bivariado se encontró diferencia significativa entre los pacientes que presentaron endodimitis contra los que no, con respecto a las variables: días de estancia hospitalaria, días con ventriculostomía, y comorbilidades con una $p \leq 0.05$, no así para las variables edad, sexo, motivo de colocación, infecciones agregadas número de catéteres previos y médico que colocó el catéter. (Tabla 3)

No se reportó ninguna defunción asociada al desarrollo de endodimitis.

Se realizó análisis multivariado y se incluyeron las variables de las que se encontró asociación en análisis previo además de: número de catéteres previos, motivo de colocación y médico que colocó por relevancia clínica de éstas últimas.

Se observó que los días de duración de catéter de ventriculostomía aumenta el riesgo de desarrollo de ventriculostomía 1.12 veces con $p= 0.03$ (IC 95% 1.026-1.21).

Los días de estancia intrahospitalaria representan un aumento del riesgo 1.01 veces sin embargo no significativa ($p=0.2$, IC 0.9-1.04) y mismo caso para la presencia de cirugía de SNC como comorbilidad.

No se observó dependencia del desenlace con respecto a número de ventriculostomía previas, motivo de colocación, comorbilidades, médico que colocó.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron los factores de riesgo asociados al desarrollo de endoventriculitis en pacientes con catéter de ventriculostomía externa y las características de los pacientes que la desarrollan.

En nuestro estudio se encontró una incidencia de 26% de endoventriculitis, superior a lo reportado en la literatura que oscila entre 7 a 12 %.

En nuestro estudio se encontró como único factor de riesgo (con diferencia estadísticamente significativa) para endoventriculitis la duración del catéter de ventriculostomía, hallazgo que concuerda con otros estudios de esta índole. Sin embargo, no resultó asociación significativa con factores conocidos como número de catéteres previos, motivo de colocación (especialmente hemorragia subaracnoidea e intraventricular, así como trauma craneoencefálico) y técnica de inserción.

Esto pudiera deberse a la poca cantidad de casos con antecedente de catéteres previos, así como falta de registro en expediente de los eventos de manipulación de los catéteres; también que por tratarse de una unidad que no cuenta con pacientes de trauma se cuenta con un sesgo de población, que infraestima este factor de riesgo.

En el análisis bivariado se observó asociación entre comorbilidades y días de estancia hospitalaria, que no se confirmó en el multivariado para nuestra población, sin embargo, nos resulta clínicamente importante ya que son factores que en otros estudios han sido significativas; Woo et.al. evaluó la relación de endoventriculitis con un índice de comorbilidad de Charlson encontrando asociación significativa.

La estancia intrahospitalaria prolongada también es un factor de riesgo ya documentado en estudios previos como factor de riesgo, que en nuestro estudio es coincidente, más no así cuando se ajustó a otras variables.

En cuanto a los casos de epndimitis identificados, en tiempo transcurrido para el diagnóstico fue de 3 días, y los hallazgos en LCR más frecuentes fue pleocitosis en el 87% de los casos. Es de notar que se obtuvo aislamiento microbiológico sólo en el 11% de los casos, por lo que el diagnóstico se basó principalmente en las alteraciones de LCR y clínicas. Existe poco acuerdo en las revisiones y ensayos sobre el tema como respecto a la definición de infección relacionada a catéteres de ventriculostomía, existen diferentes criterios como los de Gozal, Lyke y Lozier (en nuestro estudio se utilizaron los de éste último), las diferencias en la incidencia podrían deberse en parte a la falta de consenso para el diagnóstico, por lo que sería pertinente un mayor número de estudios donde se pudieran obtener información sobre su sensibilidad y especificidad.

Con respecto a los estudios reportados donde la biota patógena predominante en la epndimitis es de Gram positivos llamase SCN, MSSA o MRSA, en nuestro estudio se encontró una frecuencia mayor a la reportada de Gram negativos como E. Coli y Acinetobacter B. con una frecuencia equiparable a los Gram positivos. Esto quizá obedezca a factores de técnica quirúrgica y médico que realiza el procedimiento, sin embargo, no hubo relación significativa para nuestra población; en estudios como Mounier et. Al (2015) se evaluaron otros factores como el antiséptico utilizado, el material del catéter, antibióticos profilácticos sin obtener resultado asociación clara de estos elementos con el desarrollo de infección; es a un campo de observación que resultaría pertinente para futuros estudios.

El uso de antibióticos profilácticos hasta ahora no han demostrado que disminuya la incidencia de epndimitis; en nuestro estudio no se evaluó el uso de profilaxis sin embargo el uso de antibióticos por una razón diferente a epndimitis fue alta, en el análisis bivariado no se observó diferencia significativa entre los dos grupos con respecto al uso de antibióticos, y que pudo contribuir a la

baja tasa de aislamiento microbiológico y no repercutir, precisamente, en la incidencia del desenlace que como ya se mencionó fue alta.

El esquema antibiótico más utilizado fue vancomicina seguido de Meropenem, así como la combinación de ambos; hasta ahora con las recomendaciones internacionales en otros estudios. No se encontraron casos de administración de antibióticos intratecales como parte del tratamiento para epndimitis.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró como factor de riesgo significativo para el desarrollo de epndimitis el tiempo de duración con el catéter de ventriculostomía; otros factores identificados fueron el tiempo de estancia hospitalaria y comorbilidades sin obtener diferencia estadísticamente significativa para esta población.

El agente microbiológico más frecuente fueron *Staphylococcus coagulasa negativo*, sin embargo, con alta incidencia de agentes Gram negativos; el hallazgo más frecuente en LCR fue pleocitosis. El esquema antimicrobiano más utilizado fue vancomicina. No se reportaron muertes atribuidas a epndimitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury: a preliminary report. *J Neurosurg* 1965; 22:581–90.
2. Arabi Y, Memish ZA, Balkh HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, Almuneef MA (2005) Ventriculostomy associated infections: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 33:137–143.
3. Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens HG, Brawanski A (1992) Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus – evaluation of risk factors. *Neurosurgery* 31:898–903.
4. Dettenkofer M, Ebner W, Els T, Babikir R, Lucking C, Pelz K, Ruden H, Daschner (2001) Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. *J Neurol* 248:959–964.
5. Hoefnagel D, Dammers R, Laak-Poort MP, Avezaat CJ (2008) Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)* 150:209–214.
6. Schade RP, Schinkel J, Visser LG, van Dijk JM, Voormolen JH, Kuijper EJ (2005) Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg* 102:229–234.
7. Wyler AR, Kelly WA (1972) Use of antibiotics with external ventriculostomies. *J Neurosurg* 37:185–187.
8. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr (2002) Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 51:170–181.
9. Furno F, Morley KS, Wong B, Sharp BL, Arnold PL, Howdle SM, Bayston R, Brown PD, Winship PD, Reid HJ (2004) Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection? *J Antimicrob Chemother* 54:1019–1024.
10. Lackner P, Beer R, Broessner G, Helbok R, Galiano K, Pleifer C, Pfausler B, Brenneis C, Huck C, Engelhardt K, Obwegeser AA, Schmutzhard E (2008) Efficacy of silver

- nanoparticles-impregnated external ventricular drain catheters in patients with acute occlusive hydrocephalus. *Neurocrit Care* 8:360–365.
11. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM (2001) Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 33:2028–2033.
 12. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, Narayan RK (1984) Ventriculostomyrelated infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 310:553–559.
 13. Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidson R, Kellogg P, Stone B (1986) Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med* 80:369–376.
 14. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG (2004) Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 164:637–644.
 15. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118:146–155.
 16. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122:262–268.
 17. Lu CH, Huang CR, Chang WN, Chang CJ, Cheng BC, Lee PY, Lin MW, Chang HW (2002) Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* 104:352–358.
 18. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, Geskus RB, Visser LG, van Dijk JM, Voormolen JH, Van Pelt H, Kuijper EJ (2006) Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg* 104:101–108.

19. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E (2004) Cell index – a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage?. *Acta Neurochir (Wien)* 146:477–481.
20. Ziai WC, Lewin JJ, III (2006) Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin* 22:661–694.
21. Preston SL, Briceland LL (1993) Intrathecal administration of amikacin for treatment of meningitis secondary to cephalosporin-resistant *Escherichia coli*. *Ann Pharmacother* 27:870–873.
22. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, Raad I (2004) Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25:646–649.
23. Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C. (1986) Ventriculostomy-related infections—an epidemiological study. *Acta Neurochir (Wien)* 83:20–3.
24. Buckwold FJ, Hand R, Hansebout RR. (1977) Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 46:494–500.
25. Federico G, Tumbarello M, Spanu T et al. (2001) Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* ; 33:533–537.
26. Smith RW, Alksne JF. (1976). Infections complicating the use of external ventriculostomy. *J Neurosurg.* May;44(5):567-70.
27. Nayaran Rk, Kishore Pr, Becker DP, et.al. (1982) Intracranial pressure: to monitor or not? A review of our experience with severe head injury. *J. Neurosurg* 56:650-9.
28. Mayhall CG. Et. Al (1984) Ventriculostomy related infections: a prospective epidemiologic study. *N. England L Med.* 30:553-9.
29. Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C. (1986) Ventriculostomy-related infections-an epidemiological study. *Acta Neurochir (Wien)* 83:20-3.

30. Aucon Pj, et.al. (1986) Intracranial pressure monitors: epidemiologic study of risk factor and infeccions. *Am J Med* 80:369-76.
31. Bogdahn U, et. al. (1992) Continuos-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus-evaluación of risk factor. *Neurosurgery* 31:898-903.
32. Winfeld JA, Rosenthal P, Kanter RK, Casella G. (1993) Duration of intracranial pressure monitoring does not predict daily risk of infecctious complications. *Neurosurgery* 33: 424-30.
33. Bader MK, Littlejohns L, Palmer S, (1995) Ventriculostomy and intracranial pressure monitoring: in s earch of a 05 infection rate. *Heart Lung* 24:166-72.
34. Holloway KI. Barnes T, Choi S, et,al, (1996) Ventriculotomy infections: the effect of monitoring duration and catheter Exchange in 584 patiens. *J Neurosurg* 85:419-24.
35. Buckwold FJ, Hand R, Hansebout RR (1977) Hospital adquirided bacterial meningitis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 46:494-500.
36. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et. al.(1995) Interpreting chromosomal DNA restricción patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol* 33:2233-9.
37. Goering RV.(1993) Molecular epidemiology of nosocomial infection: analysis of chromosomal restriction fragment patterns by pulsedfield gel electrophoresis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14:595-600.
38. 43. The Brain Trauma Foundation. (2000) The American Asociation of Neurlogical Surgeon. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Recomendations for intracranial pressure monitoring technology. *J Neurotrauma* 17:497-506.
39. 44. Roitberg BZ, Khan N, Alph MS, et.al. (2001) Bedside external ventricular drain placement for the treatment of acute hydrocephalus. *Br. J Neurosurg* 15:324-7.
40. 48. Arabi Y, Memish ZA, Et.al. (2005) Vnetriculostomy associated infections: incidence and risk. *Am J Infect Control* 33:137-143.
41. 50. Beer R, Engelhardt KW et.al. (2007). Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neuro intensive care pacientes with staphylococcal

ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 51:379-382.

42. Woo, Peter Y.M. et. al. (2017), Moving the goalposts: A comparison of different definitions for primary external ventricular drain infection and its risk factors: A multi-center study of 2575 patients. *Journal of Clinical Neuroscience* xxx: xxx–xxx.
43. Mounier R, et. al. (2015). Clinical, biological, and microbiological pattern associated with ventriculostomy-related infection: a retrospective longitudinal study. *Acta Neurochir* 15:2574-6.

