



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TERAPIA ESTÁNDAR VERSUS TERAPIA
INTRATECAL EN EL MANEJO DE LAS
INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL EN PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS
EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL Y EL
HOSPITAL GENERAL 450 DE DURANGO, DGO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (NEUROCIURGÍA)**

P R E S E N T A

DR. URIEL RAEL MORENO ARAUJO



DIRECTOR DE TESIS

DR. Eduardo Díaz Juárez

Durango, Dgo.

2019



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.

Contenido	Pagina
Resumen	2
Antecedentes	3
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
Justificación	11
Metodología	12
Resultados	15
Análisis de resultados	29
Conclusiones	30
Referencias	31

Resumen

Introducción: Las infecciones del sistema nervioso central (SNC), son una importante causa de morbimortalidad en la práctica neuroquirúrgica, a su vez el tratamiento de las mismas es difícil dada la existencia de la barrera hematoencefálica, la cual impide en muchas ocasiones la correcta concentración del fármaco dentro de líquido cefalorraquídeo. Pocos antibióticos han demostrado poder atravesar la barrera hematoencefálica en proporciones adecuadas, requiriendo dosis mayores de fármaco para poder realizar un correcto tratamiento de las mismas. La terapia intratecal, se refiere al uso de antibióticos directamente al líquido cefalorraquídeo, pudiendo disminuir la cantidad de medicamento necesario para realizar un adecuado tratamiento, sin embargo, esta vía tiene sus riesgos al requerir manipulación quirúrgica, así como el correcto cálculo de dosis intratecales y las posibles complicaciones.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional de pacientes del servicio de neurocirugía del Hospital General 450 y del Hospital Materno Infantil de Durango, con infecciones del SNC, durante el periodo de 2017-2018

Resultados: En el presente estudio se evaluaron 35 pacientes, 22 del Hospital General 450 y 13 del Hospital Materno Infantil, tratados con terapia intravenosa estándar y terapia intratecal.

Conclusiones: La terapia intratecal es un modo de tratamiento adecuado para neuroinfección en pacientes pediátricos menores de dos años, en los cuales hay facilidad de realizar punciones transfontanelares, con una reducción significativa en días de internamiento y complicaciones. En el caso de los adultos es una opción a tomar en cuenta en pacientes a los cuales se les coloque ventriculostomía, teniendo los únicos casos de sobrevida con agentes multirresistentes a los pacientes tratados con terapia intratecal.

Antecedentes

Los antimicrobianos administrados por vía intratecal son necesarios en algunas infecciones del sistema nervioso central (SNC) para proveer, en un medio carente de mecanismos fagocíticos, concentraciones bactericidas de compuestos que tienen una baja penetración por la barrera hematoencefálica. La administración intratecal considera la administración intralumbar o intraventricular de medicamentos y no reemplaza la terapia sistémica para controlar la infección fuera del SNC. Los compuestos intratecales más utilizados corresponden a aminoglucósidos y vancomicina debido a la existencia y emergencia de infecciones asociadas a bacilos Gram negativos o cocáceas Gram positivas resistentes.

Estos procesos incluyen meningitis o ventriculitis, en general de carácter nosocomial y asociadas a procedimientos neuroquirúrgicos y/o derivaciones ventriculares externas o internas. Las intervenciones quirúrgicas para efectuar un drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con hidrocefalia hipertensiva se han expandido progresivamente en el país y las complicaciones infecciosas agregan una morbilidad o mortalidad considerable, de allí la relevancia de conocer esta forma terapéutica.

Aspectos diagnósticos de las ventriculitis

El diagnóstico de ventriculitis asociada a un drenaje ventricular no ha sido estandarizado. El espectro de alternativas incluye un cultivo del LCR, más de un cultivo positivo o la asociación de cultivos positivos con pleocitosis e hipogluorraquia (o aumento de proteínas). Algunos autores refieren además la existencia de fiebre a cambios en el estado mental y otros consideran la pleocitosis y la hipogluorraquia en ausencia de cultivos positivos. *Lozier et al*, proponen discriminar entre sospecha de infección, infección asociada a un drenaje ventricular o ventriculostomía y ventriculitis propiamente como tal.

La simple alteración de los niveles de glucosa, proteínas o un aumento en la celularidad del LCR, no es evidencia suficiente para asegurar la existencia de infección. La sospecha se establece cuando estos cambios son progresivos y los cultivos son negativos. La infección asociada a drenaje requiere que estos cambios progresivos se asocien a un resultado microbiológico positivo, pero sin evidencias de síntomas neurológicos atribuibles. Finalmente, el diagnóstico de ventriculitis se establece ante la presencia de síntomas neurológicos, fiebre, y cambios citoquímicos en el LCR, aun cuando no exista confirmación microbiológica.

También se ha propuesto utilizar determinaciones de lisozima ($> 2,5$ mg/mL) y lactato ($> 2,1$ mmol/L) en el LCR para detectar casos de ventriculitis. No se puede establecer un valor absoluto de parámetros citoquímicos para indicar o sospechar infección, ya que algunas patologías provocan cambios evolutivos en las características del LCR. Por ejemplo, la hemorragia subaracnoidea se acompaña de hipogluorraquia progresiva y un cultivo aislado puede indicar sólo contaminación. Tampoco se ha demostrado que el cultivo o estudio citoquímico rutinario del LCR a través del drenaje, permita identificar los casos de infección

en forma más precoz que lo permitido por las manifestaciones clínicas y por ello no se recomienda su uso.

Agentes microbianos asociados a ventriculitis.

Diferentes autores señalan a las cocáceas Gram positivas como los agentes más frecuentes de infección asociada al drenaje ventricular. El más importante de ellos corresponde a *Staphylococcus epidermidis*, secundado por *Staphylococcus aureus*. Los bacilos Gram negativos entéricos (por ejemplo: *Escherichia coli*, *Serratia sp* o *Enterobacter sp*) o no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) son etiologías de importancia progresiva que han complicado las posibilidades terapéuticas por su estrecha asociación con multiresistencia. Los reportes sobre la presencia de diferentes especies de *Candida* en el LCR son infrecuentes e incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis* y otras. Su relevancia clínica no es discutida cuando aparecen varios cultivos positivos para levaduras; sin embargo, un cultivo aislado probablemente sólo refleja una colonización y no una infección. Estos casos se asocian a valores de glucorraquia y celularidad normales en el LCR y ambas condiciones se pueden discriminar mediante una punción lumbar, ya que, en casos de colonización, los cultivos del LCR obtenidos por vía lumbar son negativos.

Penetración de antibióticos al LCR.

El volumen de LCR alcanza aproximadamente a 130 ml en pacientes adultos y se recambia 4 a 5 veces cada día. La penetración de los antimicrobianos administrados por vía sistémica depende fundamentalmente de su lipofilia o hidrofilia. Otros factores contribuyentes incluyen la magnitud de la inflamación meníngea, sistemas de transporte activo hacia el LCR, la unión a proteínas plasmáticas o el efecto de los corticoesteroides. Compuestos lipofílicos como quinolonas y rifampicina penetran fácilmente al LCR, en forma independiente al grado de inflamación meníngea. En contraste, la penetración de β -lactámicos y vancomicina depende de la existencia de una barrera hematoencefálica inflamada. Los antimicrobianos no son metabolizados en el SNC y la concentración de los compuestos administrados por vía sistémica depende de su penetración y eliminación. Las concentraciones máximas no son alcanzadas al mismo tiempo que las logradas en el plasma, aunque la vida media de estos compuestos (ya sea si son aplicados vía sistémica o intraventricular) es, en general, superior a la observada en el plasma y ello permite intervalos de administración más prolongados. Se ha descrito un sistema de transporte activo para penicilina y ceftriaxona, de baja capacidad, que explica la obtención de concentraciones máximas en el LCR más rápido que lo permitiría su hidrofilia.

A pesar de la entrada limitada de los β -lactámicos al LCR, la alta susceptibilidad de los patógenos comunitarios clásicos de meningitis bacteriana aguda (MBA), asegura que se sobrepase varias veces la CIM descrita para estos agentes. Por ejemplo, para *Haemophilus influenzae* el rango de concentración descrito en LCR para ceftriaxona es de 2,1 a 7,2 $\mu\text{g/mL}$,

varias veces superior a los valores descritos de CIM90 para este fármaco (0,01 µg/mL). De la misma manera, el rango de concentraciones obtenidas con penicilina en el LCR es de 0,8 a 9,6 µg/mL, también superior al valor de CIM90 para cepas de *Streptococcus pneumoniae* susceptibles a este compuesto (0,03 µg/mL). El fenómeno es similar con *Neisseria meningitidis*, universalmente susceptible a penicilina. Concentraciones activas o útiles de antimicrobianos también se pueden lograr con terapia sistémica para algunos bacilos Gram negativos entéricos no resistentes tales como *E. coli*, con un valor de CIM90 0,25 µg/mL para cefotaxima o ceftriaxona.

Tratamiento de agentes resistentes por vía sistémica para bacilos Gram negativos y cócáceas Gram positivas.

La disponibilidad de quinolonas, cefalosporinas de cuarta generación (cefepime), carbapenémicos (meropenem), y combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de β-lactamasas (sulbactam/ ampicilina), han permitido en algunos casos el tratamiento de infecciones del SNC por bacilos Gram negativos multiresistentes. Estos compuestos logran concentraciones apropiadas en el LCR para agentes comunitarios de MBA y han sido utilizados en ensayos comparativos con resultados similares a los obtenidos con cefalosporinas de tercera generación o con otros esquemas disponibles. Estudios randomizados con meropenem en altas dosis (40 mg/kg dosis equivalentes a 2 g cada 8 h en adultos) han logrado concentraciones en el LCR entre 0,3 y 6,5 µg/mL, superiores a las concentraciones obtenidas con dosis inferiores (0,1 a 2,8 µg/mL con dosis de 20 mg/kg dosis). En adultos sin meninges inflamadas, las concentraciones máximas de meropenem en el LCR han sido menores (~0,6 µg/mL); sin embargo, las concentraciones obtenidas en el LCR con altas dosis de meropenem (con o sin meninges inflamadas), permiten asegurar la inhibición de las enterobacterias que se manifiestan susceptibles en el antibiograma para este compuesto. No obstante, estas concentraciones pueden ser marginales o claramente insuficientes para superar las CIM90 de meropenem contra *P. aeruginosa* (CIM90 ~ 3 µg/mL) o *A. baumannii* (4 a 6,4 µg/mL), también involucrados como posibles agentes de ventriculitis.

Meropenem ha sido utilizado exitosamente en pacientes con ventriculitis por *P. aeruginosa*, pero con selección de cepas resistentes in vivo en el manejo de pacientes con ventriculitis por *A. baumannii*. A pesar de que imipenem comparte las bondades antibacterianas asociadas a meropenem, no se considera una alternativa terapéutica en el tratamiento de las infecciones del SNC por su asociación ocasional con cuadros convulsivos en pacientes adultos con factores predisponentes que reciben altas dosis o en pacientes pediátricos previamente sanos.

Cefepime también ha sido asociado a neurotoxicidad con convulsiones y coma en pacientes que desarrollan insuficiencia renal sin ajuste de dosis. Este último compuesto, también puede ser considerado como una alternativa en el tratamiento de infecciones del SNC por especies bacterianas multiresistentes; posee una penetración al LCR semejante a las cefalosporinas de tercera generación y las concentraciones obtenidas en equilibrio antes de la siguiente dosis (> 1 µg/mL) superan los valores de CIM90 de algunos agentes nosocomiales tales como *E.*

coli (CIM90 0,06 µg/mL), Citrobacter freundii (CIM90 0,5 µg/mL) o Enterobacter sp. (CIM90 1 µg/mL). Sin embargo, estos valores resultan insuficientes para Klebsiella pneumoniae (CIM90 2 µg/mL) o P. aeruginosa (CIM90 32 µg/mL). Este compuesto ha sido utilizado exitosamente en algunos casos de infecciones por bacilos Gram negativos en altas dosis (2 g cada 8 h e.v.). Ampicilina/sulbactam también ha sido utilizado en el tratamiento por vía sistémica de meningitis por A. baumannii multiresistentes o por agentes comunitarios.

La penetración de sulbactam al LCR es adecuada cuando éste es aplicado por vía endovenosa y menor cuando es aplicado por vía intramuscular o cuando no hay inflamación meníngea. Las concentraciones de sulbactam/ampicilina deben sobrepasar los 4 y 8 µg/ml, respectivamente en el LCR, ya que limitada. Dosis de quinupristin/dalfopristin de 1 a 5 mg al día por vía intratecal han sido utilizadas con éxito ocasional aunadas a otras terapias en pacientes con meningitis causada por E. faecium resistente a vancomicina. Los mínimos de la terapia sistémica con antimicrobianos están determinados por la existencia de neuroinfecciones provocadas por bacilos Gram negativos o por cocáceas Gram positivas resistentes a las alternativas por vía sistémica y por la baja penetración de los antimicrobianos aún activos para estos agentes; en estas circunstancias, sólo la administración intratecal asegura concentraciones terapéuticas adecuadas. La emergencia de infecciones nosocomiales del SNC por bacilos Gram negativos entéricos o no fermentadores e integrantes del género Staphylococcus resistentes, ha hecho relevante el conocimiento y manejo de la administración intratecal de antimicrobianos. Los compuestos propios de este escenario corresponden a gentamicina, amikacina y vancomicina.

La resistencia de los bacilos Gram negativos a cloranfenicol o ampicilina, compuestos que tienen una buena penetración, impide su uso actualmente. Los principios terapéuticos de las infecciones del SNC señalan que la eficacia está relacionada con la obtención de concentraciones bactericidas apropiadas en el sitio de infección, ya que la inhibición bacteriana es insuficiente en un ambiente con mecanismos fagocíticos ausentes o a lo más, presentes en forma transitoria. Sin embargo, el efecto bactericida de un antimicrobiano no se logra de la misma forma para todos los antimicrobianos. Dos grandes modelos de acción han emergido sobre el efecto bactericida y la eficacia terapéutica; uno de ellos, propio de los β-lactámicos, relaciona el efecto bactericida al tiempo en que la concentración del compuesto está sobre la CIM entre 2 dosis ($T > CIM$). *CIM de la bacteria es la concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano.* Para un efecto apropiado y dependiendo del agente y antimicrobiano específico, estos fármacos deben estar sobre la CIM al menos 40 a 60% del intervalo de tiempo entre 2 dosis. Los carbapenémicos requieren menos tiempo sobre la CIM que las penicilinas ($T > CIM \sim 40\%$ para estos últimos) y éstas a su vez menos tiempo que las cefalosporinas ($T > CIM \sim 50\%$) para asegurar un efecto bactericida y una eficacia terapéutica. El otro modelo, denominado concentración dependiente, indica que el efecto bactericida está determinado por la cantidad de veces que la concentración máxima o pico del antimicrobiano sobrepasa la CIM ($C \text{ pico}/CIM$). Este patrón es propio de los aminoglucósidos y de las fluoroquinolonas; no obstante, las fluoroquinolonas evidencian un comportamiento mixto en las infecciones del SNC con un patrón tiempo-dependiente y también concentración-dependiente.

Vancomicina no tiene un efecto bactericida concentración-dependiente, se comporta bajo un modelo tiempo-dependiente y el mejor predictor de su eficacia terapéutica es el tiempo en que el área bajo la curva se encuentra sobre la CIM ($AUC > CIM$). El efecto bactericida de los aminoglucósidos es dependiente de la concentración del antimicrobiano y ella debe sobrepasar la CIM ~ 8 a 10 veces para asegurar un efecto bactericida adecuado. Este principio es fundamental para lograr la erradicación microbiológica y permitir la curación. El valor de CIM ante gentamicina para cepas susceptibles de bacilos Gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, es de $4 \leq \mu\text{g/mL}$ y para amikacina, de $16 \mu\text{g/mL}$. Las cepas susceptibles de estas especies tienen en general cifras de CIM muy inferiores a estos límites. La concentración de estos compuestos luego de la administración intratecal debe permitir alcanzar $\geq 8-10 \times [CIM]$ en el LCR ($\geq 32-40 \mu\text{g/mL}$ para gentamicina y $\geq 128-160 \mu\text{g/mL}$ para amikacina).

El efecto bactericida no es tiempo dependiente en los aminoglucósidos y sólo es necesario alcanzar transitoriamente estas concentraciones elevadas. La aplicación de una dosis ventricular de 10 mg de gentamicina ha permitido alcanzar concentraciones máximas de $80 \mu\text{g/mL}$ y dosis de 2,5 mg han estado asociadas a concentraciones máximas entre 10 a $130 \mu\text{g/mL}$. La dosis intraventricular recomendada de gentamicina es de 2 a 5 mg por día. En el caso de amikacina, la dosis intraventricular recomendada es de 30 mg al día o $0,3 \mu\text{g/mL}$ estimado de LCR. Estas dosis han permitido alcanzar concentraciones superiores a los $140 \mu\text{g/mL}$ en el LCR. En contraste, la terapia sistémica con estos compuestos no permite alcanzar concentraciones bactericidas en el LCR ($\leq 3 \mu\text{g/mL}$ para gentamicina o $\leq 6 \mu\text{g/mL}$ de amikacina). Diferentes series de casos han demostrado la eficacia terapéutica de gentamicina o amikacina intratecal para el tratamiento de infecciones por agentes susceptibles y la seguridad y baja toxicidad de este antimicrobiano. A pesar de que el único estudio randomizado disponible para este antimicrobiano (desarrollado con lactantes) no logró demostrar un efecto positivo para gentamicina, la literatura y evidencia respalda mayoritariamente su uso.

En cuanto a la vancomicina, las concentraciones en el LCR no superan en general, 5 a $6 \mu\text{g/mL}$, luego de la administración parenteral de este compuesto. En contraste, las concentraciones alcanzadas con una dosis intratecal de 20 mg llegan en promedio a los 200 a $300 \mu\text{g/mL}$ de LCR y niveles valle de $20 \mu\text{g/mL}$. Estas concentraciones son superiores a los valores de CIM descritos para cepas estafilocócicas resistentes a cloxacilina o metilicina. Para *S. aureus* resistentes a cloxacilina esta cifra es $1 \mu\text{g/mL}$ y para *Staphylococcus coagulans* negativa también resistentes, esta cifra es de $2 \mu\text{g/mL}$. Aproximadamente 20% de las cepas del género *Staphylococcus* son tolerantes a vancomicina, es decir presentan una gran diferencia entre la concentración bactericida mínima (CBM; hasta $16 \mu\text{g/mL}$) y la CIM. El efecto bactericida de vancomicina está asociado a la exposición mantenida del compuesto sobre las cepas susceptibles, y concentraciones antes de la siguiente dosis de 5 a $10 \mu\text{g/mL}$ implican que se ha logrado esta exposición y un valor adecuado de $AUC > CIM$. En este sentido, el efecto bactericida de vancomicina es tiempo dependiente y no se incrementa al aumentar las dosis y concentración máxima en forma local. El efecto bactericida de vancomicina no es modificado por la presencia de proteínas en el sitio de infección. Sin embargo, la presencia de biopolímeros (slime), como ocurre por ejemplo en la superficie de

un drenaje ventricular externo colonizado por *Staphylococcus coagulasa negativa*, incrementa la concentración bactericida mínima (CBM) en varias diluciones, aunque no modifica la CIM. En estas condiciones es fácil lograr una inhibición bacteriana pero no la esterilidad del LCR, a no ser que se remueva el cuerpo extraño. El efecto bactericida de vancomicina se obtiene lentamente y se requieren al menos 48 horas para lograr una reducción significativa de una población bacteriana determinada. En un paciente pediátrico con alergia a vancomicina se utilizó exitosamente teicoplanina sistémica e intratecal (10 mg) para el manejo de ventriculitis por *Staphylococcus coagulasa negativa*. Sin embargo, teicoplanina es menos activa que vancomicina contra aislamientos de *Staphylococcus coagulasa negativa* (CIM90 de 1 a 12 $\mu\text{g/mL}$ con teicoplanina versus valores de 1 a 4 $\mu\text{g/mL}$ para vancomicina). Lo opuesto ocurre con *S. aureus*. Es probable que en adultos se requieran dosis intraventriculares > a 10 mg (similares a vancomicina) en caso de plantearse su uso contra diferentes especies estafilocócicas, en parte por la menor actividad contra el grupo coagulasa negativa, porque teicoplanina tiene un menor efecto bactericida que vancomicina y porque su efecto disminuye en presencia de proteínas. Al igual que para los aminoglucósidos, diferentes series de casos demuestran la eficacia terapéutica del uso de vancomicina intratecal.

Cefalosporinas, anfotericina B y otros antimicrobianos. La aplicación de β -lactámicos intratecales ha sido relegada a un nivel histórico por la disponibilidad de compuestos similares con buena penetración al LCR (por ejemplo: cefotaxima, ceftriaxona o cefepime) y por la toxicidad asociada al uso intratecal de ellos. Las manifestaciones adversas del uso intratecal incluyen paraplejia, hemiplejia, radiculitis o convulsiones y han sido observadas ante penicilina, cefazolina y otros β -lactámicos. De igual forma, el uso intratecal de anfotericina B no es necesario en la mayor parte de las infecciones fúngicas debido a los resultados obtenidos con la terapia sistémica con este compuesto, a la disponibilidad de antimicóticos alternativos como fluconazol o voriconazol y a la descripción de efectos adversos mayores con el uso intratecal, tales como mielopatía, delirio, parkinsonismo, radiculitis y alteraciones visuales. En casos de mala respuesta al tratamiento sistémico se puede utilizar una dosis intratecal diaria de 0,1 a 0,5 mg por aproximadamente 10 días, en el caso de infecciones por *Candida sp* asociadas a un drenaje ventricular. Las fluoroquinolonas evidencian un comportamiento mixto del efecto bactericida en las infecciones del SNC por lo que se debe asegurar una dosis efectiva.

Variaciones en la concentración local de antimicrobianos en el LCR.

El LCR es un ultrafiltrado del plasma, producido en los plexos coroideos y que circula en un sentido céfalo-caudal. Esta dirección determina varios aspectos que modifican la concentración local de antimicrobianos, de acuerdo a su lugar de administración:

- La concentración de un antimicrobiano en los ventrículos cerebrales es mayor cuando el compuesto se administra directamente en ellos. En contraste, su concentración es

notoriamente menor cuando el compuesto se aplica por vía intralumbar. Por ejemplo, se ha señalado que la concentración promedio en ventrículos alcanza un rango de 0,0 a 2,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con la administración intralumbar versus cifras de 12 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con la administración intraventricular directa de gentamicina.

- La llegada de antimicrobianos hacia caudal está limitada desde el territorio ventricular en aquellos casos donde hay obstrucciones al flujo del LCR.
- La presencia de hidrocefalia aumenta el volumen de distribución y disminuye la concentración local del antimicrobiano. La magnitud de esta disminución no es importante siempre y cuando se utilicen dosis apropiadas.
- La existencia de limitaciones al flujo céfalocaudal del LCR prolonga la vida media de los compuestos administrados por vía intratecal en el compartimiento donde fueron administrados.
- La existencia de un drenaje ventricular externo facilita la eliminación de un antimicrobiano determinado, disminuyendo su vida media, por ello es importante la remoción del drenaje ventricular. La presencia de un drenaje ventricular externo o interno asociado especialmente a una infección por *S. epidermidis*, *Candida sp* o *Pseudomonas sp*, permite la formación de una biopelícula que aumenta notoriamente la CBM del microorganismo y limita la esterilización del LCR. En estas circunstancias, la remoción del catéter de drenaje asegura la curación de la infección. La tasa de curación puede superar el 90% cuando se considera el retiro del catéter de drenaje en el tratamiento versus cifras inferiores a 50% cuando éste permanece in situ⁵⁵. En el caso de infecciones por levaduras, la remoción del catéter o drenaje ventricular es fundamental para asegurar las posibilidades de una terapia eficaz.

El género *Candida*, también está asociado a la síntesis de una película de biopolímero que antagoniza el efecto fungistático o fungicida de diferentes compuestos. A pesar de que la terapia sistémica con anfotericina B está asociada a una baja penetración al LCR, los reportes indican que una remoción del catéter asociada a una terapia sistémica con este compuesto, ha permitido curar una fracción importante de los pacientes afectados. Toxicidad La información sobre la toxicidad de los aminoglucósidos intraventriculares es discordante. Los reportes derivados del estudio cooperativo sobre meningitis neonatal que señalaban una evolución adversa con mayor letalidad asociada a gentamicina intraventricular en comparación a gentamicina más ampicilina sistémica en el manejo de pacientes con meningitis neonatal, han sido criticados por la multiplicidad de sesgos en el diseño del trabajo en desmedro del grupo que recibió terapia intratecal.

En efecto, se critica que los pacientes con gentamicina intratecal iniciaron su tratamiento en forma más tardía, presentaron una mayor frecuencia de bacilos resistentes a gentamicina, alcanzaron a recibir un escaso número de dosis por diferencias en la severidad inicial del cuadro, se incluyeron muertes no relacionadas al uso de antimicrobianos en el grupo intratecal y se efectuaron más cambios de tratamiento no especificados en el grupo sin terapia intratecal. Por otra parte, la gentamicina era aplicada con punciones repetidas sobre los ventrículos, una forma de administración que aporta un riesgo intrínseco al procedimiento y

que no es utilizada actualmente por el riesgo de pencefalía. Esta información es diferente a la obtenida con numerosos otros estudios que señalan que los aminoglucósidos administrados por vía intratecal se asocian en general a escasos efectos adversos y que se consideran compuestos relativamente seguros. En particular no están asociados a nefrotoxicidad cuando son utilizados en forma intratecal aislada y los posibles efectos ototóxicos han sido inconstantes y sólo observados en algunos reportes. No obstante, la administración de gentamicina intralumbar ha provocado en ocasiones dolor radicular y aracnoiditis. De la misma manera, la experiencia señala que el uso de vancomicina es, en general, bastante seguro y sólo existe un reporte aislado de confusión mental transitoria.

Forma de administración y duración del tratamiento Los antimicrobianos intratecales deben ser administrados diluidos en solución salina al 9‰ estéril y sin preservantes. El volumen habitual a utilizar es de 2 ó 5 mL y se debe remover inicialmente un volumen similar antes de colocar la dosis, para evitar aumentos de la presión intracerebral. Para asegurar la entrada del antimicrobiano, la dosis administrada puede ser seguida de un volumen equivalente de solución salina (por ejemplo 2 ml de solución con antimicrobiano seguido de 2 ml de solución salina). Parte del volumen extraído puede ser enviado a cultivo y/o estudio citoquímico, teniendo cuidado de no enviar los primeros 2 ml de muestra que representan el espacio muerto del drenaje. Para asegurar la distribución adecuada del antimicrobiano en todo el LCR, se debe interrumpir el circuito por 1 a 3 horas aproximadamente. Los antimicrobianos intratecales han sido mayoritariamente usados hasta obtener una mejoría clínica y varios cultivos negativos de LCR, aunque la duración precisa del tratamiento no ha sido establecida.

El uso de antimicrobianos intratecales no es imperativo en todas las infecciones del SNC, incluso aquellas asociadas a agentes resistentes. Su uso está claramente indicado en aquellos casos con infección asociada a un drenaje o ventriculitis donde no existen alternativas sistémicas disponibles y donde a pesar de la terapia sistémica no se ha logrado una mejoría del paciente o una esterilización del LCR. Otras indicaciones potenciales incluyen el tratamiento de una infección asociada a un drenaje ventricular cuando no es posible plantear su retiro o reemplazo. La eficacia del uso profiláctico de antimicrobianos intratecales en presencia de un drenaje ventricular, no ha sido claramente demostrado.

Planteamiento del problema

Las infecciones del SNC derivadas del manejo de pacientes neuroquirúrgicos son una importante causa de morbimortalidad dentro del servicio de neurocirugía en el estado de Durango, por lo que es importante encontrar alternativas en el tratamiento de estos problemas.

Pregunta de investigación

¿El uso de terapia intratecal reducirá los días de estancia intrahospitalaria y las complicaciones derivadas de las infecciones del SNC en comparación a los antibióticos sistémicos?

Objetivo general

- Determinar la efectividad del uso de la terapia intratecal versus terapia antibiótica estándar en pacientes con infecciones del SNC secundarias a procedimientos neuroquirúrgicos.

Objetivos específicos

- Describir la casuística de neuroinfección en el Hospital Materno Infantil y en el Hospital General 450 del estado de Durango, secundaria a procesos derivativos e hidrocefalia secundaria a neuroinfección.
- Describir la evolución natural de este padecimiento con el uso de antibiótico terapia intravenosa convencional en la infección secundaria a procesos derivativos e hidrocefalia secundaria a neuroinfección.
- Describir la evolución de la neuroinfección con el uso de terapia combinada intratecal con terapia intravenosa estándar en la infección secundaria a procesos derivativos e hidrocefalia secundaria a neuroinfección.

Justificación

Hasta el momento no existe un estudio dentro de la población del estado de Durango del uso de terapia intratecal para el manejo de infecciones del SNC, asociadas a procedimientos neuroquirúrgicos.

Metodología

-Diseño

Estudio retrospectivo, observacional

-Población de Estudio

Pacientes del servicio de neurocirugía del Hospital General 450 y del Hospital Materno Infantil de Durango

-Grupos de estudio

A.-Pacientes sometidos a manejo neuroquirúrgico en el Hospital General 450 con neuroinfección, sin terapia intratecal

B.-Pacientes sometidos a manejo neuroquirúrgico en el Hospital General 450 con neuroinfección, con terapia intratecal

C.- Pacientes sometidos a manejo neuroquirúrgico en el Hospital Materno Infantil con neuroinfección, sin terapia intratecal

D.- Pacientes sometidos a manejo neuroquirúrgico en el Hospital Materno Infantil con neuroinfección, con terapia intratecal

Criterios de inclusión

Pacientes sometidos a manejo neuroquirúrgico, con neuroinfección.

Criterios de exclusión

Pacientes con neuroinfección activa referidos de otro centro hospitalario

Pacientes con neuroinfección que hayan sido sometidos a otras terapias como lavados quirúrgicos o endoscópicos.

Criterios de Eliminación

Pacientes en los cuales no se haya demostrado neuroinfección con cultivo

Tamaño de la muestra

$$N = Z^2 * p * q * n / E^2 (n-1) + Z^2 * p * q$$

$$Z = 1.96$$

$$P = 0.06$$

$$Q = 0.94$$

$$E = 0.05$$

$$n = 535$$

$$N = 45$$

Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	DESCRIPCIÓN
Edad	cuantitativa continua	edad en años de los pacientes
Sexo	cualitativa	genero del paciente
Terapia	cualitativa	antibiótico usado en el tratamiento
Agente causal	cualitativa	organismo responsable de la infección
Días de estancia	cuantitativa discreta	días de estancia del enfermo
Defunción	cualitativa	si se presenta defunción
Tipo de procedimiento	cualitativa	procedimiento neuroquirúrgico
Resistencia bacteriana	cualitativa	si el agente causal es multiresistente
Resolución del cuadro	cualitativa	si se presenta resolución del cuadro
Terapia intratecal	cualitativa	si se aplicó terapia intratecal
Complicaciones	cualitativa	complicaciones derivadas del manejo

Instrumentos (cuando aplique)

Expedientes

Cultivos

Citoquímicos de líquido cefalorraquídeo

Procedimientos

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes que fueron atendidos por infecciones del SNC dentro del servicio de Neurocirugía en el Hospital General 450 y en el Hospital Materno Infantil de Durango, durante el periodo de 2017-2018

Análisis Estadístico

Se realizó análisis estadístico con Stata con grupos pareados

Recursos humanos

Investigador

Materiales y financieros

Autofinanciado

Cronograma año 2018

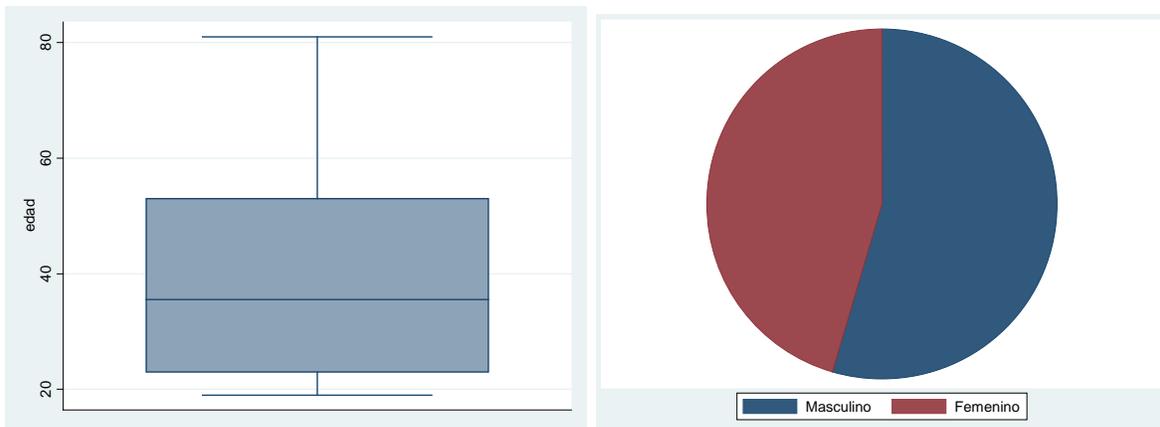
Mes	Recoleccion de datos	Analisis	Revisión	Termino
Enero				
Febrero				
Marzo				
Abril				
Mayo				
Junio				
Julio				
Agosto				
Septiembre				
Octubre				
Noviembre				
Diciembre				

Resultados

Se encontraron un total de 35 pacientes, 22 del Hospital General 450 y 13 del Hospital Materno Infantil de Durango.

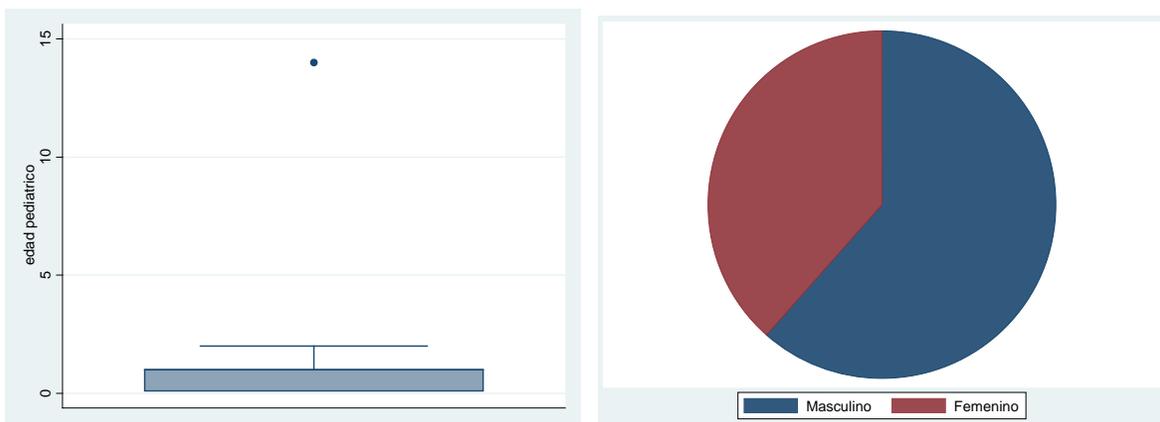
Se evaluaron 22 pacientes del Hospital General 450 con una edad promedio de 41.45455 con una desviación estándar de 20.18658, mínimo de 19 y máximo 81. De los cuales 12 son de sexo masculino y 10 de sexo femenino. Grafica 1

Grafica 1



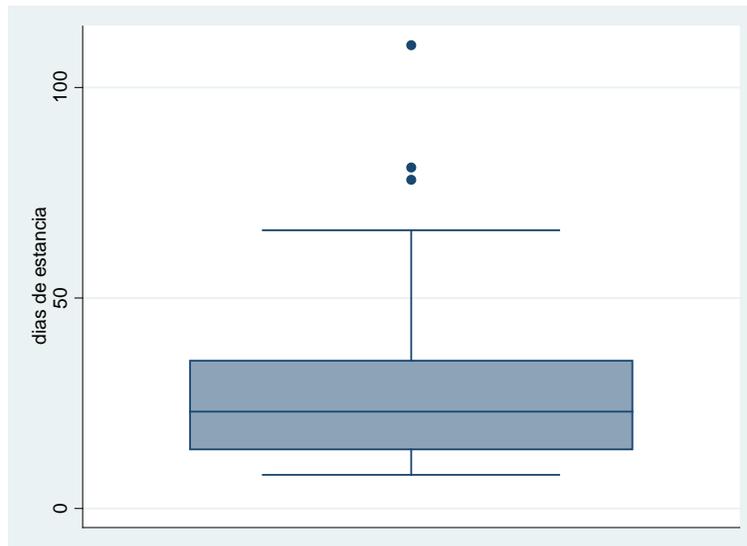
A su vez se evaluaron 13 pacientes del Hospital Materno Infantil con una edad promedio de 1.876923 con una desviación estándar de 3.699584 con un mínimo de 0.1 y máximo de 14 años 8 pacientes de sexo masculino y 5 de sexo femenino. Gráfica 2.

Gráfica 2



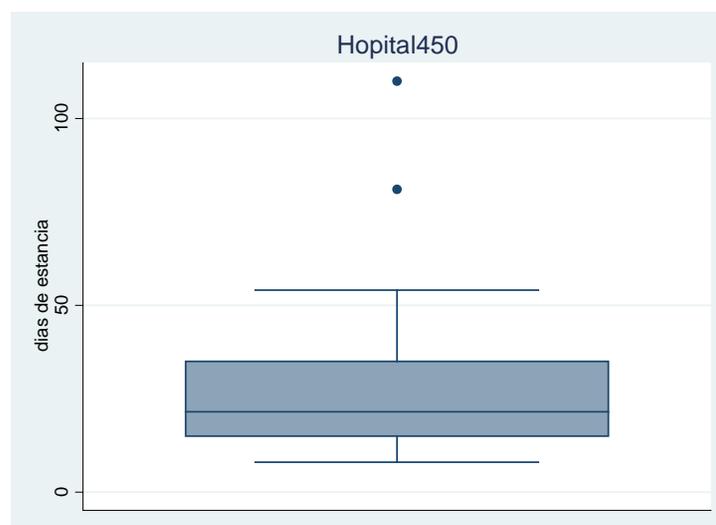
Los pacientes tuvieron una media de 29.25714 días de estancia hospitalaria con una desviación estándar de 23.19273 un mínimo de 8 y un máximo de 110 días. Gráfica 3

Gráfica 3



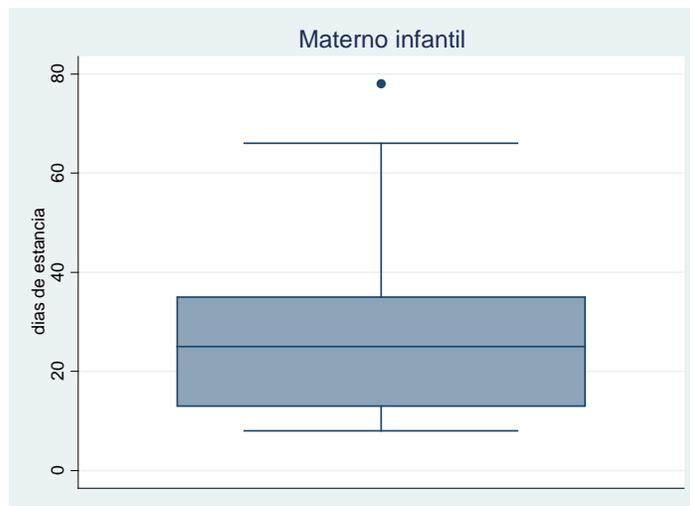
En el caso del Hospital General 450 se obtuvo una media de 29.86364 días de estancia con una desviación estándar de 24.42344 un mínimo de 8 y un máximo de 110. Gráfica 4

Gráfica 4



En el caso del Hospital Materno Infantil se obtuvo una media de 28.23077 días de estancia, con una desviación estándar de 21.87142 con un valor mínimo de 8 y un máximo de 78. Gráfica 5

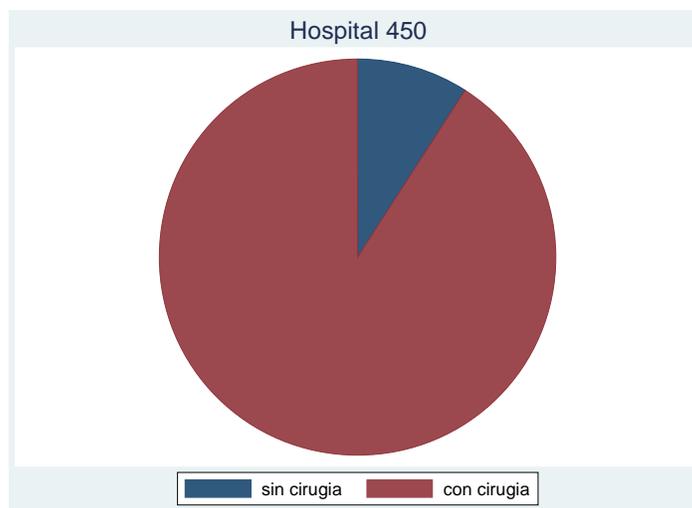
Gráfica 5



Del total de los pacientes de ambos hospitales, 11 no contaban con antecedentes de manejo neuroquirúrgico previo a la infección y los 24 restantes si contaban con antecedentes de un evento neuroquirúrgico previo a la misma.

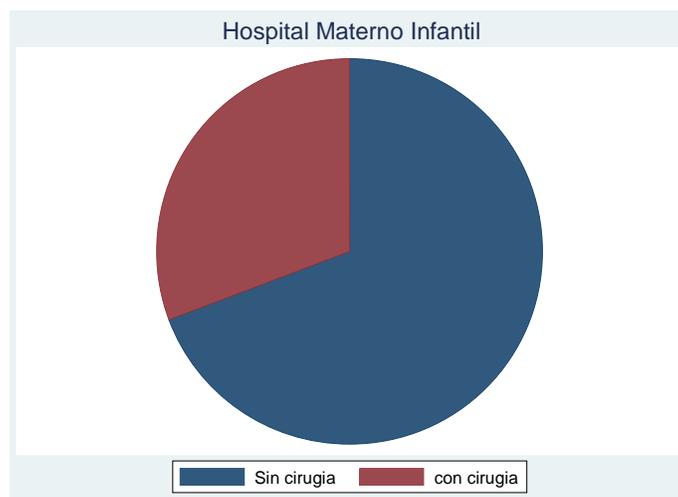
En el Hospital General 450 únicamente dos pacientes no contaban con antecedente de un evento neuroquirúrgico previo a la infección y 20 si tenían antecedente de un evento neuroquirúrgico. Gráfica 6

Gráfica 6



En el Hospital Materno Infantil 9 de los pacientes no contaban con antecedente de un evento neuroquirúrgico previo a la infección y 4 si contaban con antecedente de un evento neuroquirúrgico. Gráfica 7

Gráfica 7

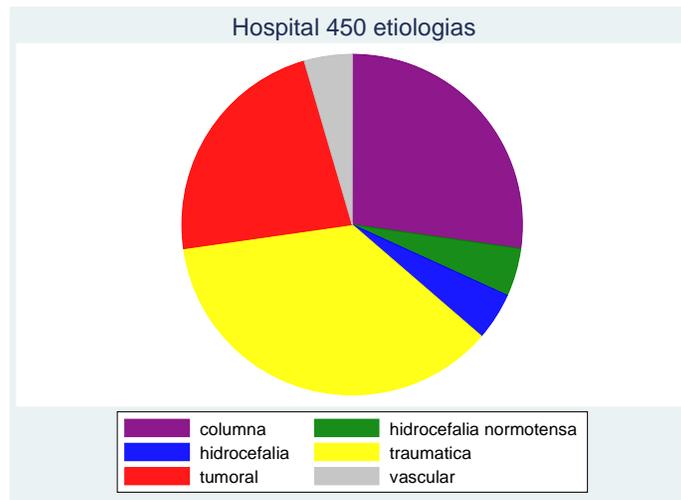


Principales etiologías de la neuroinfección en el Hospital General 450. Cuadro 1, Gráfica 8

Cuadro 1

Etiología	Casos	%
Tumoral	5	22.7
Traumática	8	36.3
Columna	6	27.2
Vascular	1	4.5
Hidrocefalia	1	4.5
Hidrocefalia normotensa	1	4.5
total	22	

Gráfica 8

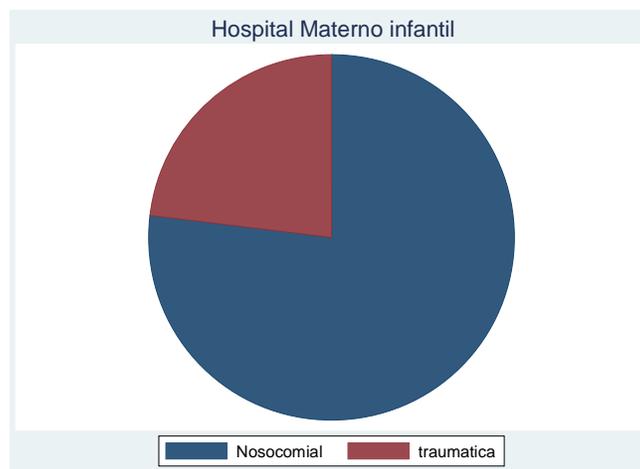


Principales etiologías de la neuroinfección en el Hospital Materno Infantil. Cuadro 2, Gráfica 9

Cuadro 2

Etiología	Casos	%
nosocomial	10	76.9
traumática	3	23.1
total	13	100

Gráfica 9

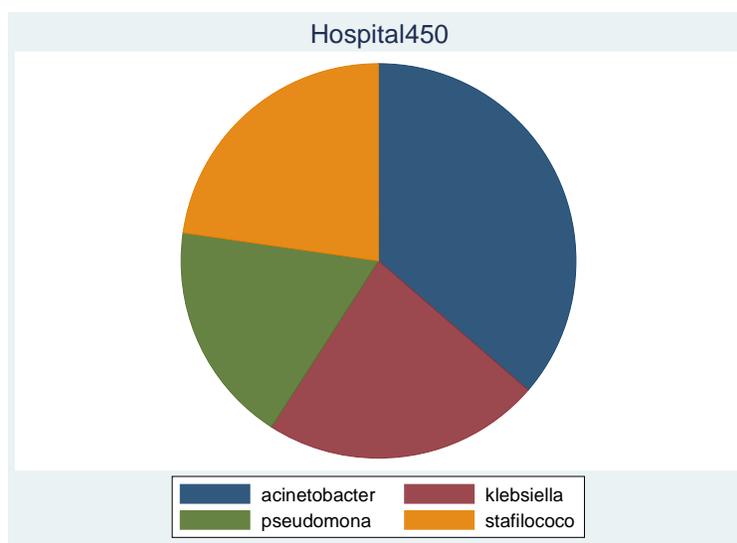


Principales agentes causales en el Hospital General 450, Cuadro 3, Gráfica 10

Cuadro 3

Agente causal	Casos	%
<i>Acinetobacter</i>	10	45.4
<i>Pseudomona</i>	2	9
<i>Klebsiella</i>	5	22.7
<i>Stafilococo</i>	5	22.7
total	22	

Gráfica 10

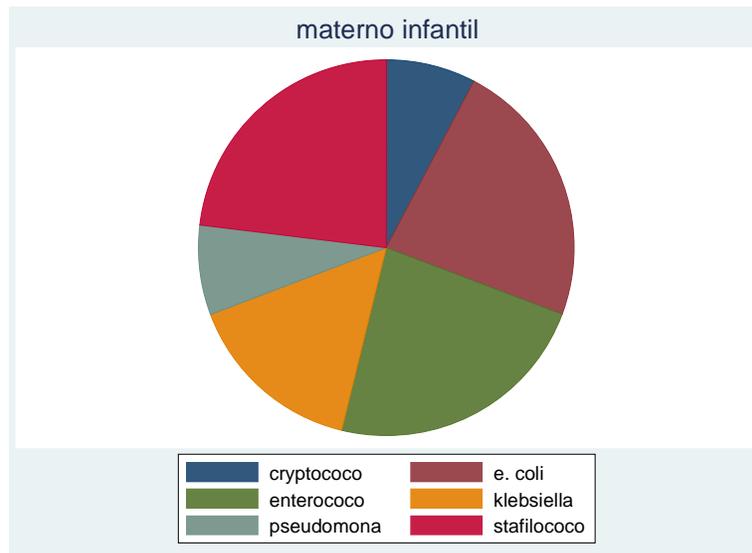


Principales agentes causales en el Hospital Materno Infantil. Cuadro 4, Gráfica 11

Cuadro 4

Agente causal	Casos	%
<i>Pseudomona</i>	1	7.6
<i>Klebsiella</i>	2	15.3
<i>Stafilococo</i>	3	23.1
<i>E. coli</i>	3	23.1
<i>Enterococo</i>	3	23.1
<i>cryptococo</i>	1	7.6
total	13	

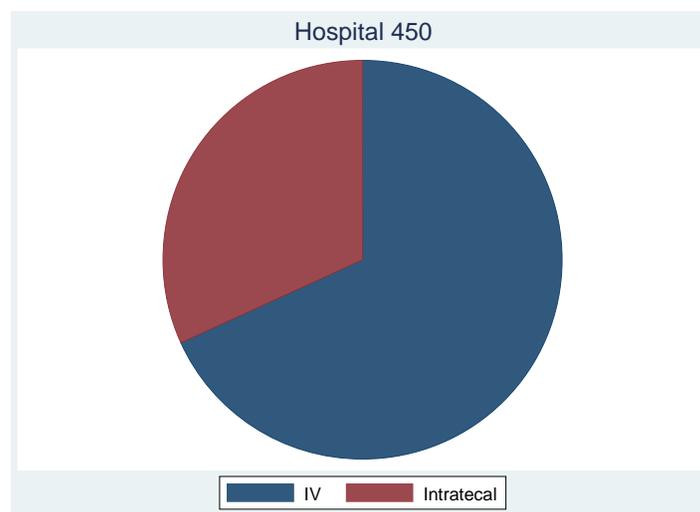
Gráfica 11



De estos pacientes, 22 se sometieron a terapia intravenosa estándar y 13 al uso de terapia intratecal por ventriculostomía o por punción transfontanelar.

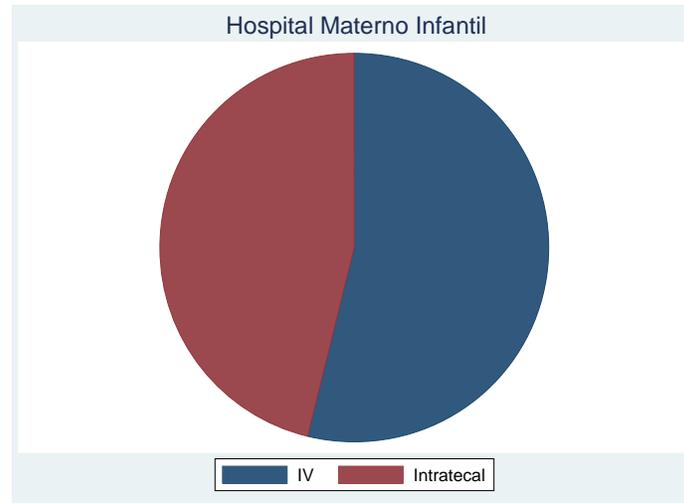
En el Hospital General 450, 15 pacientes fueron manejados con terapia intravenosa en un inicio con esquema con dosis meníngea de vancomicina y cefalosporina, posteriormente dependiendo del antibiograma se ajustaba el tratamiento. En el caso de la terapia intratecal fueron 7 pacientes los que se sometieron a la misma, se utilizó en casos en los cuales el paciente contaba con una ventriculostomía, en un inicio con vancomicina titulada de acuerdo a guías y posterior al antibiograma se ajustaba tratamiento. Gráfica 12

Gráfica 12



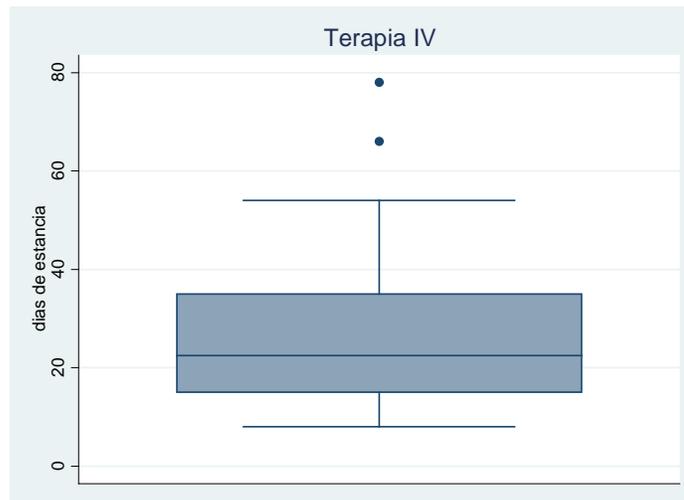
En el Hospital Materno Infantil 7 pacientes fueron manejados con terapia intravenosa en un inicio con esquema con dosis meníngea de vancomicina y cefalosporina, posteriormente dependiendo de antibiograma se ajustaba el tratamiento. En el caso de la terapia intratecal, 6 pacientes se sometieron a la misma, se usó en casos en los cuales el paciente contaba con una ventriculostomía o en el caso de aun tener fontanela con punción transfontanelar, en un inicio con vancomicina titulada de acuerdo a guías y posterior al antibiograma se ajustaba tratamiento. Gráfica 13

Gráfica 13



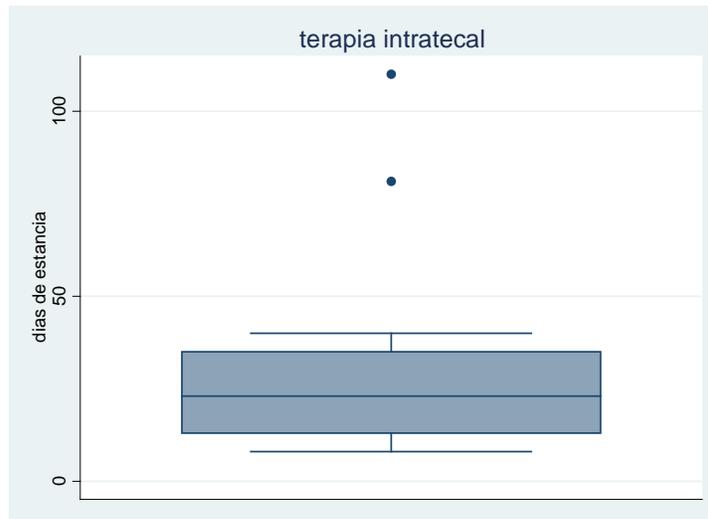
Los días de estancia con la terapia IV estándar, se obtuvo una media de 27.40909 días con una desviación estándar de 18.13877 con un mínimo de 8 y un máximo de 78 días. Gráfica 14

Gráfica 14



Los días de estancia con la terapia intratecal se obtuvo una media de 32.38462 días con una desviación estándar de 30.51922 con un mínimo de 8 y un máximo de 110 días. Gráfica 15

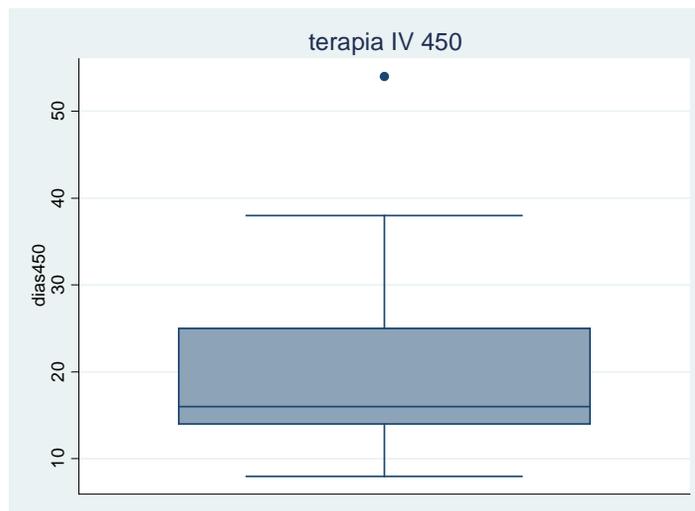
Gráfica 15



Sin encontrar diferencias significativas en las medias de estancia hospitalaria con un valor $t = 0.5477$

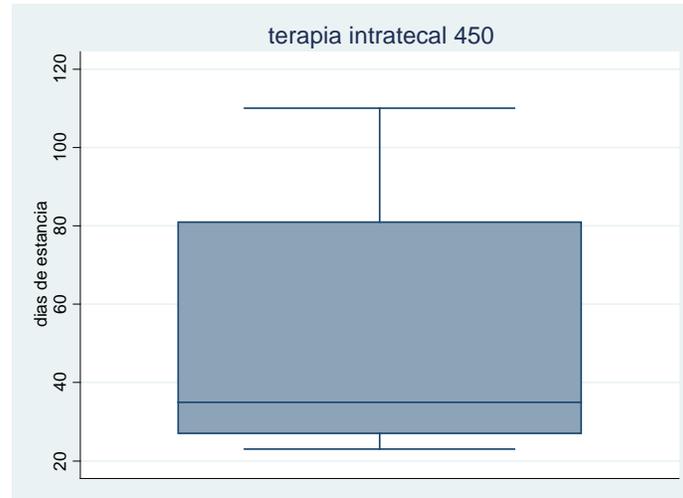
En el hospital 450 se obtuvo una media de 20.4 días con una desviación estándar de 11.75828 con un mínimo de 8 y máximo de 54 días, en la terapia estándar. Gráfica 16

Gráfica 16



En el caso de pacientes con terapia intratecal en el hospital 450 se obtuvo una media de 50.14286 días con una desviación estándar de 32.5803 con un mínimo de 23 y un máximo de 110. Gráfica 17

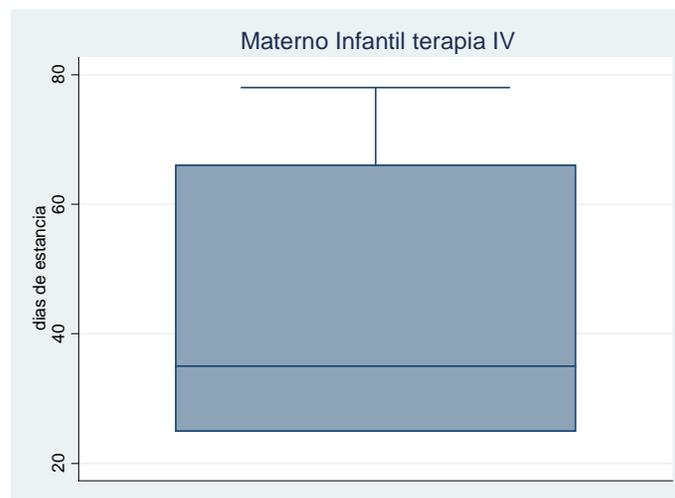
Gráfica 17



Se encontró una diferencia significativa en el valor T para las medias de días de estancia teniendo una menor estancia los pacientes con terapia IV estándar $t= 0.0046$

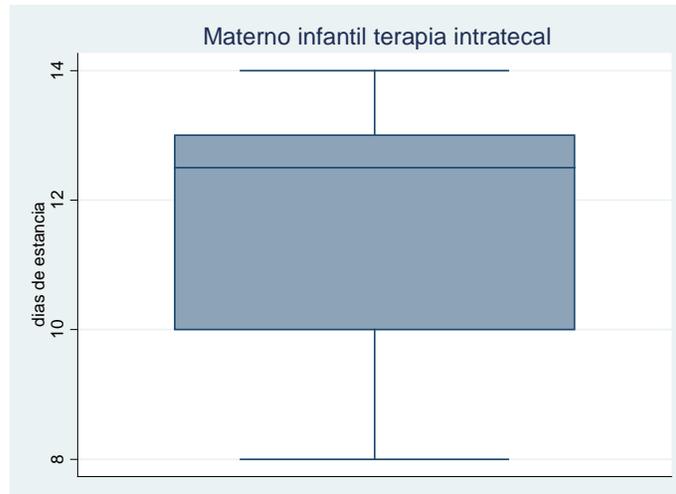
En el caso del Hospital Materno Infantil nos encontramos con terapia IV estándar una media de 42.42857 días de estancia con una desviación estándar 21.04643 con un mínimo 25 y máximo de 78 días. Gráfica 18

Gráfica 18



En el caso del materno infantil con la terapia intratecal se obtuvo una media de 11.66667 días de estancia con una desviación estándar de 2.250926 con un mínimo de 8 y un máximo de 14 días. Gráfica 19

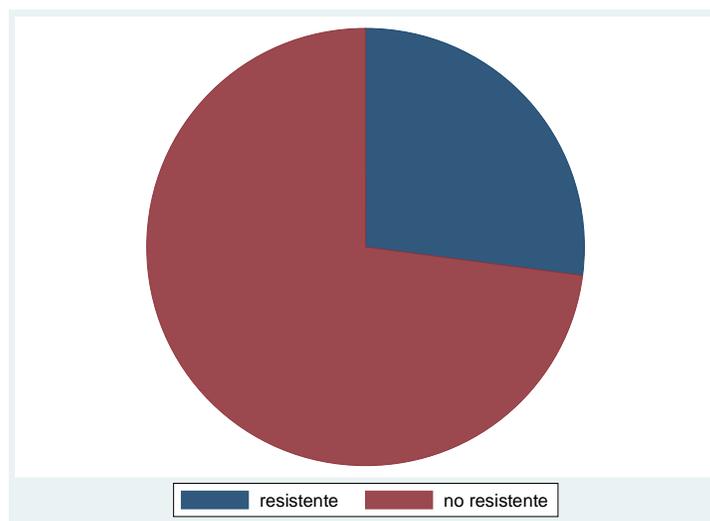
Gráfica 19



Se encontró una diferencia significativa que beneficia a los pacientes con terapia intratecal con un valor t de 0.0046

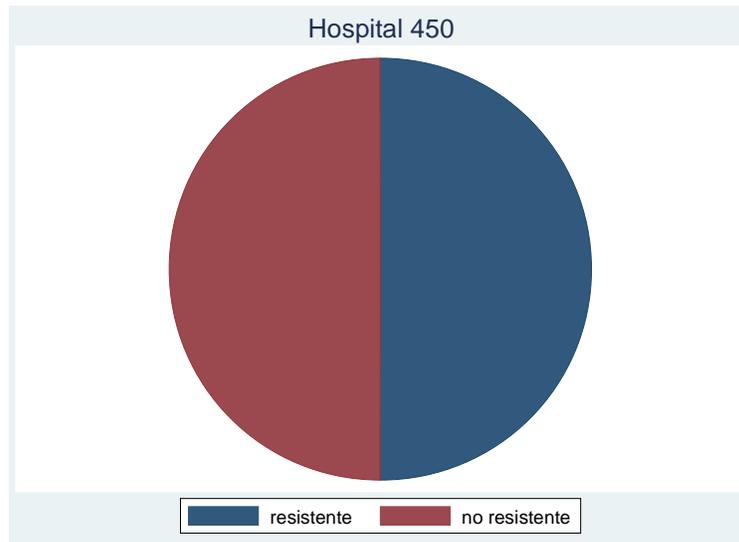
En el caso de la resistencia antibiótica se encontraron 12 pacientes resistentes y 23 no resistentes. Gráfica 20

Gráfica 20



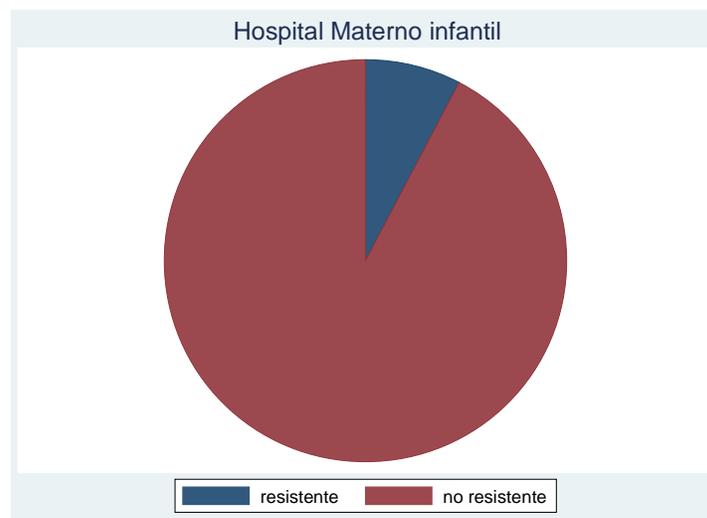
En el caso del Hospital General 450, se encontró que 11 pacientes de la muestra contaban con resistencia antibiótica y 11 no eran resistentes. Gráfica 21

Gráfica 21



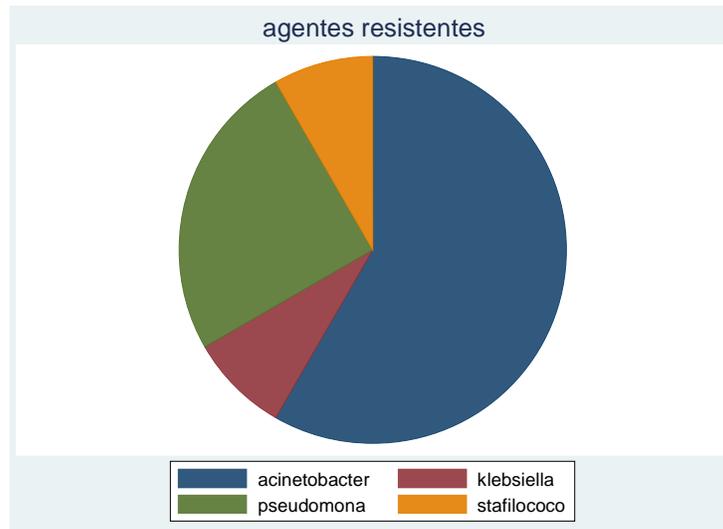
En el caso del materno infantil se encontró un caso de resistencia antibiótica y 12 sin resistencia antibiótica. Gráfica 22

Gráfica 22



Los principales agentes causales resistentes fueron *acinetobacter* y *pseudomona* A. Gráfica 23

Gráfica 23



De los pacientes con agentes resistentes se trataron 6 con terapia intratecal y 6 sin terapia intratecal. Gráfica 24

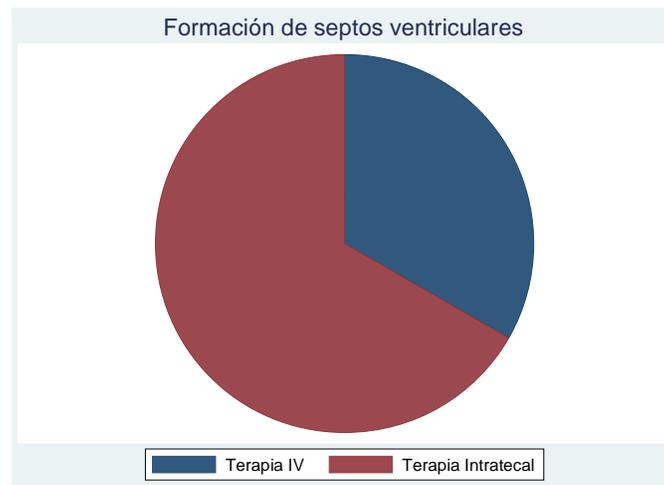
Gráfica 24



De los 11 pacientes del Hospital General 450 con resistencia antibiótica, solo uno tuvo remisión del cuadro con terapia intratecal; en el caso del Hospital Materno Infantil el único caso de resistencia antibiótica tuvo remisión del cuadro con la terapia intratecal. Fallecieron 10 de los 12 pacientes con resistencia bacteriana, teniendo una mortalidad total del 83.33%; siendo 90.9% en el Hospital General 450 y del 0% en Hospital Materno infantil. En el caso de la terapia IV contra los casos de resistencia la mortalidad fue del 100%.

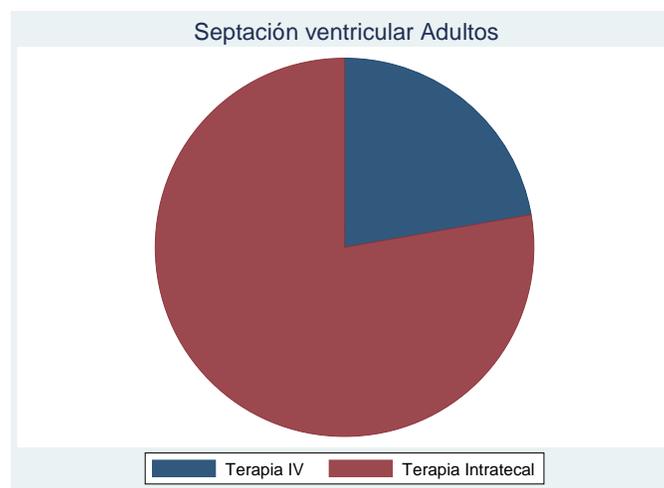
Presentaron septos ventriculares 12 de los pacientes, de los cuales 4 fueron con terapia IV estandar y 8 con terapia intratecal. Gráfica 25

Gráfica 25



En el Hospital General 450, 9 pacientes presentaron septación ventricular, de los cuales 2 se sometieron a terapia IV y 7 a terapia intratecal. Gráfica 26

Gráfica 26



En el caso de los pacientes pediátricos, tres desarrollaron septación, de los cuales dos tuvieron terapia IV y uno terapia intratecal. Gráfica 27

Gráfica 27



Análisis de resultados

Se realizó análisis estadístico de los 35 pacientes con infecciones del SNC pertenecientes a los hospitales antes mencionados. De la muestra se 22 se sometieron a terapia intravenosa estándar y 13 a terapia intratecal.

Al tratarse de un servicio quirúrgico, en el Hospital General 450 se trataron más pacientes relacionados a un evento neuroquirúrgico previo, debido a complicaciones de cirugía traumática, tumoral y de columna. Se sometieron a terapia estándar 15 pacientes y 7 a terapia intratecal por ventriculostomía que se colocó al paciente por hidrocefalia secundaria

En el caso de los pacientes pediátricos del Hospital Materno Infantil, la mayoría de infecciones se asociaron a causas nosocomiales y algunos a complicaciones de cirugía traumática; de los cuales se sometieron 7 a terapia estándar y 6 a terapia intratecal, la cual se administró por ventriculostomía o punción transfontanelar en los pacientes que aun contaran con fontanela abierta.

En el Hospital General 450 se pudo apreciar una gran diferencia en el periodo de internamiento, siendo mayor en el caso de la terapia intratecal, el cual muy probablemente se debió a las características de los pacientes en los que se usó dicha terapia; con una diferencia de 20 días para la terapia estándar contra 50 días de la terapia intratecal, lo cual

corresponde muy probablemente a que la terapia intratecal solo se utilizó en pacientes ya complicados con ventriculostomía por hidrocefalia secundaria.

En el caso de los pacientes pediátricos fue contrario, al ser menor la estancia en los que se administró la terapia intratecal, con una media de 42 días de estancia para la terapia estándar y 11 para la intratecal calculada con una prueba t de student de comparación de medias.

En cuanto a la resistencia antibiótica se encontraron 12 pacientes que contaban con infección por agente causal multi resistente, siendo los principales acinetobacter baumannii y pseudomona aeruginosa. La mitad de los resistentes fue tratada con terapia intratecal y la otra mitad con terapia estándar teniendo una mortalidad del 100% en la terapia estándar y del 83 % en la terapia intratecal, viéndose una reducción en la mortalidad.

En los pacientes adultos se encontró una tendencia a desarrollar ventriculitis y septos en los pacientes con terapia intratecal, lo cual no sucedió con los pacientes pediátricos.

Se demostró que la terapia intratecal ayuda en la reducción de días de estancia y resolución de neuroinfección en pacientes pediátricos, principalmente por la facilidad de administración por punción transfontanelar, sin tener que someterse a cirugía para el procedimiento.

En el caso de los pacientes adultos, requirieron la colocación previa de ventriculostomía, la cual conlleva una complicación previa a la terapia, por sus mismas características su estancia intrahospitalaria fue mayor que en los pacientes con terapia estándar, pero se apreció una reducción en la mortalidad que en el caso de la terapia estándar fue del 100%.

Conclusiones

La terapia intratecal es un modo de tratamiento adecuado para neuroinfección en pacientes pediátricos menores a dos años, en los cuales hay facilidad de realizar punciones transfontanelares, con una reducción significativa en días de internamiento y de complicaciones, recordando ajustar el tratamiento antibiótico a dosis adecuadas para terapia intratecal.

En el caso de los adultos es una opción a tomar en cuenta en pacientes a los cuales se les coloque ventriculostomía, recordando que estos pacientes por sus mismas características son pacientes con peor pronóstico que el paciente que no la requiera, sin embargo, el único caso en adultos de sobrevida en el caso de agentes multi resistentes fue en los pacientes tratados con terapia intratecal.

Referencias

1. Lozier A P, Sciacca R R, Romagnoli M F, Connoly E S Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurg* 2002; 51: 170-82.
2. Schroeder S, Stuerenburg H J, Escherich F, Pfeiffer G. Lysozyme in ventriculitis: a marker for diagnosis and disease progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 696-7.
3. Hader W J, Steinbock P. The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery* 2000; 46: 1149-55.
4. Lyke K E, Obasanjo O, Williams M A, O'Brien M, Chotani R, Perl T M. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2028-33.
5. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: Report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 843-9.
6. Geers T A, Gordon S M. Clinical significance of *Candida* species isolated from cerebrospinal fluid following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1139-47.
7. Lutzar I, McCracken G H, Friedland I R. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1117-29.
8. Lutzar I, Friedland I R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinetics* 2000; 39: 335-43.
9. Andes D R, Craig W A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 595-618.
10. Wiseman L R, Wagstaff A J, Brogden R N, Bryson H R. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50: 73-101.
11. Rodríguez W J, Khan W N, Puig J et al. Sulbactam/ ampicillin vs. chloramphenicol/ampicillin for the treatment of meningitis in infants and children. *Rev Infect Dis* 1986; 8 Suppl 5: S620-9.
12. Dagan R, Velghe L, Rodda J L, Klugman K P. Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 175-79.
13. Nau R, Lassek C, Kinzig-Schippers M, Thiel A, Prange H W, Sorgel F. Disposition and elimination of meropenem in cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2012-16.
14. Triantafilo V, Fica A, Silva M, Thompson L. E-test para determinar concentraciones inhibitorias mínimas, estimar la diversidad bacteriana e identificar presuntivamente beta-lactamasas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* asociadas a infecciones intrahospitalarias. *Rev Méd Chile* 1997; 125: 149-60.

15. Appleman M D, Belzberg H, Citron D M et al. In vitro activities of nontraditional antimicrobial against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1035-40
16. Levin, A.S., Barone, A.A., Penco, J., Santos, M., Marinho, I., Arruda EAG et al. Intravenous colistin as therapy of nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1999; 28: 1008–1011
17. BerlanaD, Llop JM, Fort E, et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections *Am J Health Syst Pharm*, 2005, vol. 62 (pg. 39-47)
18. Benifla M, Zucker G, Cohen A, et al. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with intrathecal polymyxin E, *J Antimicrob Chemother*, 2004, vol. 54 (pg. 290-293)
19. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and *in vitro* evaluation of tigecycline (GAR-936), *J Antimicrob Chemother*, 2002, vol. 49 (pg. 479-487)
20. ChenSF, Chang WN, Lu CH, et al. Adult *Acinetobacter* meningitis and its comparison with non-*Acinetobacter* gram-negative bacterial meningitis, *Acta Neurol Taiwan*, 2005, vol. 14 (pg. 131-137)