



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**EL ÍNDICE CELULAR COMO UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO  
TEMPRANO DE VENTRICULITIS NOSOCOMIAL EN UN CENTRO DE  
TERCER NIVEL**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL:  
DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
ALAN DE LEÓN AGUILAR**

**TUTOR  
DR. PAOLO ALBERTI MINUTTI**

**CO-TUTOR  
DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY**

**Facultad de Medicina**



CIUDAD DE MÉXICO

MARZO DEL 2023



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.

**“EL ÍNDICE CELULAR COMO UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE VENTRICULITIS NOSOCOMIAL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL”**

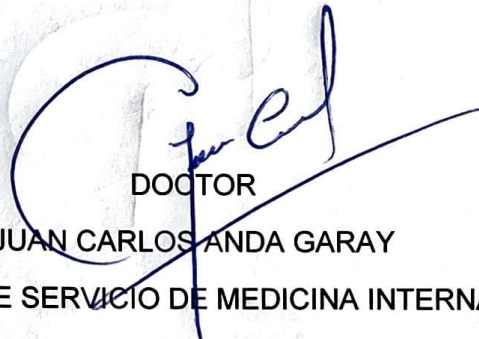


DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

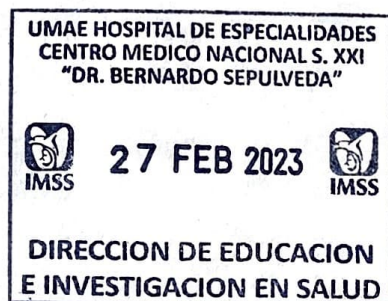


DOCTOR

PAOLO ALBERTI MINUTTI

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 04 de julio de 2022

**M.C. PAOLO ALBERTI MINUTTI**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **El índice celular como un método para el diagnóstico temprano de ventriculitis nosocomial en un centro de tercer nivel** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-152

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**El índice celular como un método para el diagnóstico temprano de ventriculitis nosocomial  
en un centro de tercer nivel**

**PARTICIPANTES**

**Alumno:**

Alan De León Aguilar.

Residente de 4to año de la especialidad en Medicina Interna.

UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Tel. 56 2769 6900 Ext. 22128

Universidad Nacional Autónoma de México.

Correo electrónico: alan.deleon.a@gmail.com

**Tutores:**

Dr. Paolo Alberti Minutti.

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna.

Tel. 56 2769 6900 Ext. 22128

Universidad Nacional Autónoma de México.

Correo electrónico: paolo.alberti@gmail.com

Dr. Juan Carlos Anda Garay.

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna.

Tel. 56 2769 6900 Ext. 22128

Universidad Nacional Autónoma de México.

Correo electrónico: estumed@hotmail.com

## **Dedicatoria**

ii

*A Sandy, por estar siempre a mi lado en todo el proceso de esta especialidad.*

## **Agradecimientos**

iii

*Al Dr. Paolo Alberti, por su paciencia y compromiso en la elaboración de este trabajo.*

*A mi familia, por entender que no siempre podía estar en los momentos más sensibles.*

*A mis amigos, por hacer de la especialidad un reto.*

*Al Hospital de Especialidades, por ser un nido de conocimiento por explorar.*

**AUC:** Area Under the Curve.  
**CH:** Citometría hemática.  
**DVE:** Dispositivo ventricular externo.  
**ECG:** Escala de coma de Glasgow.  
**ECN:** Estafilococos coagulasa negativos.  
**HIC:** Hemorragia intracraneal.  
**HIV:** Hemorragia intraventricular.  
**HSA:** Hemorragia subaracnoidea.  
**IC:** Índice celular.  
**IDSA:** Infectious Disease Society of America.  
**LCR:** Líquido cefalorraquídeo.  
**ROC:** Receiver Operating Characteristic.  
**TC:** Tomografía computarizada.  
**TCE:** Trauma craneoencefálico.  
**VDVP:** Válvula de derivación ventrículo-peritoneal.  
**VN:** Ventriculitis nosocomial.



## **El índice celular como un método para el diagnóstico temprano de ventriculitis nosocomial en un centro de tercer nivel**

### **Introducción.**

La ventriculitis nosocomial (VN) es la complicación más frecuente asociada con el uso de dispositivos ventriculares externos (DVE). El diagnóstico puede resultar difícil pues tanto las manifestaciones clínicas como los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar enmascarados por la condición subyacente, la propia intervención quirúrgica o el uso de fármacos sedantes. El índice celular (IC) describe la relación entre los leucocitos y eritrocitos del LCR en comparación con los sanguíneos; argumentando que la contaminación de LCR por sangre debe mantener una proporción similar a la sangre periférica, por lo que cualquier cambio en el recuento de leucocitos del LCR puede ser detectado con esta relación. La utilidad del IC se ha demostrado en el contexto de hemorragia intracraneal (HIC), aunque solo en pocos estudios se han incluido pacientes con otras indicaciones para la colocación de DVE.

### **Objetivos.**

Identificar si el IC permite predecir de forma temprana el desarrollo de un cultivo positivo de LCR y con ello establecer el diagnóstico de VN, independientemente de la indicación para la colocación de DVE.

### **Material y Métodos.**

Se analizaron los pacientes de la UMAE HE CMN SXXI que fueron sometidos a colocación de un DVE entre marzo del 2020 y marzo del 2022. Se incluyeron características clínicas y bioquímicas en una base de datos. Tras el análisis univariado se trazó una curva ROC para el IC estableciendo el mejor punto de corte, obteniendo la sensibilidad y especificidad para este.

### **Resultados.**

Se incluyeron 75 pacientes para el análisis estadístico, con una mediana de edad de 53 años (IC 95% 50-56), el sexo masculino representó a más de la mitad de la población: 56% (n=42). La HIC fue la principal indicación para colocación de DVE con 58.7% (n=44). Se documentaron 20 casos de VN equivalente al 26.7% del total de pacientes. Para todos los pacientes el área bajo la curva (AUC) fue de 0.79 (IC 95% 0.70-0.89), y el mejor punto de corte que se relacionó con el crecimiento de un microorganismo patógeno fue de 10.6 con una sensibilidad del 85% y especificidad del 66.5%. Para el grupo de pacientes con HIC el AUC de 0.82 (IC 95% 0.72-0.91) y un punto de corte de 3.0 se logró una sensibilidad del 100% y una especificidad de 65.8%.

### **Conclusiones.**

El IC se puede utilizar como una herramienta sencilla y rápida, con un rendimiento diagnóstico aceptable, para la identificación de los pacientes con VN mientras se espera el resultado del cultivo de LCR, especialmente en pacientes con HIC.

Marco teórico .....	1
Introducción .....	1
Epidemiología y factores de riesgo.....	1
Patogenia y microbiología .....	2
Manifestaciones clínicas .....	3
Diagnóstico .....	4
Tratamiento .....	8
Pronóstico .....	9
Planteamiento del problema.....	10
Pregunta de investigación .....	11
Justificación .....	12
Hipótesis .....	13
Objetivos .....	14
Material y métodos .....	15
Definición de variables .....	17
Consideraciones éticas .....	19
Recursos, financiamiento y factirbilidad .....	20
Análisis estadístico.....	21
Resultados .....	22
Discusión.....	26
Conclusiones .....	28
Lista de referencias .....	29

## **Marco teórico**

### **Introducción**

La colocación de un dispositivo para drenaje ventricular externo (DVE) de líquido cefalorraquídeo (LCR), es un procedimiento temporal, común en pacientes que se encuentran en cuidados intensivos neurológicos y neuroquirúrgicos; proporciona un medio confiable para la monitorización de la presión intracraneal, además de controlar la presión intracraneal elevada secundaria a hidrocefalia aguda por diversas causas, principalmente hemorragia intracraneal (HIC) que incluye hemorragia subaracnoidea (HSA) y hemorragia intraventricular (HIV), tumores intracraneales, traumatismo craneoencefálico (TCE) o falla de una derivación preexistente (1-4). Los catéteres que se utilizan cuentan con dos extremos, uno proximal que se encuentra dentro de los ventrículos y otro distal que está conectado a un sistema de recolección (5).

Las infecciones relacionadas con los dispositivos para DVE se incluyen dentro del concepto de ventriculitis nosocomial (VN) y son las complicaciones más frecuentes asociadas con la colocación de estos dispositivos. El diagnóstico puede resultar difícil pues tanto las manifestaciones clínicas como los hallazgos del LCR pueden estar enmascarados por la condición subyacente, la propia intervención quirúrgica o el uso de fármacos sedantes.

### **Epidemiología y factores de riesgo**

La incidencia de VN varía extensamente, colocándose en el rango entre el 2 y el 20% (2, 3, 6-9). En 2015, *Ramanan* et al. publicaron un metaanálisis con el objetivo de determinar la incidencia de ventriculitis; incluyeron 35 estudios que informaron un total de

752 episodios de VN en 6,681 pacientes con 66,707 días-catéter; concluyeron que la incidencia combinada fue de 11.4 episodios de VN por cada 1,000 días de catéter (IC del 95%, 9.3-13.5), lo que es igual a un episodio por cada 88 días de catéter (10). En un estudio prospectivo más reciente (2018) que incluyó pacientes de Reino Unido e Irlanda se documentó una tasa de ventriculitis nosocomial del 9.3% entre 495 catéteres insertados (11).

Los factores asociados con un mayor riesgo de ventriculitis han sido inconsistentes entre estudios; los primeros reportes relacionaron la causa de colocación del DVE (HIC o fractura craneal con fuga de LCR) con la incidencia de infecciones asociadas con estos dispositivos (7). Estudios más recientes describen factores más específicos como la frecuencia en la toma de muestras de LCR (1), la realización de dos o más procedimientos neuroquirúrgicos en el mes posterior a la colocación del DVE (3) y la fuga de LCR en el sitio de salida del catéter (12). La duración del catéter ha sido controvertida (1, 2, 7, 13), pero, una duración mayor a cinco días parece ser un factor de riesgo (6, 8).

### **Patogenia y microbiología**

Existen al menos cuatro mecanismos que explican el desarrollo de infecciones relacionadas con los dispositivos para DVE, entre los que destacan: la contaminación al momento de la colocación y la colonización retrógrada por microbiota cutánea, este último parece ser el mecanismo más común. Los microorganismos se introducen en el extremo distal del dispositivo y finalmente alcanzan la columna de LCR ocasionando inflamación ventricular (14). La presencia de un catéter como cuerpo extraño interfiere con los

mecanismos inmunológicos de defensa, disminuyendo la quimiotaxis de neutrófilos y su capacidad para fagocitar bacterias.

Los microorganismos aislados con más frecuencia incluyen estafilococos coagulasa negativos (ECN) (2, 3, 8, 13), *Staphylococcus aureus* (8, 13), *Enterococcus* spp. (2), *Escherichia coli* (13) y *Enterobacter cloacae* (13).

### **Manifestaciones clínicas**

La clínica es heterogénea e inespecífica; se relaciona con la patogenia de la infección pues los microorganismos que causan ventriculitis nosocomial son generalmente indolentes (microbioma cutáneo) lo que provoca una respuesta inflamatoria mínima. El inicio del cuadro puede ser paulatino y se sospecha sobre la base de un cambio en el estado mental, lo que es difícil de evaluar en pacientes neuroquirúrgicos que se encuentran clínicamente enfermos o bajo efectos de fármacos sedantes (14).

*Valti* et al., publicaron en 2013 un estudio transversal en el que se incluyeron 48 pacientes con VN; compararon los hallazgos clínicos y de laboratorio al momento de la inserción del catéter y tras la documentación de la infección; concluyeron que un aumento de leucocitos en LCR por encima de  $175 \text{ c/mm}^3$  y la presencia de fiebre fueron los indicadores más fiables de infección; la disminución de la puntuación de la escala de coma de Glasgow (ECG) ocurrió en el 29% de los pacientes y algunos síntomas que incluía dolor de cabeza, vómitos o rigidez de cuello solamente en el 31% (15).

En otro estudio retrospectivo del 2016, *Wiegand* et al., describieron a 39 pacientes ingresados en dos unidades de cuidados críticos, en un centro de tercer nivel, con diagnóstico de VN; concluyeron que, en comparación con una relación temporal previa a

la infección, existía una diferencia significativa con la temperatura anormal, el aumento de la frecuencia respiratoria y la disminución en el estado mental (16).

### **Diagnóstico**

La sospecha de infecciones relacionadas con los dispositivos para DVE es un reto clínico complejo; primero es útil descartar otros sitios de infección. Los hallazgos en el LCR suelen ser sutiles, lo que impide determinar si las alteraciones están relacionadas con una infección. *Forgacs* et al., describieron en 2001 una entidad clínica denominada meningitis química, asociada con inflamación estéril del LCR, en 70 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, de los que 13 cumplían criterios para meningitis nosocomial; concluyeron que ciertas características se asocian con una infección verdadera: tipo de procedimiento (involucro de senos paranasales o columna), manifestaciones clínicas (rinorrea u otorrea de LCR, fiebre superior de 39.4° C, alteración del estado mental o trastornos neurológicos focales) o bien, hallazgos en el LCR (leucocitos por encima de 7,500 c/mm<sup>3</sup> o glucosa por debajo del 10 mg/dL) (17).

Las guías publicadas en 2017 por la Infectious Disease Society of America (IDSA) sobre ventriculitis y meningitis asociada con los cuidados de la salud establecen las siguientes definiciones diagnósticas (14):

**Contaminación:** Un cultivo de LCR o tinción de Gram aislados, con un recuento de células, glucosa y proteínas en el LCR dentro de parámetros normales y sin síntomas clínicos sospechosos de ventriculitis o meningitis.

**Colonización:** Múltiples cultivos positivos de LCR o tinción de Gram positivos, con un recuento de células, glucosa y proteínas en LCR normales, sin síntomas clínicos.

**Infección:** Cultivo de LCR positivo único o múltiples con pleocitosis de LCR o hipoglucorraquia, o recuento de células en aumento, y síntomas clínicos sospechosos de ventriculitis o meningitis.

El cultivo de LCR es la prueba diagnóstica más relevante, sin embargo, a pesar de su alta especificidad, carece de sensibilidad, especialmente ante una exposición previa a antibióticos (18), lo que puede ocurrir hasta en el 50% de los pacientes portadores de dispositivos para DVE (19). Además, los cultivos de LCR pueden tardar varios días en volverse positivos.

No hay informes de resultados contundentes que permitan determinar hallazgos en el LCR relacionados con el diagnóstico de infección relacionada con los DVE. *Pfisterer et al.*, en 2003, publicaron un estudio prospectivo que incluyó a 130 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos neuroquirúrgicos que fueron sometidos a colocación de DVE; se obtuvieron muestras diarias de LCR y examinaron el recuento celular, la glucosa y contenido de proteínas; registraron 41 cultivos positivos en 1,343 días de drenaje; el único parámetro que se correlacionó de forma significativa con la aparición de un cultivo de LCR positivo fue el recuento celular (20).

*Schade et al.*, en 2006, evaluaron prospectivamente una cohorte de 230 pacientes a los que se les habían colocado DVE, obtuvieron diariamente muestras de LCR y confirmaron una tasa de VN del 9.6%; los hallazgos de 1,516 muestras de LCR no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin infección, con respecto al recuento de leucocitos, la concentración de proteínas, la concentración de glucosa y la relación entre la glucosa del LCR y la sanguínea.

Concluyeron, además, que la tinción de Gram cuenta con una alta especificidad, pero con una sensibilidad limitada (21).

Múltiples parámetros bioquímicos en LCR han sido evaluados en pacientes con ventriculitis. En 1999, *Leib* et al., establecieron, en un estudio retrospectivo de 73 pacientes, la utilidad del lactato en LCR para la identificación de meningitis nosocomial, con un punto de corte de 4 mmol/L, obtuvieron una sensibilidad del 88% y especificidad del 98% (22). Tras esta publicación, otros resultados han sido contradictorios. En 2017, *Hill* et al, realizaron un estudio de un centro médico académico, incluyeron 467 pacientes sometidos a colocación de DVE y que contaban con medición de lactato en LCR, 22 de ellos tenían un cultivo positivo asociado con infección; establecieron cuatro puntos de corte entre 3 y 6 mmol/L, con una sensibilidad del 81.8% para el punto de corte de 3 mmol/L y una especificidad del 94.2% para el punto de corte de 6 mmol/L, sin embargo, ninguno de los cuatro puntos tuvo una relación entre sensibilidad y especificidad lo suficientemente alta como para considerarse fiable (4).

La procalcitonina ha sido otro marcador en LCR que se ha relacionado con la presencia de VN. *Berger* et al, en 2002, realizaron un estudio prospectivo de 34 pacientes sometidos a colocación de DVE por diversas causas; demostraron que la procalcitonina fue significativamente mayor (4.7 frente a 0.2 ng/mL) entre pacientes con ventriculitis bacteriana comprobada; en comparación con la temperatura, el recuento de leucocitos, la concentración de proteínas y el lactato en LCR, cuyos resultados no predijeron infección (23). En un estudio más reciente que incluyó 36 pacientes con trauma craneoencefálico (TCE) grave y necesidad de DVE, cinco pacientes desarrollaron infecciones relacionadas



con el DVE; los pacientes con cultivo negativo tenían una procalcitonina sérica media por debajo de 2 ng/mL, mientras que los pacientes con cultivo positivo, tuvieron de forma temprana concentraciones de procalcitonina sérica en una media de 4.18 ng/mL; concluyeron que, en ausencia de otras infecciones nosocomiales, las concentraciones elevadas de procalcitonina sérica pueden ser un indicador confiable de infección bacteriana en pacientes con DVE (24).

El índice celular (IC), un parámetro publicado por primera vez en 2004 por *Pfausler et al*, describe la relación entre leucocitos y eritrocitos del LCR en comparación con los sanguíneos. En pacientes con HIV, la teoría establece que la contaminación de LCR por sangre debe mantener una proporción celular similar a la sangre periférica, por lo que cualquier cambio en el recuento de leucocitos del LCR puede ser detectado con esta relación. Los autores siguieron a 13 pacientes sometidos a colocación de DVE por HIV, obteniendo muestras diarias de LCR en las que se determinó el IC; siete pacientes desarrollaron ventriculitis corroborada microbiológicamente; concluyeron que, hasta tres días previos al diagnóstico, el IC mostró un aumento significativo en los pacientes con infección comprobada en comparación con los pacientes sin infección, lo que preceden a la capacidad diagnóstica de los medios convencionales (25).

Otros estudios se han publicado desde la primera descripción sobre la utilidad del IC, con resultados mixtos. *Montes et al*, en 2019, realizaron un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 111 pacientes con HIC, fueron emparejados en una relación 1:2 entre los que tuvieron diagnóstico de VN y los que no. Determinaron que el IC en los casos era significativamente más alto en comparación con los controles (4.29 vs 0.007,  $p$  0.039);

sin diferencias estadísticamente significativas en los niveles de proteínas, recuento de leucocitos y proteína C reactiva en LCR (26).

En 2020, *Liew et al.*, realizaron otro estudio de casos y controles en que se incluyeron 95 pacientes sometidos a colocación de DVE, reportaron una tasa de infección del 7.4% y concluyeron que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el IC de los pacientes infectados, tres días antes del desarrollo microbiológico, en comparación con el valor más alto de los controles (16; IQ 10.8-48.5 vs 3.3; IQ 1.0-2.8, respectivamente,  $p$  0.046); con un punto de corte de 10.4 obtuvieron una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 70.5%, respectivamente, para el diagnóstico previo al cultivo de VN (27).

Los estudios de imagen rara vez aportan datos sugestivos de ventriculitis nosocomial. La tomografía computarizada (TC) puede demostrar realce ependimario tras la administración de medio de contraste intravenoso. Además, puede ayudar a distinguir complicaciones asociadas con la infección, como hidrocefalia, vasculitis o trombosis (14).

### **Tratamiento**

El manejo empírico se inicia de forma temprana, incluso antes de que el agente causal haya sido aislado. Los fármacos de elección deben tener penetración al sistema nervioso central (SNC), alcanzando concentraciones óptimas en LCR. El tratamiento incluye vancomicina intravenosa más un antibiótico con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* como ceftazidima, cefepima o meropenem. Tras la identificación de un organismo causal, se debe otorgar terapia antibiótica dirigida de acuerdo con el tipo y los patrones de resistencia identificados. La duración de tratamiento depende del organismo

causal y varía desde 10 y hasta 14 días; además, se debe realizar la pronta extracción del DVE (14).

### **Pronóstico**

A pesar de que no existe de forma consistente una clara relación entre resultados adversos, incluyendo mortalidad, y las infecciones relacionadas con DVE, si se ha descrito un aumento considerable de la estancia hospitalaria y el costo de la atención sanitaria (3). *Habib* et al., en 2017, publicaron un estudio de casos y controles que incluyó 120 pacientes con HIC, 40% de ellos tenían diagnóstico de VN; la mortalidad no fue significativamente mayor en el grupo de casos; sin embargo, los resultados clínicos adversos (definidos mediante ECG) al alta hospitalaria, fueron mayores entre los pacientes con ventriculitis nosocomial (82% vs 30%,  $p < 0.001$ ). (28).

### **Planteamiento del problema**

La VN es la complicación más frecuente asociada con la colocación de dispositivos para DVE, ocurre hasta en el 20% de los pacientes; su presencia impacta directamente sobre los desenlaces hospitalarios como los días de estancia, es costo de la atención y las secuelas neurológicas.

El diagnóstico definitivo se realiza con base en la presencia de un cultivo de LCR positivo en asociación con manifestaciones clínicas sugestivas y alteraciones bioquímicas (poco específicas). No existe un parámetro clínico, bioquímico ni imagenológico que permita, de forma fiable, establecer el diagnóstico de VN.

El IC describe la relación entre leucocitos y eritrocitos del LCR en comparación con sus valores sanguíneos; sobre la teoría de que en un LCR contaminado con sangre tras una HIC o un procedimiento quirúrgico en el SNC, un aumento de la relación (IC) podría predecir de forma prematura la presencia de un cultivo positivo y, en consecuencia, el diagnóstico de infección. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes exclusivamente con diagnóstico de HIV; sin embargo, es necesario demostrar si el IC tiene el mismo rendimiento diagnóstico en situaciones diversas, con el fin de generalizar su uso y con ello iniciar de forma temprana un esquema antibiótico empírico en el contexto de VN.

**Pregunta de investigación**

¿El IC puede detectar de forma precoz la presencia de VN, independientemente de la indicación para la colocación de un DVE?

### **Justificación**

La colocación de un DVE es una medida terapéutica común en las unidades de cuidados intensivos neuroquirúrgicos. Las infecciones asociadas son la complicación más frecuente.

La VN requiere del desarrollo microbiológico en un cultivo de LCR para poder determinar el diagnóstico, lo anterior, retrasa hasta en 72 horas el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Determinar la utilidad del IC, independientemente de la causa que condicionó la colocación de un DVE, permitirá tomar decisiones prematuras sobre la utilización o no de antibióticos, lo que podría influir en los desenlaces hospitalarios.

### **Hipótesis**

El IC permite predecir de forma temprana el desarrollo de un cultivo positivo de LCR y con ello establecer el diagnóstico de VN.

## **Objetivos**

### **Objetivo primario**

Identificar si el IC permite predecir de forma temprana el desarrollo de un cultivo positivo de LCR y con ello establecer el diagnóstico de VN, independientemente de la indicación para la colocación de DVE.

### **Objetivo secundario**

Determinar la prevalencia de VN en pacientes con DVE en un centro de tercer nivel.



## **Material y métodos**

### **Tipo de estudio**

Retrospectivo, unicéntrico, analítico, transversal.

### **Universo**

Pacientes de 18 años o más, sometidos a colocación de un DVE por cualquier indicación.

### **Muestra**

Pacientes de 18 años o más, sometidos a colocación de un DVE, hospitalizados dentro de la UMAE HE CMN SXXI durante el periodo comprendido entre marzo del 2020 y marzo del 2022.

### **Tamaño de la muestra**

Análisis de casos consecutivos durante el periodo definido de estudio.

### **Criterios de selección**

Pacientes de 18 años o más, sometidos a colocación de un DVE por cualquier indicación.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes de 18 años o más.

Pacientes que por cualquier indicación hayan sido sometidos a colocación de un DVE.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que no cuenten con al menos un análisis de LCR en el sistema electrónico de laboratorio.

Pacientes sin datos completos en el expediente físico o electrónico para su identificación.

Pacientes cuya indicación para la colocación de un DVE haya sido una infección del SNC.

### Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad asignada en las notas revisadas	Cuantitativa continua	Años
<b>Sexo</b>	Condición biológica que distingue entre hombre y mujer	Género asignado en la historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
<b>Comorbilidades</b>	Coexistencia de dos o más enfermedades o trastornos	Historia de enfermedades crónicas registradas en la historia clínica	Cualitativa nominal	
<b>Indicación para la colocación de DVE</b>	Enfermedad que orilló a la colocación de un DVE	Indicación por la que se realizó la colocación de un DVE	Cualitativa nominal	
<b>Leucocitos en sangre</b>	Células del sistema inmune que realiza funciones de defensa	Conteo leucocitario registrado en la citometría hemática (CH) del sistema electrónico de laboratorio	Cuantitativa continua	Células por milímetro cúbico
<b>Eritrocitos en sangre</b>	Células especializadas que se encargan del transporte de oxígeno	Conteo eritrocitario registrado en la CH del sistema electrónico de laboratorio	Cuantitativa continua	Células por milímetro cúbico
<b>Leucocitos en LCR</b>	Células del sistema inmune que realiza funciones de defensa, ubicadas en LCR	Conteo leucocitario registrado en el LCR del sistema electrónico de laboratorio	Cuantitativa continua	Células por milímetro cúbico

<b>Eritrocitos en LCR</b>	Células especializadas que se encargan del transporte de oxígeno, ubicadas en LCR	Conteo eritrocitario registrado en el LCR del sistema electrónico de laboratorio	Cuantitativa continua	Células por milímetro cúbico
<b>Índice celular</b>	Relación entre los leucocitos y los eritrocitos en LCR en comparación con sanguíneos	Aplicación de la fórmula [Leu (LCR) / Eri (LCR)] / Leu (sangre) / Eri (sangre)	Cuantitativa continua	
<b>Diagnóstico de ventriculitis</b>	Resultado del primer cultivo positivo de un microorganismo patógeno en una muestra de LCR o bien dos o más cultivos positivos consecutivos con desarrollo de un microorganismo del microbioma cutáneo		Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
<b>Cultivo contaminado</b>	Resultado de un cultivo positivo por un microorganismo del microbioma cutáneo que no se obtiene en muestras consecutivas de LCR	Cultivo positivo en una sola muestra de LCR sin asociación con otras alteraciones del LCR en un paciente asintomático	Cualitativa normal dicotómica	Presente Ausente

### **Consideraciones éticas**

Para la realización del estudio se solicitó la aprobación del Comité de Ética local de la UMAE HE CMN SXXI del IMSS. Dada la naturaleza del proyecto se consideró un estudio sin riesgo de acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, Artículo 17 Sección II, ya que solo se utilizó información contenida en el expediente físico y electrónico, incluyendo datos de laboratorio.

Este protocolo respetó las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas (64° en Fortaleza, Brasil de octubre de 2013), el informe de Belmont y la Ley General de Salud en materia de Investigación vigente considerando velar por la salud, bienestar y derechos de los sujetos de investigación; lo anterior al garantizar que la presente investigación se llevo a cabo por personal calificado, reduciendo al mínimo la posibilidad de daños o riesgos de cualquier tipo. Se garantizó la confidencialidad de los participantes en todo momento mediante la utilización de códigos alfanuméricos asociados a cada sujeto de investigación; la relación de dichos códigos solo las tuvo el investigador principal y no se resguardaron en espacio virtual, únicamente en una memoria física que se mantuvo en resguardo, con lo que se garantizó la confidencialidad y protección de datos personales. Se solicitó la exención del consentimiento informado al tratarse de un estudio sin riesgo y donde los resultados no estuvieron vinculados con características localizadoras de los sujetos participantes.

Los participantes del protocolo no tuvieron ningún beneficio, ya que, las principales contribuciones se centraron en el ámbito científico y de investigación.

### **Recursos, financiamiento y factirbilidad**

***Recursos humanos:*** El investigador llevó a cabo el estudio y los tutores de tesis asesoraron la elaboración.

***Recursos materiales:*** Expediente clínico (físico y electrónico), hoja de registro de datos y computadora para captura de datos.

***Recursos financieros:*** Este estudio no requirió presupuesto extra, se realizó con los recursos de los autores.

### **Conflictos de interés**

El presente estudio no forma parte de otros estudios, no contó con financiamiento y tanto el auto principal como el tutor y otros colaboradores no reportaron ningún conflicto de interés.

### **Análisis estadístico**

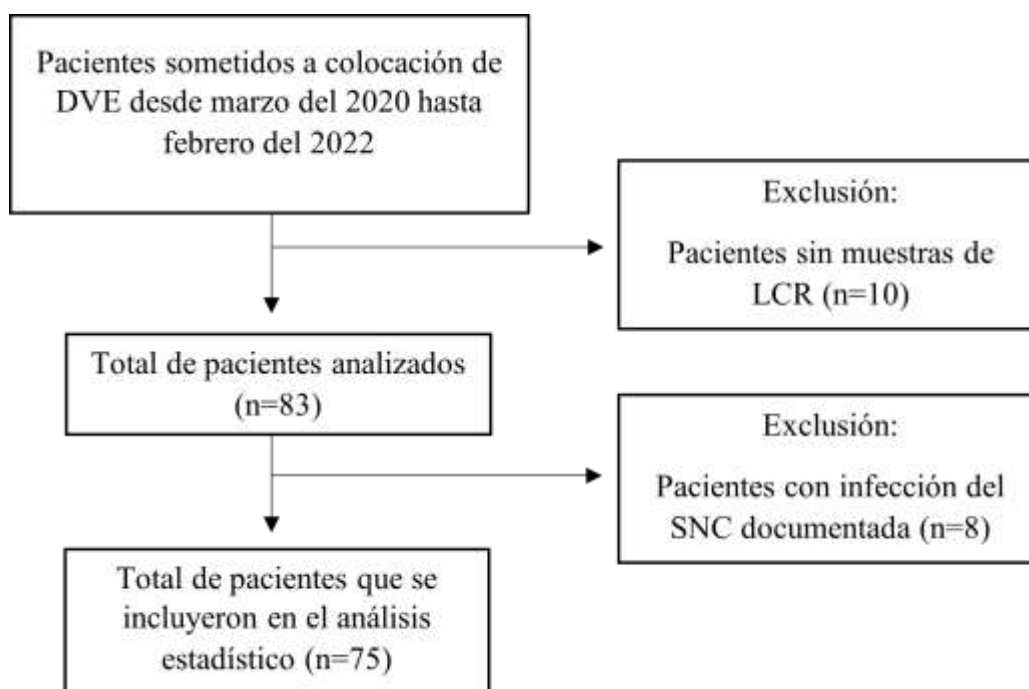
Se representaron las variables de todo el grupo de pacientes (análisis univariado), para las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia (n y porcentaje), para las variables cuantitativas se definió inicialmente su distribución de acuerdo con pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk), las que mostraron una distribución normal se describieron con media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión; las variables sin distribución normal se expresaron con mediana y rango intercuartílico.

Se trazó una curva ROC para el IC, obteniendo el AUC, además del mejor punto de corte para determinar la sensibilidad y especificidad para todos los pacientes y posteriormente divididos en grupos de acuerdo con la indicación para la colocación de DVE.

## Resultados

Durante el periodo de revisión, 93 pacientes fueron sometidos a la colocación de dispositivos para DVE, de estos, 75 fueron incluidos en el estudio, 10 pacientes no contaban con al menos un análisis de LCR y 8 más tenían una infección en SNC como indicación para la colocación del DVE (*Figura 1*).

**Figura 1. Selección de pacientes.**



En el grupo de estudio la mediana de edad fue de 53 años (IC 95%, 50-56) y el sexo masculino representó a poco más de la mitad de la población: 56% (n=42). 56% de los pacientes (n=42) tenían al menos una comorbilidad (*Tabla 1*). En total se colocaron 98 dispositivos para DVE y uno de cada tres pacientes (n=23, 30.7%) requirió al menos una reintervención. Dentro de las causas que llevaron a la colocación de DVE, la HIC fue la principal (n=44, 58.7%), seguida de los tumores en el SNC (n=16, 21.3%), disfunción de



una derivación previa (n=10, 13.3%) y por último la presencia de una fístula de LCR (n=5, 6.7%).

**Tabla 1. Características de la población.**

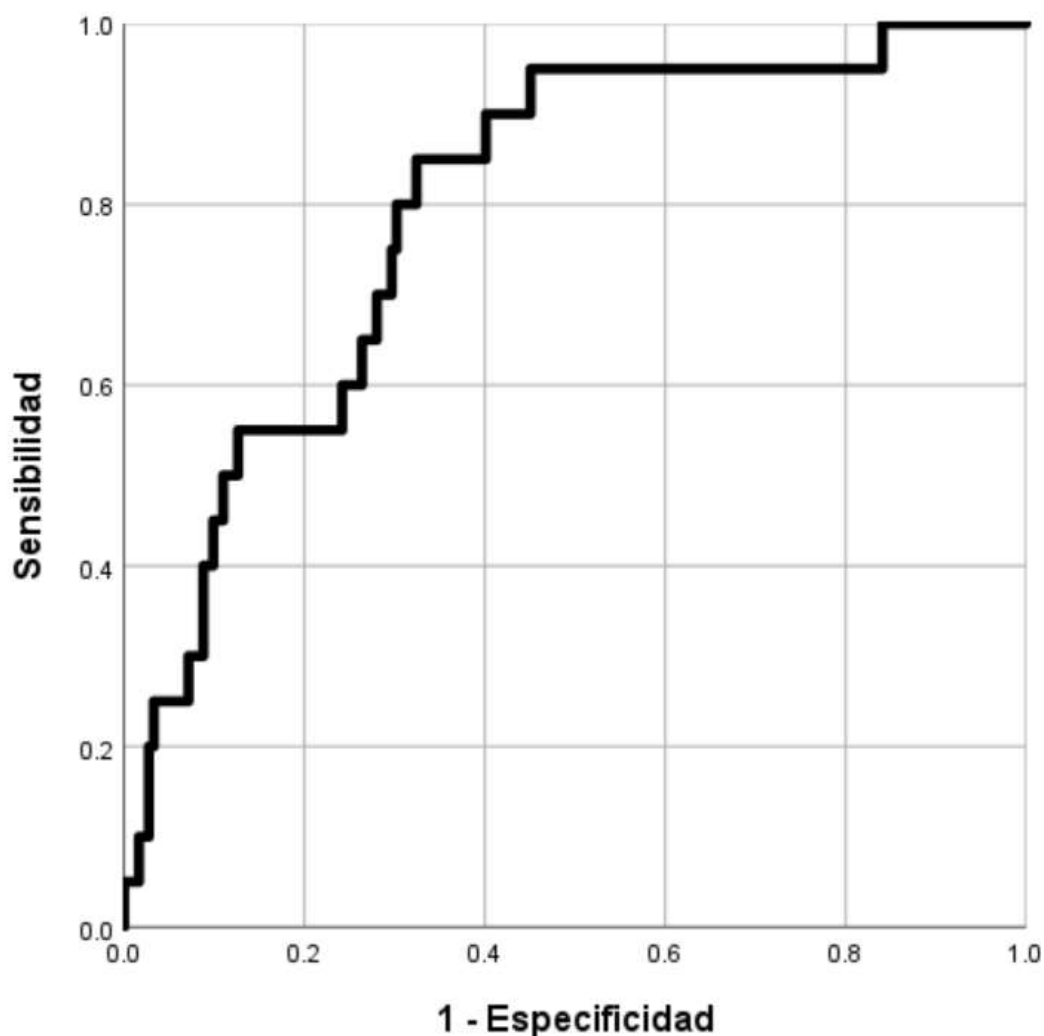
<b>Variable</b>	<b>N=75</b>
<b>Edad, años (IC 95%)</b>	53 (50–56)
<b>Hombres, n (%)</b>	42 (56)
<b>Diagnóstico principal, n (%)</b>	
<i>Hemorragia intracraneal</i>	44 (58.7)
<i>Tumor del SNC</i>	16 (21.3)
<i>Disfunción de la vDVP</i>	10 (13.3)
<i>Fístula de LCR</i>	5 (6.7)
<b>Comorbilidades, n (%)</b>	
1	25 (33)
2	12 (16)
3 o más	5 (7)
<b>Intervenciones, n (%)</b>	
1	75 (76.5)
2	15 (15.3)
3	3 (3.1)
4	3 (3.1)
5 o más	2 (2.0)
<b>Ventriculitis nosocomial, n (%)</b>	20 (26.7)

Se contabilizaron un total de 202 muestras de LCR, en 172 (85.1%) no se obtuvo desarrollo de algún microorganismo y en 20 muestras (9.9%), equivalente al 26.7% del total de pacientes, se obtuvo el crecimiento de un microorganismo considerado patógeno que permitió el diagnóstico de ventriculitis nosocomial. En otras 10 muestras se identificó el desarrollo de un microorganismo que se consideró como contaminación de acuerdo con la

definición operacional (4.9%).

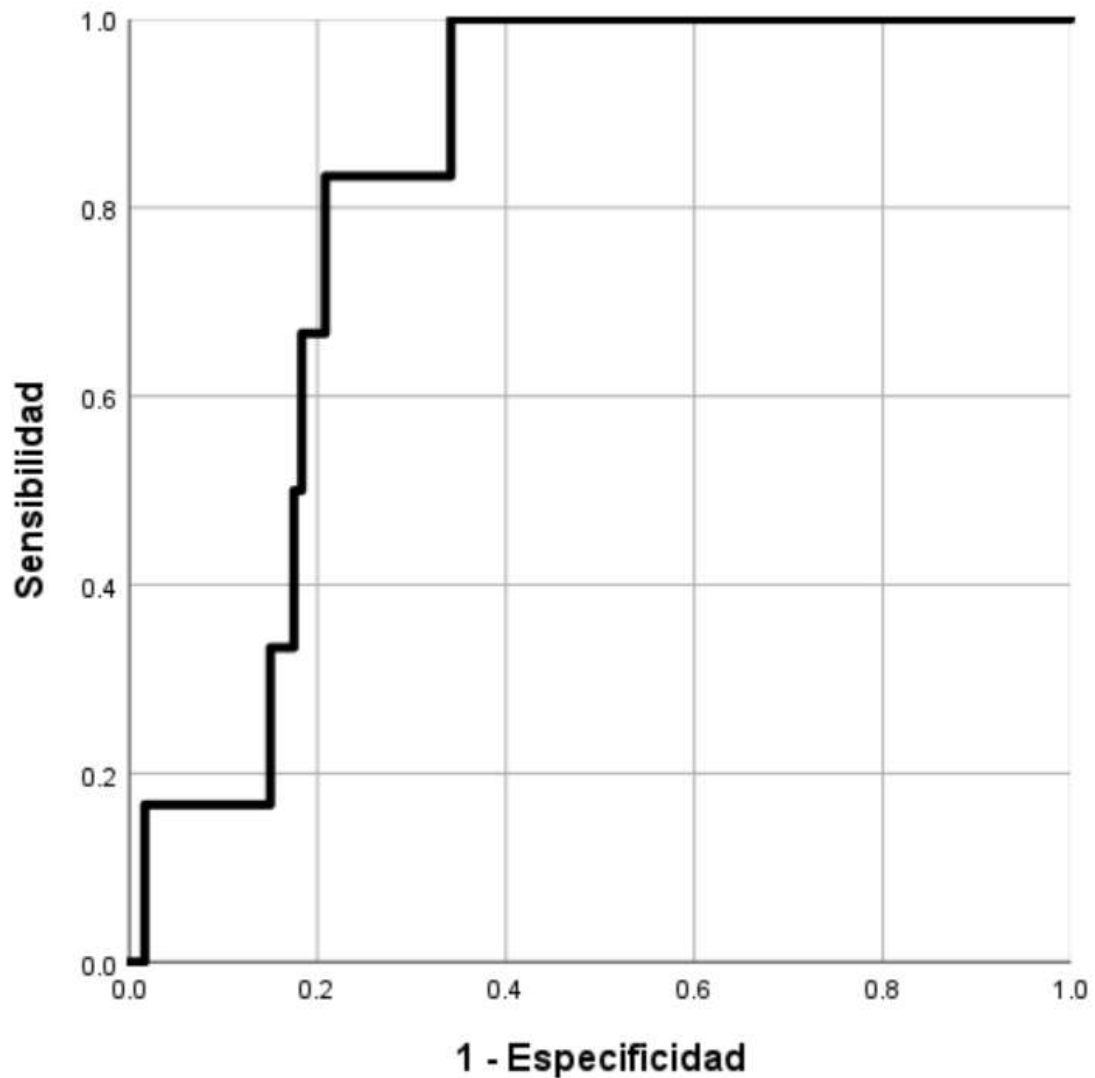
Para determinar si el IC podía utilizarse como una prueba diagnóstica para VNmprevio al desarrollo de un cultivo positivo se generó una curva ROC buscando el punto de corte óptimo (*Figura 2*), el área bajo la curva (AUC) fue de 0.79 (IC 95% 0.70-0.89), y el mejor punto de corte que se relacionó con el crecimiento de un microorganismo patógeno fue de 10.6 con una sensibilidad del 85% y especificidad del 66.5%.

Con la intención de evidenciar si la causa que motivó la colocación (o recolocación) del DVE influyó en las capacidades discriminativas del IC, se realizaron curvas ROC por indicación, encontrando que el mejor rendimiento se obtuvo en la hemorragia intracraneal (*Figura 3*), con un AUC de 0.82 (IC 95% 0.72-0.91) y un punto de corte de 3.0 se logró una sensibilidad del 100% y una especificidad de 65.8%.



**Figura 2. Curva ROC en la que se incluyeron todos los pacientes.**

Precisión diagnóstica del IC: AUC 0.79 (IC 95% 0.70–0.89), con un punto de corte de 10.6 se obtuvo una sensibilidad del 85% y una especificidad del 66.5% en relación con el desarrollo de un microorganismo patógeno en LCR.



**Figura 3. Curva ROC en la que se incluyeron únicamente pacientes con HIC.** Precisión diagnóstica del IC: AUC 0.82 (IC 95% 0.72–0.91), con un punto de corte de 3.0 se obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 65.8% en relación con el desarrollo de un microorganismo patógeno en LCR.

## Discusión

A pesar de que las infecciones asociadas con la colocación de un dispositivo para DVE son frecuentes, existe una clara falta de evidencia a favor de parámetros que nos permitan identificar esta complicación de forma precisa y sobre todo temprana, ya que el crecimiento microbiológico en los cultivos de LCR puede demorarse un promedio de 72 horas.

Desde la publicación original de *Pfausier et al.* en 2003 se describió al IC como una herramienta accesible que permitió identificar el diagnóstico de VN hasta tres días antes del desarrollo del cultivo de LCR, en una serie de 13 pacientes con HIV.

*Montes et al.* en 2019 desarrollaron un modelo de predicción de VN en pacientes con HIC, demostrando que el parámetro individual con el mejor rendimiento correspondía al IC.

Hasta entonces, solo se había determinado la aplicabilidad del IC en la identificación de VN en el contexto de HIC. En 2020, *Liew et al.* publicaron la serie más grande hasta la fecha incluyendo pacientes con distintas indicaciones para la colocación de DVE, obtuvieron un AUC de 0.72 y un punto de corte de 10.4 que sugirió el desarrollo de ventriculitis confirmado microbiológicamente dentro de los tres días siguientes, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 70.5%, destacando la utilidad del IC, no solo en hemorragia intracraneal, sino en otras indicaciones que son frecuentes para la colocación de un DVE.

En el presente trabajo se obtuvieron resultados similares, incluyendo a un grupo heterogéneo de pacientes neurocríticos se demostró una AUC de 0.79, con un punto de corte para el IC de 10.6 se consiguió una sensibilidad del 85% y una especificidad del

66.5%. Se confirmó un mayor rendimiento entre los pacientes con hemorragia intracraneal con una AUC de 0.82, similar a las conclusiones obtenidas por *Montes et al.* Ambos resultados son razonablemente comparables, tanto en una población homogénea como en pacientes neuroquirúrgicos con hemorragia intracraneal.

Las principales limitantes del trabajo incluyeron la naturaleza retrospectiva del estudio, la falta de comparación entre los pacientes con o sin ventriculitis nosocomial asociada con dispositivos para DVE, la variación entre los intervalos de muestreo de LCR, así como la heterogeneidad entre los criterios utilizados para el diagnóstico de VN en otros estudios, lo que puede limitar la comparación.

### **Conclusiones**

El IC se puede utilizar como una herramienta sencilla y rápida, con un rendimiento diagnóstico aceptable, para la identificación de los pacientes con VN mientras se espera el resultado del cultivo de LCR, especialmente en pacientes con HIC.

La prevalencia de VN en este centro de tercer nivel es una de las más altas reportadas en la literatura.

### Lista de referencias

1. Hagel, S., Bruns, T., Pletz, M. W., Engel, C., Kalff, R., & Ewald, C. (2014). External ventricular drain infections: risk factors and outcome. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014, 708531. <https://doi.org/10.1155/2014/708531>
2. Woo, P. Y. M., Wong, H.-T., Pu, J. K. S., Wong, W.-K., Wong, L. Y. W., Lee, M. W. Y., Yam, K.-Y., Lui, W.-M., & Poon, W.-S. (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: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 45, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.042>
3. Kim, J.-H., Desai, N. S., Ricci, J., Stieg, P. E., Rosengart, A. J., Härtl, R., & Fraser, J. F. (2012). Factors contributing to ventriculostomy infection. *World Neurosurgery*, 77(1), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.04.017>
4. Hill, E., Bleck, T. P., Singh, K., Ouyang, B., & Busl, K. M. (2017). CSF lactate alone is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 157, 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.03.021>
5. Van de Beek, D., Drake, J. M., & Tunkel, A. R. (2010). Nosocomial bacterial meningitis. *The New England Journal of Medicine*, 362(2), 146–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804573>
6. Lozier, A. P., Sciacca, R. R., Romagnoli, M. F., & Connolly, E. S., Jr. (2002). Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*, 51(1), 170–181; discussion 181-2. <https://doi.org/10.1097/00006123-200207000-00024>
7. A Prospective Epidemiologic Study, Mayhall, C. G., Archer, N. H., Lamb, V. A., Spadora, A. C., Baggett, J. W., Ward, J. D., & Narayan, R. K. (1984). Ventriculostomy-Related Infections. *The New England journal of medicine*, 310(9), 553–559. <https://doi.org/10.1056/nejm198403013100903>
8. Kim, J.-H., Desai, N. S., Ricci, J., Stieg, P. E., Rosengart, A. J., Härtl, R., & Fraser, J. F. (2012). Factors contributing to ventriculostomy infection. *World Neurosurgery*, 77(1), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.04.017>
9. Kohli, G., Singh, R., Herschman, Y., & Mammis, A. (2018). Infection incidence associated with external ventriculostomy placement: A comparison of outcomes in the emergency department, intensive care unit, and operating room. *World Neurosurgery*, 110, e135–e140. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.129>

10. Ramanan, M., Lipman, J., Shorr, A., & Shankar, A. (2015). A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0712-z>
11. Jamjoom, A. A. B., Joannides, A. J., Poon, M. T.-C., Chari, A., Zaben, M., Abdulla, M. A. H., Roach, J., Glancz, L. J., Solth, A., Duddy, J., Brennan, P. M., Bayston, R., Bulters, D. O., Mallucci, C. L., Jenkinson, M. D., Gray, W. P., Kandasamy, J., Hutchinson, P. J., Koliass, A. G., & Ahmed, A. I. (2018). Prospective, multicentre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(2), 120–126. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316415>
12. Park, J., Choi, Y.-J., Ohk, B., & Chang, H.-H. (2018). Cerebrospinal fluid leak at percutaneous exit of ventricular catheter as a crucial risk factor for external ventricular drainage-related infection in adult neurosurgical patients. *World Neurosurgery*, 109, e398–e403. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.190>
13. Scheithauer, S., Bürgel, U., Bickenbach, J., Häfner, H., Haase, G., Waitschies, B., Reinges, M. H. T., & Lemmen, S. W. (2010). External ventricular and lumbar drainage-associated meningoventriculitis: prospective analysis of time-dependent infection rates and risk factor analysis. *Infection*, 38(3), 205–209. <https://doi.org/10.1007/s15010-010-0006-3>
14. Tunkel, A. R., Hasbun, R., Bhimraj, A., Byers, K., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., van de Beek, D., Bleck, T. P., Garton, H. J. L., & Zunt, J. R. (2017). 2017 infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(6), e34–e65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
15. Walti, L. N., Conen, A., Coward, J., Jost, G. F., & Trampuz, A. (2013). Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *The Journal of Infection*, 66(5), 424–431. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.12.010>
16. Wiegand, J., Hickson, L., & Merz, T. M. (2016). Indicators of external ventricular drainage-related infections--a retrospective observational study. *Acta Neurochirurgica*, 158(3), 595–601; discussion 601. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2709-4>
17. Forgacs, P., Geyer, C. A., & Freidberg, S. R. (2001). Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32(2), 179–185. <https://doi.org/10.1086/318471>



18. Conen, A., Walti, L. N., Merlo, A., Fluckiger, U., Battegay, M., & Trampuz, A. (2008). Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47(1), 73–82. <https://doi.org/10.1086/588298>
19. Srihawan, C., Castelblanco, R. L., Salazar, L., Wootton, S. H., Aguilera, E., Ostrosky-Zeichner, L., Sandberg, D. I., Choi, H. A., Lee, K., Kitigawa, R., Tandon, N., & Hasbun, R. (2016). Clinical characteristics and predictors of adverse outcome in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(2), ofw077. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw077>
20. Pfisterer, W., Mühlbauer, M., Czech, T., & Reinprecht, A. (2003). Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(7), 929–932. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.929>
21. Schade, R. P., Schinkel, J., Roelandse, F. W. C., Geskus, R. B., Visser, L. G., van Dijk, J. M. C., Voormolen, J. H. C., Van Pelt, H., & Kuijper, E. J. (2006). Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *Journal of Neurosurgery*, 104(1), 101–108. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.1.101>
22. Leib, S. L., Boscacci, R., Gratzl, O., & Zimmerli, W. (1999). Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29(1), 69–74. <https://doi.org/10.1086/520184>
23. Berger, C., Schwarz, S., Schaebitz, W. R., Aschoff, A., & Schwab, S. (2002). Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Critical Care Medicine*, 30 ( 8 ) , 1778 – 1781 . <https://doi.org/10.1097/00003246-200208000-00017>
24. Omar, A. S., ElShawarby, A., & Singh, R. (2015). Early monitoring of ventriculostomy-related infections with procalcitonin in patients with ventricular drains. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 29(6), 759–765. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9663-1>
25. 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 Neurochirurgica*, 146(5), 477–481. <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0258-8>

26. Montes, K., Jenkinson, H., Habib, O. B., Esquenazi, Y., & Hasbun, R. (2019). Corrected white blood cell count, cell index, and validation of a clinical model for the diagnosis of health care-associated ventriculitis and meningitis in adults with intracranial hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 178, 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.01.012>
27. Liew, S., Richards, S., Ho, K. M., & Murray, R. (2020). Utility of the cell index in predicting external ventricular drain-related ventriculo-meningitis. *Neurocritical Care*, 33(3), 776–784. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00964-w>
28. Habib, O. B., Srihawan, C., Salazar, L., & Hasbun, R. (2017). Prognostic impact of health care-associated meningitis in adults with intracranial hemorrhage. *World Neurosurgery*, 107, 772–777. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.118>