



FACULTAD DE MEDICINA “HIPOLITO UNANUE”

**ETIOLOGÍA Y PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA DE LA  
VENTRICULITIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE  
NEUROCIRUGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO ENTRE  
ENERO Y DICIEMBRE DEL 2019.**

Línea de investigación: Neurocirugía y Salud Pública

**Tesis para optar el título profesional de Médico cirujano**

**Autor:**

Porras Niño, Oswaldo Jesús

**Asesor:**

Dr. Cerna Iparraguirre, Fernando Jesús

**Jurados:**

Dr. Cordero Pinedo Félix Mauro

Dr. Alvizuri Escovedo José María

Mg. Muñante Ascencio María Salomé

Lima- Perú

2020

***Dedicatoria:***

A mi madre, porque siempre estuvo a mi lado brindándome su amor, su confianza, su apoyo incondicional, su paciencia, su comprensión, su ayuda en todo momento y sus consejos para hacer de mí una mejor persona e hijo; porque gracias a ella pude alcanzar esta meta.

A mi padre y colega, por ser la fuente de mi inspiración profesional. Que con su amor y trabajo me apoyó en mi formación profesional.

A mi maestro y gran amigo, el Dr. César Onofre, a quién lo considero un segundo padre, por estar siempre ahí, en los buenos y en los no tan buenos momentos, por sus enseñanzas, por transmitirme sus conocimientos y experiencias, por ser una excelente persona y profesional. Porque gracias a él, ingresé al mundo de la Neurocirugía de la cual me apasioné; por ser un ejemplo a seguir no solo desde el aspecto profesional como médico sino como persona; y especialmente por ser mi amigo.

### ***Agradecimientos:***

Agradecer primero a Dios, quién supo guiarme por el buen camino, por darme salud, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento, por guiarme en el sendero de lo sensato y darme sabiduría en las situaciones difíciles, por darme el don de la perseverancia para alcanzar esta meta.

A mis padres por darme la vida, por ser la fuente de mi inspiración y motivación para superarme cada día más, y luchar día a día para que lograra escalar y conquistar este peldaño en mi vida. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos y el poder así ayudar con mi trabajo a los que menos tienen.

A mis abuelitos, Jaime y Alicia, por su amor y por apoyarme, y por ser partícipes de esta pasión que siento por la Medicina desde niño y a mi abuelita paterna Yolanda, que aunque no esté físicamente, le agradezco por su amor y por sus sabias palabras.

A la Universidad, a los doctores, mis maestros; que en el andar por la vida nos iremos encontrando; porque cada uno de ustedes ha motivado mis sueños y esperanzas en consolidar un mundo más humano y con justicia.

Al Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño, en especial al Dr. Jefe del Servicio, por brindarme las facilidades, el apoyo y un espacio para realizar este arduo trabajo de Investigación.

A mis queridos colegas y amigos, que me apoyaron y me permitieron entrar en sus vidas durante estos años de convivir dentro de los salones de clases, los laboratorios y el anfiteatro de nuestra Universidad, y en nuestro recorrer por los Institutos de Salud y hospitales, así como nuestras amanecidas estudiando, en mi casa como en alguna otra; son vivencias que nunca las olvidaremos.

Gracias a todos los que han recorrido conmigo este camino, porque me han enseñado a ser más humano.

## ÍNDICE

<b>I. Introducción</b> .....	12
<b>1.1. Descripción y formulación del problema</b> .....	13
<b>1.2. Antecedentes</b> .....	14
<b>1.3. Objetivos</b> .....	19
<b>1.3.1. <i>Objetivo General</i></b> .....	19
<b>1.3.2. <i>Objetivos Específicos</i></b> .....	19
<b>1.4. Justificación</b> .....	20
<b>II. Marco Teórico</b> .....	21
<b>2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación</b> .....	21
<b>2.1.1. <i>Ventriculitis</i></b> .....	21
<b>2.1.2. <i>Resistencia Bacteriana</i></b> .....	48
<b>III. Método</b> .....	71
<b>3.1. Tipo de investigación</b> .....	71
<b>3.2. Ámbito temporal y espacial</b> .....	71
<b>3.3. Variables</b> .....	71
<b>3.4. Población y muestra</b> .....	74
<b>3.5. Instrumentos</b> .....	74
<b>3.6. Procedimientos</b> .....	75
<b>3.7. Análisis de datos</b> .....	75
<b>3.8. Consideraciones éticas</b> .....	76
<b>IV. Resultados</b> .....	77
<b>V. Discusión de resultados</b> .....	121

<b>VI. Conclusiones</b> .....	131
<b>VII.Recomendaciones</b> .....	135
<b>VIII. Referencias</b> .....	136
<b>IX. Anexos</b> .....	157

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla N°1:</b> Características de la Muestra.....	77
<b>Tabla N°2:</b> Etiología de las Ventriculitis en Pacientes Hospitalizados.....	79
<b>Tabla N°3:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Staphylococcus epidermidis</i> aisladas de cultivos de LCR.....	84
<b>Tabla N°4:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> aisladas de cultivos de LCR.....	87
<b>Tabla N°5:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Acinetobacter baumannii</i> aisladas de cultivos de LCR.....	90
<b>Tabla N°6:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de cultivos de LCR.....	93
<b>Tabla N°7:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de Estafilococos coagulasa negativa aisladas de cultivos de LCR.....	96
<b>Tabla N°8:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas de cultivos de LCR.....	100
<b>Tabla N°9:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Pseudomona spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	103
<b>Tabla N°10:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Enterococcus spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	107
<b>Tabla N°11:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aisladas de cultivos de LCR.....	111
<b>Tabla N°12:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Candida spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	114
<b>Tabla N°13:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Serratia spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	117

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico N°1:</b> Etiología de las Ventriculitis en Pacientes según agente patógeno.....	80
<b>Gráfico N°2:</b> Etiología de las Ventriculitis en Pacientes según grupo microbiológico número 1.....	81
<b>Gráfico N°3:</b> Etiología de las Ventriculitis en Pacientes según grupo microbiológico número 2.....	82
<b>Gráfico N°4:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Staphylococcus epidermidis</i> aisladas de cultivos de LCR.....	85
<b>Gráfico N°5:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> aisladas de cultivos de LCR.....	88
<b>Gráfico N°6:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Acinetobacter baumannii</i> aisladas de cultivos de LCR.....	91
<b>Gráfico N°7:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de cultivos de LCR.....	94
<b>Gráfico N°8:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de Estafilococos coagulasa negativa aisladas de cultivos de LCR.....	97
<b>Gráfico N°9:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas de cultivos de LCR.....	101
<b>Gráfico N°10:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Pseudomona spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	104
<b>Gráfico N°11:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Enterococcus spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	108
<b>Gráfico N°12:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aisladas de cultivos de LCR.....	112
<b>Gráfico N°13:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Candida spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	115
<b>Gráfico N°14:</b> Perfil de sensibilidad de cepas de <i>Serratia spp</i> aisladas de cultivos de LCR.....	118

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la etiología de las ventriculitis, conocer los patrones de sensibilidad bacteriana e identificar las principales bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas en cultivos de líquido cefalorraquídeo.

**Métodos:** Se realizó un estudio de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron las cepas obtenidas de cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos desde Enero hasta Diciembre del 2019. Se obtuvo los porcentajes de cepas sensibles para distintos antibióticos.

**Resultados:** Se identificaron 110 cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos en el servicio de Neurocirugía, se observó que los principales microorganismos causantes de las ventriculitis fueron: *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus haemolyticus*. Siendo *Staphylococcus epidermidis* el agente patógeno más frecuente, además se analizó su patrón de sensibilidad y se observó que más del 60% de sus cepas fueron sensibles a Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid y Trimetoprima/Sulfametoxazol, mientras que Ciprofloxacino, Levofloxacino, Oxacilina, Clindamicina, Penicilina G, Eritromicina y Azitromicina presentan menos del 30% de cepas sensibles. Además, se identificó que el porcentaje de cepas de *Staphylococcus epidermidis* Meticilino Resistentes es de 95%.

**Conclusiones:** El germen aislado con mayor frecuencia de los cultivos de líquido cefalorraquídeo fue *Staphylococcus epidermidis*, las cepas de *Staphylococcus epidermidis* son sensibles a Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid y Trimetoprima/Sulfametoxazol, sin embargo, son resistentes a Ciprofloxacino, Levofloxacino, Oxacilina, Clindamicina, Penicilina G, Eritromicina y Azitromicina. Las principales bacterias productoras de



Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) fueron: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

**Palabras clave:** Ventriculitis, Cultivo de líquido cefalorraquídeo, Resistencia bacteriana, Betalactamasa de espectro extendido.

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the etiology of ventriculitis, to know the patterns of bacterial sensitivity and to identify the main producing bacteria of Extended Spectrum Betalactamases (ESBL) in cerebrospinal fluid cultures.

**Methods:** A cross-sectional, descriptive and retrospective study was conducted in which the strains obtained from positive cerebrospinal fluid cultures from January to December 2019. The percentages were obtained of sensitive strains for different antibiotics.

**Results:** 110 positive cerebrospinal fluid cultures were identified in the Neurosurgery department, it was observed that the main microorganisms causing ventriculitis were: *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus haemolyticus*. Being *Staphylococcus epidermidis* the most frequent pathogen, its sensitivity pattern was also analyzed and it was observed that more than 60% of its strains were sensitive to Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid and Trimethoprim / Sulfamethoxazole, while Ciprofloxacin, Levofloxacin, Oxacillin, Clindamycin, Penicillin G, Erythromycin and Azithromycin have less than 30% of sensitive strains. In addition, it was identified that the percentage of Meticillin Resistant *Staphylococcus epidermidis* strains is 95%.

**Conclusions:** The germ most frequently isolated from cerebrospinal fluid cultures was *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis* strains are sensitive to Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid and Trimethoprim / Sulfamethoxazole, however they are resistant to Ciprofloxacin, Levofloxacin, Oxacilin, Clindamycin, Penicillin G, Erythromycin and Azithromycin. The main bacteria producing Extended Spectrum Betalactamase (ESBL) were: *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

**Keywords:** Ventriculitis, Cerebrospinal fluid culture, Bacterial resistance, Extended spectrum betalactamase.

## I. Introducción

La ventriculitis es una de las patologías más frecuentes en el servicio de Neurocirugía Pediátrica, además es una de las principales causas de incremento de la morbilidad nosocomial. Por lo tanto, conocer los principales microorganismos aislados, así como sus respectivos patrones de sensibilidad - resistencia, permitiría identificar la variación que existe entre las diferentes especies de gérmenes y por ende, orientar la antibioterapia empírica inicial con mayor certeza.

En este sentido, los patógenos más comunes en la ventriculitis han desarrollado y expresado mecanismos de resistencia adquiridos o intrínsecos, por ejemplo, los microorganismos grampositivos como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina; y *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina. Dentro de los gérmenes gramnegativos están las enterobacterias con producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia* multirresistentes y panresistentes.

Jones (2001) afirma que “la frecuencia de aislamiento de patógenos y la resistencia bacteriana varían en grado amplio según sean las diferentes regiones geográficas, incluso entre hospitales del mismo país y ciudad.” (p. 400). La Organización Mundial de la Salud ha considerado la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana como un problema prioritario y por ello desde septiembre de 2001 se instituyó una medida global para la contención de la resistencia antimicrobiana (Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance), que incluye como medida fundamental la vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana. (World Health Organization, 2002). Por estas razones, es de

suma importancia publicar y dar a conocer los patrones y tendencias de sensibilidad en los diferentes hospitales del país y del mundo para aplicar o intensificar medidas estrictas de vigilancia y control del uso de los antibióticos. (Goldmann et al., 1997, pp. 139-145; Oplustil et al., 2001, pp. 8-12).

### **1.1. Descripción y formulación del problema**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la prescripción no adecuada y abusiva de los antibióticos, la prolongación de los planes más allá de lo necesario, la irregularidad en la toma de las drogas y la automedicación, unas de las principales causas del incremento de la resistencia bacteriana. (World Health Organization, 2002; Murillo et al., 2006, pp. 170-181). En el caso de los patógenos más comunes de la ventriculitis, la resistencia se atribuye también, al uso de tratamientos empíricos indiscriminados que genera portadores de cepas con resistencia múltiple a medicamentos de uso convencional para esta patología.

Por ser este un problema frecuente en la etapa pediátrica y de considerables consecuencias; se ha visto que los pacientes complejos con múltiples comorbilidades como hidrocefalia, mielomeningocele, granulomas eosinófilos, encefalocelos, fístulas de líquido cefalorraquídeo u otras patologías que requieren colocación de sistemas de derivación ventricular externa se han incrementado últimamente, particularmente en Hospitales de nivel III como es el caso del INSN y, por lo tanto, se requiere de información y evidencia que permita elaborar pautas de atención en este tipo de pacientes. Por ello, es de mucha importancia conocer la etiología y el patrón de sensibilidad - resistencia antimicrobiana en una población determinada, ya que esto contribuye a establecer mejores tratamientos

farmacológicos con fundamento en evidencias microbiológicas, para lograr un mejor manejo individualizado de los pacientes y un uso racional de los antibióticos.

Por todo lo expuesto se hace necesaria la formulación de las siguientes preguntas:

¿Cuál es la etiología, patrones de resistencia bacteriana y especies productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?

¿Cuál es la etiología más frecuente de las infecciones por Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?

¿Cuáles son los patrones de resistencia más frecuentes de los microorganismos causantes de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?

¿Cuáles son las bacterias que producen con mayor frecuencia Betalactamasas de Espectro Extendido en Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?

## **1.2. Antecedentes**

Licea (2014) refiere, que a pesar que las publicaciones describen una frecuencia predominante (60-80%) de gérmenes grampositivos de piel, como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, en este estudio no se encontró diferencia entre gérmenes grampositivos y bacilos gramnegativos. Asimismo, se describe 50% de resistencia a meticilina, mientras que los autores encontraron 20%. En cuanto a los Gram

negativos, *Escherichia coli* fue el más frecuente, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia*; estos últimos tienen particular interés por su alta resistencia, particularmente la *Klebsiella* por su patrón BLEE que genera resistencia hasta en el 100%. Los actuales patrones de resistencia ocasionan falta de eficacia al tratamiento empírico convencional recomendado con cefalosporina de tercera generación y glucopéptido haciendo necesario individualizar el tratamiento empírico inicial de acuerdo a los factores de riesgo y patrón de resistencia antibiótica institucional.

Guillen et al. (2007) encontraron en el servicio de neurocirugía pediátrica del Hospital Lenin Fonseca que los gérmenes más frecuentes encontrados en los pacientes fue Estafilococo Coagulasa Negativo con 33%, seguido de *Escherichia coli* con un 16%, luego *Acinetobacter spp* y *Pseudomona spp* con 8.3%. Así mismo, en infección de herida quirúrgica los gérmenes con mayor frecuencia fueron el Estafilococo Coagulasa Negativo y *Escherichia coli* en 28.5%. El antecedente previo de uso de DVP tuvo un OR de 1.5. Los factores que más se asociaron a ventriculitis fueron: peso menor de 2.5 kg, con OR de 5.16; edad gestacional menor a 37 semanas, antecedentes de transfusión sanguínea, antecedentes de uso de DVP, antecedentes de sepsis y antecedentes de uso de antibioticoterapia profiláctica.

Se realizó un estudio en Managua, Nicaragua en el Hospital Manuel de Jesús Rivera de los pacientes tratados con sistema improvisado de derivación ventricular externa en el periodo comprendido de Enero 2012 a Enero 2013. Se determinó que de los 31 pacientes que se lograron incluir en su estudio, 13 fueron del sexo masculino y 18 del femenino; la mediana de edad fue de 8 meses y la población varía entre 30 días y 14 años de edad, con un rango intercuartílico de 1.1 a 4 años. La distribución según edad fue lactantes menores,

15 casos para un 48.1 %, lactantes mayores, 9 casos para 29%, edad preescolar, 6 casos para 19 %, edad puberal un solo caso para un 3.2 %, del 100 % de estudiados. En 67.8 % se vio, que no tenían perfil bacteriológico de líquido cefalorraquídeo obtenido al momento de la colocación de la derivación ventricular. En 29 % se observó un germen Gram negativo.

El principal agente etiológico bacteriano aislado en este estudio fue el *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente con un 9.6%, seguido de *Serratia odorifera* con un 6.4%, y *Acinetobacter baumannii* con un 3.2%, en el 74.4% de los líquidos obtenidos durante la colocación y el seguimiento no hubo crecimiento bacteriano. En pacientes que tuvieron glucorraquia menor de 15 mg/dL se aislaron 19.2% del total de gérmenes. El antibiograma mostro que el 50% de los gérmenes aislados es multirresistentes, y todos los gérmenes aislados poseen resistencia cruzada a los fármacos más habitualmente empleados. Se concluyó en esa investigación en cuanto al perfil socio demográfico que la edad promedio es de 8 meses con predominio del sexo femenino y de origen rural, el principal germen causal fue estafilococo multirresistente, la principal indicación de colocación de derivación ventricular fue la ventriculitis, la principal indicación de retiro de sistema de derivación ventricular fue la colocación de un sistema de derivación definitivo y, finalmente el tiempo de permanencia del sistema de derivación ventricular supero las 3 semanas. (Sánchez, 2013).

Morales et al. (2016) refieren, en su trabajo de investigación, el cual tuvo como objetivo describir el comportamiento clínico epidemiológico y manejo de la ventriculitis en pacientes pediátricos con derivación ventriculoperitoneal en el Hospital Manuel de Jesús Rivera, durante el periodo de enero 2008 a febrero 2013.



En este estudio se concluye que el grupo etario más frecuente fue el de 0 - 6 meses, el sexo masculino y procedencia urbana. El cultivo de LCR fue negativo (66.7%) en su mayoría. Los gérmenes aislados de acuerdo al cultivo fueron Gram (+) en el 14.8%, 7.4% Gram (-), en el 7.4% se aisló tanto un germen Gram (+) como Gram (-) y en 3.7% se aislaron dos gérmenes Gram (-). Del grupo de bacterias Gram (+), 5 casos fueron Estafilococo Coagulasa Negativo y, solo en un caso se aisló *Enterococo faecalis*. Por otra parte, de las bacterias Gram (-), 3 casos correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, de las cuales 1 fue aislada posterior al aislamiento de un Estafilococo Coagulasa Negativo en el mismo paciente; en 2 casos se aisló *Acinetobacter baumannii*, en uno de ellos fue posterior al aislamiento de un Estafilococo Coagulasa Negativo y, en el otro, precedió al aislamiento de otra bacteria Gram (-) conocida como *Burkholderia cepacia*.

Además, respecto a la resistencia antimicrobiana, los autores encontraron, que en el 22.2% hubo resistencia a más de 3 antibióticos, en 3.7% a 2 fármacos y en 7.4% no se reportó antibiograma adjunto al germen aislado. Específicamente por germen, se vio que el Estafilococo Coagulasa Negativo fue resistente en 2 aislamientos (40%) para cada uno de los siguientes antibióticos mencionados: penicilina G, oxacilina, tetraciclina, trimetropim sulfametoxazol y gentamicina; de igual forma se observó resistencia en 1 aislamiento (20%) para eritromicina, ciprofloxacina, clindamicina y cloranfenicol. El *Enterococo faecalis* (66.6%) mostro resistencia intermedia exclusivamente a vancomicina. *Klebsiella pneumoniae* fue resistente en 2 aislamientos a Trimetropim sulfametoxazol, en 1 a meropenem y, en 2 aislados (66.6%) fue BLEE (+). Por su parte, *Acinetobacter baumannii* fue resistente a meropenem en 1 aislamiento (50%) y, en los 2 aislados (100%) resultó ser

BLEE (+). Finalmente, el único aislado de *Burkholderia cepacia* fue resistente tanto a meropenem como a ceftazidima.

Jiménez et al. (2008) señalaron, que los microorganismos aislados varían según la patogénesis de la infección y el tipo de sistema derivativo. Los más frecuentes son los gérmenes de la piel: *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* (60-80%, el 50% de los cuales son resistentes a meticilina). Los bacilos gramnegativos (10-25% de los casos) suelen ser patógenos nosocomiales o se aíslan en shunts que drenan el LCR a la cavidad peritoneal (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella pneumoniae*). Los aislamientos polimicrobianos son frecuentes (10-15%), a veces de enterobacterias y anaerobios (sugestivos de perforaciones de víscera hueca por el catéter distal). En las derivaciones externas, los cocos grampositivos se aíslan en el 25-56%. El resto son bacilos gramnegativos, generalmente nosocomiales y multirresistentes, aislados en pacientes ingresados en UCI.

Además, indicaron que, *Propionibacterium acnes* está adquiriendo gran importancia en los últimos años y se ha aislado hasta en el 50-75% de las infecciones de shunts. Las infecciones fúngicas se describen en el 6-17%, sobre todo por *Candida spp.*, y en pacientes en tratamiento antimicrobiano prolongado, con esteroides, alimentación parenteral y/o inmunocomprometidos.

En una revisión de pacientes de oncología en el Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering con meningitis entre 1993 y 2004, el 7% de los pacientes estaban infectados con *Cryptococcus neoformans* y el 1% con *Candida albicans*. Además, determinaron que el 78% de estos pacientes tenían neurocirugía previa. (Safdieh et al., 2008, pp. 943-977).

Moon et al. (2013) encontraron en una serie de casos recientes de 40 pacientes con meningitis por *Acinetobacter baumannii*, que la mortalidad fue del 39%; El 55% de ellos tenían aislamientos resistentes a los carbapenémicos. El uso de colistimetato intraventricular o intratecal en aquellos con resistencia a carbapenem se asoció con una cura de la meningitis (pp. 916–919).

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. *Objetivo General***

Determinar la etiología, los patrones de resistencia bacteriana y especies productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.

#### **1.3.2. *Objetivos Específicos***

Identificar los principales agentes causantes de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.

Conocer los patrones de resistencia de los principales agentes causantes de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.

Identificar las principales bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido causante de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.

#### **1.4. Justificación**

Es importante destacar que, la resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico. (Oteos et al., 2002, p. 28; Alós, 2015, pp- 692-699; Fernandez et al., 2003, pp. 44-48; Conly et al., 2002, pp. 885-891).

No obstante, la resistencia bacteriana es un fenómeno cada vez más preocupante hoy en día, ya que tenemos menos antibióticos para tratar estas bacterias multidrogoresistentes. Incluso ya hay gérmenes multidrogoresistentes en cuyo antibiograma muestra resistencia a todos los antibióticos examinados, entorpeciendo severamente el tratamiento del paciente.

Por otra parte, la resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas (Schoevaerds, et al., 2011, p. 12).

Por lo tanto, la finalidad de este proyecto es conocer los agentes etiológicos principales de ventriculitis y sus respectivos patrones de resistencias, para que de esta manera se ayude a formar un perfil de sensibilidad antimicrobiana y hacer un uso racional de antibióticos, dirigidos esta vez por el perfil de sensibilidad encontrados.

## II. Marco Teórico

### 2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

#### 2.1.1. *Ventriculitis*

La ventriculitis es la inflamación de las paredes de los ventrículos cerebrales secundaria a una infección. Horan et al. (2008) indicaron, que desde la perspectiva de The Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN) (La Red Nacional de Seguridad de la Atención Sanitaria de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades), la ventriculitis se define como (debe incluir al menos uno de los siguientes criterios): (CDC/NHSN, 2015)

- Aislamiento de microorganismos en cultivo de LCR.
- Al menos dos de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida en pacientes mayores de 1 año: fiebre  $> 38^{\circ} \text{C}$  o dolor de cabeza, signos meníngeos o signos de nervios craneales, o al menos 2 de los siguientes síntomas sin otra causa reconocida en pacientes  $\leq 1$  año de edad: fiebre  $> 38^{\circ} \text{C}$  o hipotermia  $< 36^{\circ} \text{C}$ , apnea, bradicardia o irritabilidad, y al menos uno de los siguientes hallazgos en líquido cefalorraquídeo:
  - Incremento de la celularidad (glóbulos blancos), aumento de proteínas o disminución de la glucosa de LCR.
  - Tinción de Gram positiva en LCR
  - Aislamiento de microorganismo en hemocultivo
  - Antígeno positivo en LCR, sangre u orina o Prueba de laboratorio de diagnóstico positiva de LCR (no cultivo), sangre u orina.
  - Anticuerpos positivos (IgM) o incremento de 4 veces los títulos de IgG pareados para un patógeno determinado. (pp. 309-332).

Aunque hay muchos microorganismos que pueden causar ventriculitis, los más comunes son los grampositivos de la piel causan el 60-93% de las ventriculitis: *Staphylococcus epidermidis*, 47-64% y *Staphylococcus aureus*, 12-29%. (Beer et al., 2008, pp. 1617-1624; Bota et al., 2005, pp. 468-472; Peña et al., 2012, pp. 38-43). Los bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella pneumoniae*) representan el 10-20% de los casos; suelen ser patógenos nosocomiales. (Jiménez et al., 2008, p. 250; Wang et al., 2005, pp. 647-650; European Centre for Disease Prevention and Control, 2013).

Tunkel et al. (2017) mencionan que la ventriculitis asociada a la atención médica, se aborda específicamente desde múltiples enfoques o perspectivas como: las infecciones asociadas con las derivaciones del líquido cefalorraquídeo, los drenajes del líquido cefalorraquídeo, la terapia con medicamentos intratecales (p. Ej., Baclofeno), el hardware de estimulación cerebral profunda, y neurocirugía y traumatismo craneal. Estas infecciones pueden ser difíciles de diagnosticar porque los cambios en los parámetros del líquido cefalorraquídeo a menudo son sutiles, lo que dificulta determinar si las anomalías están relacionadas con la infección, con la colocación de dispositivos o después de la neurocirugía. (pp. e34-e65).

#### **2.1.1.1. Ventriculitis asociadas a derivaciones de líquido cefalorraquídeo.**

Edwards et al. (2017). afirman que las derivaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) se consideran catéteres permanentes en los que el extremo proximal de la derivación se encuentra en el ventrículo cerebral, el espacio subdural, un quiste intracraneal o el espacio subaracnoideo lumbar; el extremo distal generalmente termina en el espacio peritoneal, pleural o vascular. Por lo general, parte del sistema (como un componente

integrado separado) es una válvula reguladora de presión que generalmente se coloca justo fuera del cráneo o como parte integral del tubo distal. (pp. 1638-1648). En relación a los sistemas de derivación, los depósitos para acceso percutáneo intermitente también pueden agregarse al sistema o incorporarse al conjunto de la válvula. Además, el hardware adicional puede incluir válvulas antisifón y varios conectores, lo que permite la interconexión de más de un catéter o dispositivo.

La incidencia de casos de ventriculitis asociadas a derivaciones de LCR (es decir, la aparición de infección en cualquier paciente) ha oscilado entre el 5% y el 41% en varias series, aunque la incidencia suele oscilar entre el 4% y el 17% (McGirt et al., 2002, pp. 248-255; Vinchon et al., 2006, pp. 692-697; Conen et al, 2008, pp. 73-82). Morissette et al. (1993) encontraron que la incidencia operativa de la ventriculitis en su estudio (es decir, la aparición de infección por procedimiento) ha oscilado entre el 2,8% y el 14%, aunque la mayoría de las series han informado generalmente tasas de infección operativa de menos del 4% (pp. 118-122).

Van de Beek et al. (2010) y Simon et al. (2014) determinaron que los factores asociados con un mayor riesgo de infección de la derivación del LCR incluyen parto prematuro (especialmente cuando se asocia con hemorragia intraventricular), edad más joven, ventriculitis previa asociada a derivación, causa de hidrocefalia (más probable después de meningitis purulenta, hemorragia y mielomeningocele), neurocirujano menos experimentado, mayor número de personas que atraviesan el quirófano, exposición a guantes quirúrgicos perforados, uso intraoperatorio del neuroendoscopio, mayor duración del procedimiento de derivación, inserción del catéter por debajo del nivel del cuerpo vertebral T7 en aquellos con derivación ventriculoatrial, preparación inadecuada de la piel

del paciente, afeitado de la piel, exposición de grandes áreas de la piel del paciente durante el procedimiento y revisión de la derivación (el riesgo es especialmente alto en quienes se someten a 3 o más revisiones) (pp. 146-154; pp. 1462-1468).

Conen et al. (2008) indicaron que existen 4 mecanismos por los cuales las derivaciones del LCR pueden infectarse. El primer mecanismo, y el más frecuente, es la colonización de la derivación en el momento de la cirugía. Este mecanismo es sugerido por el momento de la mayoría de las infecciones por derivación y por los microorganismos que están aislados. En un estudio en adultos con ventriculitis asociadas a la derivación del LCR, el 62% ocurrió dentro del primer mes después de la cirugía de derivación y se pensó que el 72% se adquirió intraoperatoriamente. (pp. 73-82). Así mismo, el segundo mecanismo es la infección retrógrada desde el extremo distal de la derivación; por ejemplo, la perforación intestinal puede conducir a la contaminación del catéter distal en pacientes con derivaciones ventriculoperitoneales. Además, ciertas poblaciones de pacientes con derivaciones del LCR, como aquellas con mielomeningocele, pueden haberse sometido a múltiples procedimientos intraabdominales relacionados con la continencia del intestino o la vejiga y pueden estar en mayor riesgo de infección por derivación a través de esta ruta. Un tercer mecanismo es a través de la piel, como después de la inserción de una aguja en el reservorio o la derivación para cultivar el LCR o evaluar la permeabilidad, después de la inyección de un medicamento en el reservorio ventricular o después de la erosión del catéter a través de la piel. Concluyen que el cuarto mecanismo es la siembra hematológica; los pacientes con derivaciones ventriculoatriales tienen un cuerpo extraño (es decir, el catéter) en el sistema vascular y tienen un riesgo continuo de infección por bacteriemia (con una infección retrógrada). (Conen et al., 2008)



**a) Clínica:**

Conen et al. (2008) señalan que las características clínicas de la infección por derivación del LCR pueden ser bastante variables y dependen de la patogénesis de la infección, la virulencia del organismo y el tipo de derivación (pp. 73-82). Braxton et al. (2005) y Snowden et al. (2012) mencionan que a diferencia de los organismos que causan meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, los que causan ventriculitis asociada al catéter de LCR o sistema de derivación, como los *Estafilococos Coagulasa Negativos* y *Propionibacterium acnes*, son indolentes, provocan una inflamación mínima y son principalmente patógenos en presencia de material protésico. Con frecuencia, puede haber solo ventriculitis mínima sin afectación meníngea o solo bloqueo mecánico como resultado de la formación de biopelículas en o sobre el catéter (pp. 249-255; pp. 3206-3214). Por lo tanto, los síntomas clínicos de la meningitis pueden estar ausentes y la presentación clínica es más sutil con una mayor duración de los síntomas. Esto indica que los síntomas más frecuentes en pacientes con infección por derivación del LCR son dolor de cabeza, náuseas, letargo y cambios en el estado mental (observados en hasta el 65% de los pacientes infectados). Estos síntomas ocurren como resultado del mal funcionamiento de la derivación secundario a la infección. En cuanto la fiebre se informa en tan solo el 14% hasta el 92% de los casos, por lo que la ausencia de fiebre no puede excluir la posibilidad de infección, aunque la fiebre generalmente está presente en la mayoría de los pacientes. El dolor, a menudo relacionado con la infección en las terminaciones peritoneales o pleurales de la derivación, puede estar ausente en hasta el 60% de las infecciones. (Bryant et al., 1988, pp. 50-55). Piatt et al. (2008) afirman que en la ventriculitis, clínicamente, los síntomas individuales no suelen ser tanto sensibles como específicos (pp. 201-210). Esto no

es sorprendente ya que los síntomas de presentación más comunes asociados con una solicitud de evaluación de una derivación del LCR por infección (es decir, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, irritabilidad y fiebre) están presentes en una amplia variedad de otras enfermedades. Debido a que la gran mayoría de las infecciones por derivación ocurren en los primeros meses después de la cirugía de derivación, los valores predictivos positivos y negativos de los síntomas individuales cambiarán dependiendo de cuándo se realizó el procedimiento de derivación (Rogers et al., 2012. 405-409).

Odio et al. (1984) mencionan que los síntomas y signos de una infección de la derivación del LCR pueden referirse a la porción proximal o distal de la derivación. La infección que comienza en la porción proximal de la derivación (es decir, el catéter dentro del espacio del LCR) puede provocar ventriculitis o meningitis y puede causar obstrucción de la derivación o disminución de la función (pp. 1103-1108).

Los síntomas de infección relacionados con la porción distal de la derivación son más específicos de la ubicación del terminal (Odio et al., 1984, pp.1103-1108). Las derivaciones infectadas que terminan en el espacio peritoneal o pleural pueden provocar una respuesta inflamatoria en el tejido absorbente (es decir, peritonitis o pleuritis). En relación a los pacientes con derivaciones ventriculoperitoneales infectadas, los síntomas de peritonitis aparecen a medida que la inflamación peritoneal se vuelve más grave y se desarrollan fiebre, anorexia y otros signos y síntomas de abdomen agudo. De esta forma, con organismos de baja virulencia, los signos de localización de peritonitis pueden limitarse a sensibilidad abdominal y/o protección. Además, en la cavidad peritoneal, los mecanismos de defensa del huésped intentan limitar la infección, lo que a menudo resulta en el enquistamiento del catéter de derivación, la acumulación de líquido dentro del quiste y la

loculación de bolsas de líquido dentro del abdomen. Estas colecciones de líquidos, a menudo denominadas pseudoquistes, pueden crecer bastante porque el LCR loculado no se absorbe dentro del quiste. Se puede producir una obstrucción parcial o completa de la derivación. Sin embargo, la formación de pseudoquistes puede ser el resultado de etiologías no infecciosas (p. Ej., Respuesta inflamatoria local al cuerpo extraño) que se resolverán con el reimplante de la parte distal del catéter. (Tunkel et al., 2017, pp. e34-e65).

Así mismo las derivaciones ventriculoatriales infectadas pueden provocar bacteriemia secundaria a un LCR infectado que ingresa directamente al torrente sanguíneo, un trombo infectado o una vegetación mural auricular al final del catéter vascular, o una endocarditis bacteriana verdadera. Sin embargo, la presentación clínica de una derivación vascular infectada suele ser inespecífica, y a menudo se observa fiebre y letargo (Tunkel et al., 2017, pp. e34-e65). Odio et al. (1984) y Kontny et al. (1993) señalan que una complicación única de una derivación vascular crónica es la nefritis, que se observa en 4% a 14% de los pacientes con derivaciones ventriculoatriales infectadas. La mayoría de las bacterias aisladas en pacientes con nefritis por derivación son generalmente estafilococos coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*, aunque se han aislado los difteroides y otros patógenos. La patogenia de la nefritis por derivación es similar a la de la endocarditis bacteriana subaguda, con depósito de inmunoglobulina M y complejos de antígeno-anticuerpo G en los glomérulos renales. El sistema del complemento se activa con el posterior agotamiento de los factores circulantes del complemento C3 y C4. Si no se detecta esta afección, se puede producir una lesión renal permanente. (pp. 1103-1108; pp. 89-92).

Sin embargo, algunas infecciones por derivación son insidiosas y causan pocos o ningún síntoma, tal vez solo una fiebre baja intermitente o malestar general. El paciente puede presentarse con una oclusión inexplicada de un catéter peritoneal abierto o falla en la absorción peritoneal de LCR. (Tunkel et al., 2017, pp. e34-e65).

## **b) Parámetros del Líquido Cefalorraquídeo**

### **i. Recuento celular, glucosa y proteínas**

Las infecciones por derivación del LCR y las infecciones por drenaje del LCR son difíciles de diagnosticar. Conen et al. (2008) indican que no se han evaluado los parámetros de laboratorio inespecíficos (p. Ej., Leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva) en el enfoque para el diagnóstico de estas infecciones. En pacientes con sospecha de infección por derivación del LCR (es decir, en aquellos en los que se sospecha evidencia de infección y se han excluido otras fuentes de infección), es necesario consultar con un neurocirujano para acceder al LCR para su análisis. Tenga en cuenta que es posible que no sea necesario obtener LCR si se ha identificado otra fuente clara de infección. Los cambios en los parámetros del LCR pueden ser sutiles (pp. 73-82), por lo que es difícil determinar si las anomalías están relacionadas con la infección o son secundarias a la razón subyacente de la colocación del catéter o como resultado de la neurocirugía (Schade et al., 2006, pp. 101-108). Aunque los recuentos altos de glóbulos blancos en el LCR se correlacionan con la presencia de infección, la infección puede estar presente incluso en pacientes con recuentos normales de glóbulos blancos en el LCR. El recuento de glóbulos blancos en el LCR y las concentraciones de lactato fueron normales en aproximadamente el 20% de los episodios en un estudio de adultos con infección asociada a derivación (Conen et al., 2008, pp. 73-

82). La eosinofilia del LCR (> 8% del recuento diferencial) se ha asociado con una infección indolente. Utilizando una definición más flexible de eosinofilia (es decir, > 1% del recuento diferencial), Fulkerson et al. (2008) observaron una correlación de la eosinofilia con la infección del LCR pero también con la extravasación subcutánea (no transcutánea) del LCR, sangre en el LCR, edad más joven en la inserción de la derivación, y hemorragia intraventricular como causa de la hidrocefalia (pp. 288-295). Sin embargo, otros han cuestionado la asociación entre el recuento de eosinófilos en el LCR y la infección (Heidemann et al., 2010, pp. 255-258). Forgacs et al. (2001) afirman que el recuento celular puede verse oscurecido por una cirugía reciente durante la cual la sangre se derramó en el LCR o puede haber causado una reacción inflamatoria, llamada meningitis química. También se debe prestar atención al sitio de muestreo de LCR, ya que el recuento de glóbulos blancos en LCR en muestras obtenidas por aspiración de derivación o de líquido ventricular tiende a ser menor que cuando se obtiene LCR después de la punción lumbar. Por el contrario, también se debe considerar que en muchos pacientes con derivaciones del LCR en el espacio ventricular, la cisterna lumbar puede no estar en comunicación con el espacio ventricular, como es el caso de la hidrocefalia obstructiva (pp. 179-185).

## **ii. Cultivo**

Tunkel et al. (2017) refieren que los cultivos de LCR de derivación, reservorio o drenaje son las pruebas más importantes para establecer el diagnóstico de ventriculitis. El cultivo generalmente será positivo en pacientes con un dispositivo infectado incluso cuando no haya pleocitosis o alteraciones en las químicas del LCR. Los cultivos positivos solo en caldo de tioglicolato deben interpretarse con precaución, pero pueden ser significativos en

las circunstancias clínicas apropiadas (p. Ej., En pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano previo). Los cultivos de LCR pueden requerir varios días o semanas de incubación antes de que puedan llamarse negativos, especialmente para organismos de crecimiento lento como *Propionibacterium acnes*, o los resultados pueden ser negativos en pacientes que han recibido terapia antimicrobiana previa. Un resultado negativo de un cultivo de LCR no excluye la posibilidad de infección, y los cultivos deben repetirse si los cultivos iniciales son negativos y se considera probable la infección (pp. e34-e65). Nigrovic et al. (2008) encontraron en un estudio de 245 niños con meningitis bacteriana, que la sensibilidad del cultivo de LCR disminuyó del 88% al 70% con cualquier uso de terapia antimicrobiana ( $P < 0.001$ ). La sensibilidad disminuyó aún más al 59% si la terapia antimicrobiana se administró durante más 24 horas antes de la punción lumbar, aunque los pacientes con derivaciones del LCR se excluyeron específicamente de este estudio (pp. 726-730). Actualmente se carece de un estudio similar en pacientes con ventriculitis y meningitis asociadas a la atención médica. Sin embargo, un estudio de 86 casos de sospecha de meningitis nosocomial mostró que el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ARNr 16S de amplio rango detectó bacterias en aproximadamente el 50% de los casos de cultivo negativo (Banks et al., 2005, pp. 1237-1243). La mayoría de los pacientes con PCR positiva y cultivo negativo habían recibido terapia antimicrobiana previa.

Ocasionalmente, las derivaciones del LCR se pueden aprovechar para evaluar la función en pacientes sin evidencia clínica de infección y se puede encontrar que es positivo para el cultivo. En esta situación, la contaminación puede ser responsable del cultivo positivo, pero debe considerarse seriamente la infección verdadera. La derivación debe

volverse a tapar; un cultivo positivo con el mismo microorganismo suele ser indicativo de infección verdadera. La falla de la derivación en ausencia de infección de la derivación es una ocurrencia común; los componentes de la derivación se extraen con frecuencia durante los procedimientos quirúrgicos para revisar la derivación fallida. En ausencia de evidencia clínica de una infección por derivación del LCR, no se recomiendan los cultivos de rutina de los componentes de la derivación, cuando se extraen las derivaciones para otras indicaciones (Tunkel et al., 2017).

En pacientes con derivaciones ventriculoatriales, se deben realizar hemocultivos porque la bacteriemia está invariablemente presente en pacientes con derivaciones ventriculoatriales infectadas (hemocultivos positivos en > 90% de los casos). Esto contrasta con las infecciones en otros tipos de derivaciones del LCR en las que la incidencia de hemocultivos negativos se acerca al 80% (Schoenbaum et al., 1975, pp. 543-552). En este sentido los hemocultivos pueden considerarse en estos pacientes, aunque los resultados positivos deben interpretarse con cautela en pacientes con derivaciones del LCR no vascular y pueden representar un contaminante u otra fuente de infección.

#### **2.1.1.2. Ventriculitis asociadas a drenajes de líquido cefalorraquídeo.**

Lozier et al. (2002) afirman que los drenajes del LCR son catéteres temporales que desvían el LCR externamente. El extremo proximal se encuentra en el ventrículo cerebral (drenaje ventricular), el espacio subdural, un quiste intracraneal o el espacio subaracnoideo lumbar (drenaje lumbar). Los drenajes ventriculares externos son más útiles para el tratamiento temporal en pacientes con presión intracraneal elevada secundaria a hidrocefalia aguda causada por hemorragia intracraneal, obstrucción de la neoplasia de la circulación del LCR o trauma. El extremo distal del catéter está conectado a un sistema de

recolección, que tiene una cámara de goteo, puertos para medir la presión intracraneal, puertos de muestreo e inyección (utilizados para obtener LCR e inyectar medicamentos) y una bolsa de recolección. Los drenajes generalmente se colocan a través de una incisión y luego se tunelizan una distancia por vía subcutánea antes de salir a través de la piel (pp. 170-182). En pacientes con drenajes ventriculares externos, la incidencia de ventriculitis ha oscilado entre 0% y 22%. Ramanan et al. (2015) encontraron que en un metaanálisis grande de 35 estudios dieron como resultado 752 infecciones de 66 706 días de catéter de observación, la incidencia global combinada de infección por LCR relacionada con el drenaje ventricular externo fue de 11.4 por 1000 días de catéter (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9.3-13.5); Para estudios de alta calidad, la incidencia fue de 10,6 por 1000 días de catéter (IC 95%, 8,3-13). Los factores asociados con un mayor riesgo de infección son hemorragia intraventricular o subaracnoidea, fractura craneal con fuga de LCR, irrigación con catéter, craneotomía y duración de la cateterización. Aunque existe controversia con respecto a la relación entre la duración del cateterismo y el riesgo de infección, la mayoría de los estudios consideran que la duración extendida del catéter (generalmente superior a 5 días) es un factor de riesgo importante para la infección posterior (Lozier et al., 2002, pp. 170-182). Sin embargo, en el metaanálisis citado anteriormente (Ramanan et al., 2015), los estudios en los que los pacientes tenían una duración media del catéter de menos de 7 días tenían una tasa de infección agrupada del drenaje ventricular externo de 19.6 por 1000 días de catéter, 12.8 por 1000 días de catéter para drenajes colocados durante 7-10 días, y 8 por 1000 días de catéter para drenajes en el lugar por más de 10 días. Aunque es muy probable que la infección se introduzca al momento de la colocación, la infección retrógrada es otro mecanismo de infección de los drenajes del LCR. Los microorganismos pueden ingresar al



dispositivo mediante el seguimiento desde el sitio de salida a lo largo del dispositivo, obteniendo acceso a la columna de fluido que drena el LCR, o pueden introducirse al enjuagar el tubo para mantener la permeabilidad tubular.

Los autores refieren además que los drenajes lumbares externos, pueden colocarse para tratar las complicaciones de una fuga de LCR transcutánea quirúrgica o postraumática o para ayudar en el diagnóstico de hidrocefalia de presión normal (potencialmente un grupo de menor riesgo), se han asociado con tasas de meningitis de hasta 5%. Los factores de riesgo asociados con estos drenajes incluyen la desconexión del sistema de drenaje externo y la presencia de otras infecciones. Governale et al. (2008) identificaron en un estudio en el que participaron 233 pacientes consecutivos que se sometieron a un drenaje lumbar externo para pruebas de hidrocefalia a presión normal, la tasa de meningitis fue baja (0,8%). Los investigadores en ese estudio utilizaron un protocolo estricto que no requería pruebas de vigilancia del LCR, drenaje de LCR por un máximo de 5 días, reconexión estéril después de la desconexión o fractura del drenaje y extracción permanente del drenaje después de una segunda desconexión o fractura (pp. 379-384).

#### **a) Clínica**

Walti et al. (2013) señalan que los drenajes ventriculares se infectan de los organismos que se introducen a través del sistema de drenaje o del sitio de la piel. Las infecciones son más frecuentes con los drenajes ventriculares externos que con las derivaciones del LCR y pueden ser causadas por la flora hospitalaria. El cambio en el estado mental que ocurre en pacientes en los que se desarrolla meningitis o ventriculitis puede ser difícil de distinguir del nivel alterado de conciencia que es una manifestación de la enfermedad subyacente del paciente. En pacientes con ventriculitis relacionada con el

drenaje del LCR, los síntomas y signos no son muy útiles para determinar la razón subyacente para la colocación del drenaje; la hemorragia subaracnoidea o el tumor también pueden causar una presentación neurológica similar y estos pacientes a menudo no responden en la unidad de cuidados intensivos y no pueden informar síntomas. La fiebre que ocurre en estos pacientes también puede ser de otras fuentes de infección. En un estudio que comparó la clínica y hallazgos de laboratorio al momento de la inserción del drenaje ventricular externo y en el momento de la infección documentada, el aumento de la pleocitosis en LCR (mediana de glóbulos blancos (GB) recuento de 175 / mm<sup>3</sup>) y la fiebre fueron los indicadores más confiables de infección (pp. 424-431).

## **b) Parámetros del LCR**

### **i. Recuento celular, glucosa y proteínas**

Schade et al. (2006) encontraron en un estudio de cohorte de 230 pacientes consecutivos con drenajes externos de LCR. Se recogieron diariamente muestras de LCR y se evaluó prospectivamente la presencia de bacterias utilizando tinción de Gram y cultivo. En este estudio, se colocaron catéteres lumbares en 125 pacientes (54,3%), catéteres ventriculares en 97 pacientes (42,2%) y más de un tipo de catéter en 8 pacientes (3,5%). El LCR también se analizó para el recuento de leucocitos, la concentración de proteínas, la concentración de glucosa y la proporción de glucosa en sangre y LCR. La meningitis bacteriana relacionada con el drenaje externo se desarrolló en 22 pacientes (9,6%). Los resultados de los análisis de 1516 muestras de LCR no mostraron diferencias significativas entre los pacientes en los que se desarrolló meningitis relacionada con el drenaje ventricular externo y un grupo de control sin meningitis relacionada con el drenaje ventricular externo durante los primeros 3 días de infección. También, no hubo diferencias

significativas durante los 3 días anteriores a la infección con respecto al recuento de leucocitos, la concentración de proteínas, la concentración de glucosa y la proporción de glucosa en sangre y LCR. Los valores predictivos y de diagnóstico de los parámetros del LCR se evaluaron utilizando curvas características operativas del receptor. No pudieron establecer un valor de corte con una sensibilidad y especificidad de al menos 60% para ninguno de los parámetros del LCR (pp. 101-108).

Pfisterer et al. (2003) identificaron en un estudio prospectivo que incluyó a 130 pacientes con drenaje ventricular externo en una Unidad de Cuidados Intensivos Neuroquirúrgica, se obtuvieron muestras diarias de LCR y se examinaron para recuento celular, contenido de glucosa y proteínas. Se tomaron cultivos 3 veces por semana. Parámetros de laboratorio estándares, tales como recuento de leucocitos periféricos, glucosa en LCR y proteínas en LCR, no fueron predictores confiables para la infección de catéter ventricular incipiente. El único parámetro que se correlacionó significativamente con la aparición de un cultivo de LCR positivo fue el recuento de células de LCR ( $P < 0.05$ ) (pp. 929-932).

La precisión diagnóstica de una tinción de Gram es función del número de microorganismos presentes, el tipo de patógeno meníngeo y la recepción de una terapia antimicrobiana previa (Brouwer et al., 2012, pp. 1684-1692). Un resultado negativo de una tinción Gram de LCR no excluye la probabilidad de infección. Kim et al. (2012) concluyeron que la tinción de Gram en LCR fue positiva en 65 (71%) de 91 casos en un estudio de pacientes con meningitis nosocomial (pp.171-179).

## ii. Cultivo

En pacientes con drenaje lumbar o ventricular, la infección definitiva se define como un cultivo positivo de LCR (obtenido del catéter ventricular o lumbar) asociado con pleocitosis del LCR (Lozier et al., 2002, pp. 170-182). La disminución progresiva de la glucosa en el LCR y el aumento de la proteína en el LCR acompañada por el avance de la pleocitosis en LCR, en ausencia de cultivos de LCR positivos o tinción de Gram positiva, caracteriza una sospecha de infección en ausencia de otra etiología. Un microorganismo contaminante se define como un cultivo de LCR positivo aislado y/o una tinción de Gram positiva con un recuento normal de células de LCR, glucosa en LCR y proteínas en LCR. Lozier et al. (2002) proponen un sistema de clasificación para la determinación de la infección por ventriculostomía en presencia de ventriculitis. Los casos con cultivos positivos de LCR se clasificaron como contaminantes, colonización, sospecha de infección relacionada con ventriculostomía, infección relacionada con ventriculostomía y ventriculitis. La definición de ventriculitis incluía "signos clínicos de meningitis", como rigidez en el cuello y fotofobia, que a menudo están ausentes porque organismos como un estafilococo coagulasa negativo y *Propionibacterium acnes* son indolentes y pueden no causar inflamación significativa. Además, los pacientes con hemorragia subaracnoidea pueden tener síntomas que imitan la meningitis. La clasificación que proponen los autores para pacientes con drenajes ventriculares es una modificación, como sigue: (Tunkel et al., 2017)

**Contaminación:** un cultivo de LCR positivo aislado o tinción Gram, con concentraciones normales de recuento de células, glucosa y proteínas en LCR; y con falta de síntomas clínicos sospechosos para ventriculitis o meningitis.

**Colonización:** Múltiples cultivos positivos de LCR o tinción de Gram, con concentraciones normales de recuento celular, glucosa y proteínas en LCR; y con falta de síntomas clínicos sospechosos de ventriculitis o meningitis.

**Infección:** Cultivos de LCR positivos únicos o múltiples con pleocitosis y/o hipoglucorraquia del LCR, o un recuento celular creciente, y síntomas clínicos sospechosos de ventriculitis o meningitis (Tunkel et al., 2017).

### **2.1.1.3. Ventriculitis asociadas a bombas de infusión intratecal.**

La administración de terapia farmacológica (p. Ej., Baclofeno) a través de bombas de infusión intratecal ha sido exitosa para pacientes con espasticidad intratable, más comúnmente en pacientes con parálisis cerebral, pero también en pacientes con espasticidad por esclerosis múltiple, trauma, paraplejía espástica hereditaria y una variedad de otras condiciones. La terapia con opiáceos intratecales se ha utilizado en el tratamiento del dolor intratable, generalmente en pacientes con neoplasia maligna. El catéter se inserta en la región lumbar y se pasa intratecalmente con la punta al nivel más alto de la médula espinal en el que se administrará el medicamento. Inicialmente, las bombas se insertaron por vía subcutánea en el abdomen, pero esto se ha reemplazado en algunos centros, particularmente aquellos enfocados en pacientes pediátricos, al colocarlos debajo de la fascia abdominal para disminuir el riesgo de erosión a través de la piel. (Tunkel et al., 2017)

Motta et al. (2014) refieren que pocos estudios han evaluado la incidencia de ventriculitis y meningitis que complica el uso de bombas de infusión intratecal. Las tasas de infección reportadas varían de 3.6% para aquellos con colocación subfascial de la bomba a 20% para aquellos con colocación subcutánea de la bomba (pp. 301-306). Las infecciones suelen ser más frecuentes en las series pediátricas (Fjelstad et al., 2009, pp. 487-493). La

mayoría de las infecciones reportadas están en el sitio de la incisión; en una serie, Ghosh et al. (2013) encontraron en un estudio, que 3 de 49 pacientes desarrollaron meningitis en concierto con una infección incisional, mientras que otros 4 tuvieron meningitis sola (pp. 138-144). Hester et al. (2012) en estudio retrospectivo identificaron complicaciones infecciosas en 38 (18,4%) de 207 niños con bombas de infusión intratecal que administraron terapia con baclofeno. De estos 38 pacientes, 25 tenían infecciones sospechosas o superficiales y 13 tenían infecciones profundas, con 2 pacientes diagnosticados de meningitis (pp. 548-554). En muchos informes, no es posible distinguir la meningitis de las infecciones locales relacionadas con la bomba de infusión. La mayoría de las infecciones ocurren dentro de los primeros 2 meses de la cirugía, pero las infecciones pueden ocurrir años después de la implantación, ya que puede ser necesario acceder a los reabastecimientos de medicamentos cada 3 a 6 meses para la vida útil del dispositivo (Wunderlich et al., 2006, pp. 450-455). La mayoría de las infecciones reportadas son causadas por *Staphylococcus aureus*, pero se han recuperado una variedad de otros organismos, incluidos los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (Tunkel et al., 2017).

#### **a) Clínica**

La presentación clínica de pacientes con infecciones por bomba de infusión intratecal no está bien documentada en la literatura. Wunderlich et al. (2006) en una serie de casos retrospectivos describieron 45 (8%) infecciones en 571 cirugías con bomba de baclofeno. Las características clínicas estuvieron presentes en 12 pacientes con infección causada por organismos gramnegativos. Las presentaciones más comunes fueron fiebre y drenaje del sitio quirúrgico (pp. 450-455). Otras series han informado tasas similares de

infección, (Malheiro et al., 2015, pp. 421-427), al igual que en los pacientes con derivaciones del LCR, los síntomas se pueden dividir en los que indican infección local de la herida (p. Ej., Eritema, hinchazón y drenaje purulento en los sitios quirúrgicos) y los que indican meningitis. Los pacientes pueden presentar cualquiera o ambas de estas clases de síntomas. Motta et al. (2014) identificaron en una serie de 19 complicaciones infecciosas en 119 pacientes, un tercio de los pacientes tenían síntomas meníngeos, y la mitad de ellos ocurrieron en ausencia de síntomas en el sitio quirúrgico, la mayoría ocurrieron poco después de la cirugía, lo que implica una infección que ocurre en la cirugía en lugar de como resultado de una recarga de la bomba (pp.301-306).

#### **2.1.1.4. Ventriculitis asociadas a neurocirugía o traumatismo craneal.**

Tunkel et al. (2017) mencionan que la ventriculitis y la meningitis pueden ser complicaciones en pacientes sometidos a neurocirugía o traumatismo craneoencefálico. Debido a que la preocupación y la evaluación de la infección en las situaciones posquirúrgicas y postraumáticas generalmente ocurren después de un período de hospitalización, este fenómeno se denomina "asociado a la atención médica", reconociendo que habrá casos individuales, como en traumas, en los que la contaminación que condujo a la infección se produjo antes de la entrada del paciente en el sistema de salud. El diagnóstico puede ser difícil de establecer ya que la cirugía y el trauma pueden inducir anomalías en el LCR que confunden los estudios de diagnóstico habituales. Estos pacientes también pueden tener fiebre por razones ajenas a la infección (p. Ej., Fiebre central, fiebre del fármaco, tromboflebitis o meningitis química después de una cirugía de fosa posterior). También, tienen un mayor riesgo de desarrollar infección debido al riesgo asociado con la cirugía (incluida la cirugía después de un traumatismo

craneoencefálico), la contaminación directa del sistema nervioso central (SNC) y el mayor riesgo de meningitis en pacientes con una fuga de LCR. Kourbeti et al. (2015) encontraron en un estudio de 334 procedimientos en pacientes sometidos a craneotomía, los factores de riesgo asociados con la meningitis posterior a la craneotomía fueron el uso de drenaje de LCR, fuga de LCR y uso de esteroides perioperatorios (pp. 1113-1119). La ventriculitis asociada a la atención médica es un problema en las instalaciones médicas que realizan neurocirugía.

#### **a) Clínica**

El reconocimiento de meningitis infecciosa o ventriculitis en pacientes que han tenido neurocirugía reciente o trauma en la cabeza puede ser difícil porque los pacientes pueden no ser capaces de proporcionar ningún historial. Debido a que hay pocos datos sobre pacientes en este contexto, esta recomendación se basa en gran medida en estudios de pacientes con meningitis bacteriana en la comunidad. Los síntomas y signos habituales de meningitis también pueden deberse a una hemorragia intracraneal reciente u otros procedimientos como la neurocirugía. La fiebre y el estado mental alterado pueden ser los únicos signos de infección (Cheng et al., 2005, pp. 669-675). Hader et al. (2000) afirman que la fiebre y la leucocitosis periférica también son hallazgos clásicos en la meningitis, pero puede haber muchas otras causas de estos hallazgos en un paciente hospitalizado (pp. 1149-1155). Se observan signos de irritación meníngea, incluida la rigidez de la nuca, en solo el 20% -30% de los pacientes (Wiber et al., 2008, pp. 1012-1016; Oostenbrink et al., 2001, pp. 161-164). Un historial de un dispositivo colocado en el LCR, una craneotomía o un traumatismo que provoque la contaminación del LCR, y la ausencia de otra causa de fiebre o convulsiones hacen que este diagnóstico sea más probable.



## b) Parámetros del LCR

Se han utilizado muchos criterios para establecer el diagnóstico de meningitis o ventriculitis en el contexto de neurocirugía o traumatismo craneoencefálico. Debido a que no existe un estándar de oro para definir una infección, la definición generalmente incluye una evaluación del microorganismo que creció en el cultivo, el número de cultivos positivos y los parámetros clínicos. Sin embargo, la definición de CDC / NHSN es útil para definir la probabilidad de una infección verdadera. Los estudios más antiguos a menudo requerían solo un único cultivo positivo de LCR. Otros aceptaron una pleocitosis en LCR o una baja concentración de glucosa en LCR para diagnosticar la infección. Más recientemente, los expertos han sugerido el uso de una combinación de hallazgos para establecer el diagnóstico (Lozier et al., 2002, pp. 170-182). Hader et al. (2000) Posteriormente, perfeccionaron esta definición para requerir 2 cultivos de LCR positivos con el mismo organismo en días diferentes (pp. 1149-1155). También hay informes de meningitis asociada a la asistencia sanitaria en pacientes con un recuento normal de glóbulos blancos en LCR (Cheng et al., 2005, pp. 669-675).

Forgacs et al. (2001) determinaron que los cambios en el LCR después de una neurocirugía, un traumatismo craneal o una hemorragia intracraneal pueden sugerir infección. Después de la neurocirugía, el recuento de glóbulos blancos en el LCR puede ser bastante alto y la concentración de glucosa puede ser baja. Estos pacientes a menudo tienen dolores de cabeza, rigidez de la nuca, vómitos y alteración de la mentalidad. Sin embargo, si los glóbulos blancos del LCR son  $> 7500 / \text{mm}^3$  o si la glucosa del LCR es  $< 10 \text{ mg} / \text{dL}$ , es más probable la infección. La fiebre alta ( $\geq 40^\circ \text{C}$ ) o la fiebre prolongada ( $> 1$  semana) fue más sugestiva de meningitis infecciosa en un estudio (pp. 179-185), aunque

una limitación de este estudio fue que no había una variable única que pudiera usarse para distinguir con precisión entre meningitis bacteriana y aséptica en el momento de la presentación.

Los contaminantes más comunes del LCR son los estafilococos coagulasa negativos. Sin embargo, un estafilococo coagulasa negativo también es una de las causas más comunes de infección en pacientes que han tenido una cirugía reciente o que tienen drenajes ventriculares externos. Las pistas de que este organismo es un contaminante incluyeron crecimiento ligero, crecimiento solo en caldo de enriquecimiento y crecimiento del organismo en una minoría de cultivos. Todos los pacientes con "infecciones verdaderas" predefinidas en este estudio tenían fiebre y una leucocitosis periférica. Sin embargo, estos resultados no han sido validados en otras cohortes. (Tunkel et al., 2017)

Cuando los cultivos se recolectan de un dispositivo de drenaje (por ejemplo, un drenaje ventricular externo o un drenaje lumbar), la ausencia de cualquier cambio en los parámetros del LCR (por ejemplo, recuento celular, glucosa, proteína) sugiere contaminación. Idealmente, los cultivos deben recolectarse del sitio de inyección y del puerto de muestreo de un drenaje ventricular externo en lugar de la bolsa de drenaje para disminuir el riesgo de contaminación. De manera similar, con un drenaje lumbar, el puerto de muestreo es el sitio preferido para obtener LCR. (Tunkel et al., 2017)

La mayoría de los informes de meningitis asociada a la atención médica identificaron un solo patógeno con cada episodio de meningitis. Si bien se pueden observar infecciones secuenciales en un paciente que tiene un dispositivo de drenaje durante un período prolongado, sería inusual desarrollar una infección con múltiples organismos simultáneamente a menos que haya una ruta obvia de infección de una fuente contaminada

(por ejemplo, después de la cabeza trauma con fractura abierta). En ausencia de una fuente probable, cambios en el LCR o síntomas de infección, esto puede representar contaminación desde el momento de la recolección del LCR. Si hay una pregunta de si el cultivo representa contaminación o no, es razonable recolectar LCR adicional para evaluar los parámetros del LCR y repetir los cultivos para determinar la importancia del resultado. (Tunkel et al., 2017)

Palabiyikoglu et al. (2006) refieren que la ventriculitis y la meningitis fúngicas asociadas a la atención médica son mucho menos comunes que las causadas por bacterias; sin embargo, puede verse después de una cirugía u otros procedimientos invasivos o traumatismos. En el entorno postoperatorio, las especies de *Candida* son el patógeno más probable. Este organismo ha sido implicado en bebés prematuros y en el 5% de los casos después de neurocirugía (pp. 94-97). Otros patógenos fúngicos también se han aislado después de traumatismos craneoencefálicos, como *Aspergillus* y *Cryptococcus neoformans*. El defecto subyacente del huésped también puede afectar la epidemiología.

#### **2.1.1.5. Terapia antimicrobiana empírica en ventriculitis.**

Tunkel et al. (2004) determinaron los principios de la terapia antimicrobiana para pacientes con ventriculitis y meningitis asociadas a la atención médica son generalmente los mismos que para la meningitis bacteriana aguda son: el agente debe penetrar en el SNC, alcanzar concentraciones adecuadas de LCR y tener actividad bactericida contra el patógeno infeccioso. Sin embargo, algunos de los microorganismos que causan estas infecciones a menudo forman biopelículas en aquellos pacientes con dispositivos protésicos en los que los agentes antimicrobianos no penetran bien. Por lo tanto, la terapia con medicamentos puede ser problemática cuando no se retira el catéter. Cuando está presente

una pleocitosis en LCR, se debe iniciar la terapia antimicrobiana después de obtener los cultivos apropiados, pero antes de que los resultados del cultivo estén disponibles, si hay sospecha de infección. Los microorganismos más probables asociados con las infecciones de derivación y drenaje del LCR son los estafilococos coagulasa negativos (especialmente *Staphylococcus epidermidis*), *S. aureus*, *P. acnes* y bacilos gramnegativos (incluidos *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter*, especies de *Citrobacter*, especies de *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*). La terapia empírica con vancomicina intravenosa más cefepima, ceftazidima o meropenem es apropiada (van de Beek et al., 2010, pp. 146-154). Tunkel et al. (2004) y Rybak et al. (2009) señalan que la concentración mínima de vancomicina sérica debe mantenerse entre 15 y 20 µg / ml en pacientes adultos que reciben administración de bolo intermitente (pp. 1267-1284; pp. 82-98). La elección empírica para tratar un presunto patógeno gramnegativo debe basarse en los patrones locales de susceptibilidad antimicrobiana de estos patógenos.

En un paciente con anafilaxia a los agentes antimicrobianos betalactámicos y en quienes el meropenem está contraindicado, la terapia empírica contra los patógenos gramnegativos debe ser aztreonam o ciprofloxacina. La elección de los agentes antimicrobianos específicos debe tener en cuenta los patrones locales de susceptibilidad in vitro, así como las bacterias previamente aisladas del paciente.

#### **2.1.1.6. Terapia antimicrobiana específica en ventriculitis.**

La terapia antimicrobiana debe modificarse una vez que se aísla un microorganismo y los resultados de susceptibilidad in vitro están disponibles, aunque no hay ensayos controlados aleatorios que comparen resultados clínicamente significativos (por ejemplo, mortalidad atribuible, morbilidad o tasas de curación clínica) entre diferentes

antimicrobianos, dosis o duración del tratamiento para la ventriculitis y la meningitis asociadas a la atención médica. La mayoría de los estudios que evaluaron los antimicrobianos intravenosos para la meningitis o la ventriculitis, incluida la ventriculitis externa relacionada con el drenaje ventricular, fueron estudios farmacocinéticos, series de casos no controlados o informes de casos que informaron tasas de curación clínica y microbiológica. (Tunkel et al., 2017)

Liu et al. (2011) indican que la vancomicina debe usarse si la infección es causada por *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Si el paciente está infectado con cepas de MRSA que tienen un CIM de vancomicina de  $\geq 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ , se debe considerar linezolid, daptomicina o trimetoprim-sulfametoxazol (pp. 285-292). Si se aíslan los estafilococos y el organismo es susceptible a la meticilina, la terapia debe cambiarse a nafcilina u oxacilina. La adición de rifampicina a un agente antiestafilocócico puede aumentar el tratamiento, especialmente si se retiene el catéter infectado. Gill et al. (2002) y Milstone et al. (2007) encontraron en un estudio, que un paciente con una infección de derivación ventriculoperitoneal de *S. epidermidis* (pp. 129-132) y otro con una infección de derivación ventriculoperitoneal de *Enterococcus faecalis* (pp. 406-409) se curaron con el retiro de la derivación y linezolid intravenoso. Linezolid se ha utilizado con éxito en varios otros pacientes con infección de derivación del LCR (Yilmaz et al., 2010, pp. 443-448; Maranich et al., 2008, pp. 927-929); sin embargo, linezolid no se considera terapia de primera línea para esta infección. La daptomicina, combinada con la rifampicina, también se ha utilizado con éxito en pacientes con infecciones de derivaciones del LCR causadas por patógenos grampositivos (Antony et al., 2012, pp. 161.163). Para el tratamiento de la ventriculitis y la meningitis asociada a la asistencia sanitaria causadas por bacilos gramnegativos, la terapia

debe basarse en pruebas de sensibilidad in vitro. Un estudio retrospectivo de la meningitis causada por *Enterobacter spp.* Foster et al. (2005) encontraron en un estudio que en 19 pacientes se observó que la curación clínica o la mejoría ocurrieron en el 54% de los tratados con cefalosporina de tercera generación en comparación con el 83% de los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxazol (pp. 533-537). Otra serie de casos de 13 episodios de *Enterobacter* La meningitis tratada con diversos regímenes antimicrobianos, incluidos 33 episodios adicionales de la literatura, informó que el desarrollo de resistencia a los agentes betalactámicos puede ser mucho mayor (Wolff et al., 1993, pp. 772-777). Todos los pacientes que recibieron trimetoprima-sulfametoxazol se curaron en comparación con aproximadamente el 70% de los que recibieron agentes betalactámicos. Trimetoprima-sulfametoxazol o meropenem pueden ser preferidos para el tratamiento de organismos que hiperproducen  $\beta$ -lactamasa.

Kim et al. (2009) refieren que para los pacientes con ventriculomeningitis por *Acinetobacter*, se debe iniciar la terapia empírica con meropenem. Si se sospecha resistencia al carbapenem, se recomienda una combinación de colistimetato de sodio intravenoso e intraventricular o polimixina B (pp. 245-255). En una serie de casos recientes de 40 pacientes con meningitis por *Acinetobacter baumannii*, la mortalidad fue del 39%; El 55% de ellos tenían aislamientos resistentes a los carbapenémicos. El uso de colistimetato intraventricular o intratecal en aquellos con resistencia a carbapenem se asoció con una cura de su infección (Moon et al., 2013, pp. 916-919). Falagas et al. (2013) afirman que la duración de la administración de agentes betalactámicos puede afectar los resultados clínicos. Cuando los carbapenémicos y la piperacilina / tazobactam se administraron como una infusión prolongada que duró  $\geq 3$  horas o como una infusión continua en lugar de una

infusión estándar a corto plazo, los resultados clínicos mejoraron (pp. 272-2829. La infusión prolongada de meropenem, cada dosis administrada durante 3 horas, también puede tener éxito en el tratamiento de infecciones gramnegativas resistentes (Capitano et al., 2004, pp. 803-807).

Pappas et al. (2016) señalan que el tratamiento definitivo para la meningitis micótica depende del patógeno. Se recomienda una preparación de anfotericina B intravenosa, a menudo combinada con 5-flucitosina, para la ventriculitis y meningitis por *Candida* (pp. e1-e50). Se recomienda una formulación lipídica de anfotericina B (generalmente anfotericina B liposómica) porque estas formulaciones lograron concentraciones más altas en el SNC que otras formulaciones de anfotericina B en un modelo de conejo (Groll et al., 2000, pp. 274-282). Pappas et al. (2016) mencionan que se puede considerar la reducción del tratamiento con fluconazol después de que haya una mejoría clínica y si *Candida* aislada es una especie susceptible. Las equinocandinas no deben usarse porque no alcanzan concentraciones adecuadas de LCR. Algunos agentes han demostrado su eficacia en modelos animales experimentales, pero a dosis superiores a las que se usarían en humanos. El tratamiento debe continuar hasta que todos los signos y síntomas de infección se hayan resuelto, el LCR se haya normalizado y no haya evidencia radiográfica de infección en curso.

Patterson et al. (2016) refieren que el tratamiento recomendado para la ventriculitis y meningitis por *Aspergillus* es voriconazol, con el objetivo de mantener una concentración mínima en suero de 2 a 5 µg/ml. Posaconazol, anfotericina B liposomal y complejo de lípidos anfotericina B son alternativas razonables. La duración de la terapia para estas infecciones depende en gran medida del huésped. Si el paciente está inmunodeprimido

crónicamente, el tratamiento inicial puede ser seguido por terapia oral para prevenir la recaída. Se debe suspender cualquier agente inmunosupresor que pueda suspenderse de manera segura. (pp. e1-e60).

Debido a que la resistencia a los antibióticos tiene implicaciones microbiológicas, terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública, es indispensable conocer los microorganismos aislados con más frecuencia en las ventriculitis nosocomiales y su sensibilidad antimicrobiana para establecer la terapia empírica; se ha considerado que para prescribir un tratamiento empírico para ventriculitis es necesario que las tasas de resistencia sean inferiores al 20%; y específica adecuada y oportuna y con ello, disminuir la morbimortalidad y secuelas en el paciente, y el tiempo de estancia y costos hospitalarios de la institución.

### **2.1.2. Resistencia Bacteriana**

Conly (2002) afirma que la concentración inhibitoria mínima (CIM) se define como la mínima concentración de antimicrobiano (en  $\mu\text{g/mL}$ ) que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de 24 horas de incubación a  $37^{\circ}\text{C}$ . La CIM se ha establecido como “gold Standard” frente a otros métodos que evalúan susceptibilidad antimicrobiana; además de confirmar resistencias inusuales, da respuestas definitivas cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado.

Por otra parte, el autor refiere que la concentración bactericida mínima (CBM) se define como la mínima concentración de antimicrobiano que elimina a más del 99,9% de los microorganismos viables después de un tiempo determinado de incubación (por lo general 24 horas). De esta manera, en ocasiones se hace necesario determinar la actividad bactericida de un agente antimicrobiano, como es el caso de endocarditis, osteomielitis,



meningitis o infecciones en pacientes inmunosuprimidos, existe la necesidad de establecer métodos de laboratorio que definan la actividad de estos agentes. En general la CBM de un antibacteriano bactericida es entre 1 y 4 veces superior a la CIM (pp. 885-891).

Conly (2002); CLSI (2014) y Cornaglia et al. (2004) consideran que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de éste en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior al de la CIM.

Además, indican que la resistencia bacteriana es una concentración por debajo de la CIM califica a una bacteria como resistente. El nivel de CIM es dado por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) o EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

CLSI (2014) y Cornaglia et al. (2004) definen a los siguientes microorganismos como:

*Pseudomonas aeruginosa* – Multirresistente (MDR): resistencia a tres o más de los siguientes antibióticos: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino o piperazilina-tazobactam.

*Pseudomonas aeruginosa* – Panresistente (PDR): resistencia a los cinco antibióticos siguientes: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino y piperazilina-tazobactam.

*Acinetobacter baumannii* – Multirresistente (MDR): resistencia a tres o más de los siguientes antibióticos: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino o ampicilina-sulbactam.

*Acinetobacter baumannii* – Panresistente (PDR): resistencia a los cinco antibióticos siguientes: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino y ampicilina-sulbactam.

Además, los autores mencionan que la resistencia bacteriana es una medida de la capacidad disminuida de un agente antimicrobiano para eliminar o inhibir el crecimiento del microorganismo. Para pruebas con grandes números de aislamientos, los puntos de corte que definen el umbral de susceptibilidad para cada combinación microorganismo-fármaco, son establecidos por grupos como: US Clinical and Laboratory Standards Institutes (CLSI) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Fernandez et al. (2003) y Conly (2002) afirman que el fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico (pp. 44-48; pp. 885-891).

Conly (2002) define a la resistencia natural como los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* a las bencilpenicilinas y al trimetoprim-sulfametoxazol; bacilos gram-negativos aeróbicos a clindamicina.

Además, señala que la resistencia adquirida aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, transposones, integrones). En el primero se dan casos tales como la transformación de una  $\beta$ -lactamasa en una  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (ESBLs) o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo.

Existen otras denominaciones de resistencia como son:

Resistencia relativa o intermedia: aquí ocurre un incremento gradual de la CIM (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.

Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la CIM de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de ello es la *Pseudomonas spp.* resistente a gentamicina y el *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina y uso de levofloxacin.

Seudoresistencia: ocurre una resistencia in vitro pero una gran efectividad in vivo.

Se denomina tolerancia antibiótica al fenómeno en el cual la diferencia entre la CBM (concentración bactericida mínima) y la CIM es muy grande lo cual ocurre con relaciones CBM/CIM mayores de 8, lo que permite la persistencia del microorganismo (Gibert et al., 2018).

Elementos móviles de resistencia adquirida. En este sentido, el fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extracromosómicos. En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en microevolutivos y macroevolutivos. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos apareados, mientras los macroevolutivos afectan segmentos de ADN (Fernandez et al., 2003, pp. 44-48; Conly, 2002, pp. 885-891).

Conly (2002) indica que los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse

independiente de la maquinaria genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad. Por otro lado, los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser traslocados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia.

También afirma que algunos plásmidos y trasposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple).

### **Mecanismos de resistencia**

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.
- Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.

#### **1. Destrucción e inactivación del antibiótico**

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de  $\beta$ -lactamasas, ESBLs, eritromicina esterasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloramfenicol, lincosamidas y estreptograminas (Conly, 2002, pp. 885-891).

Sabemos que los antibióticos,  $\beta$ -lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPs) encargada de la síntesis de la pared. La  $\beta$ -lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más aceptada la de Bush. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro grupos:

- Por localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

## **2. Alteración del sitio blanco**

Fernandez et al. (2003) y Conly (2002) afirman que en este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30s ribosomales, etc.

De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los  $\beta$ -lactámicos, dado que estas enzimas son su sitio de acción (pp. 44-48; pp. 485-491).

Además, Fernandez et al. (2003) señalan que la resistencia a las quinolonas de gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* obedece a la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV (pp. 44-48).

Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos. Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidropteorato y dihidrofolato reductasa (Conly, 2002, pp. 885-891).

Lopez et al. (2003) refieren que la rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* (pp. 44-48).

### **3. Barreras de permeabilidad**

Incluye tres componentes básicos:

La estructura de la membrana externa de la bacteria (Conly, 2002, pp. 885-891).

Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular (Conly, 2002, pp. 885-891).

Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula (Fernandez et al., 2003, pp. 44-48)

#### **2.1.2.1. Resistencia antimicrobiana en bacterias gramnegativas.**

Fraimow et al. (2011) refieren que las infecciones causadas por bacterias gramnegativas (BGN) multidrogo resistentes (MDR), conllevan a una gran morbilidad y mortalidad en pacientes críticos, por lo tanto, es crucial el entendimiento exacto de los conceptos relacionados a la resistencia de BGN (pp. 163-205).

#### **2.1.2.1.1. Estructura de las Bacterias Gramnegativas y mecanismo de acción de los antibióticos.**

Es importante destacar que, el mayor factor que contribuye a las diferencias entre los mecanismos de resistencia entre las bacterias gramnegativas (BGN) y bacterias grampositivas (BGP), es la diferencia de su estructura celular (Fraimow et al., 2011, pp. 163-205). Delcour (2009) menciona que las BGN poseen una membrana externa que no está presente en las BGP. Así pues, la membrana externa funciona como una barrera selectiva y sus propiedades de permeabilidad determinan si los antimicrobianos pueden penetrar la pared de las BGN. En general, los antimicrobianos hidrofílicos y pequeños, como los  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas y tetraciclinas, cruzan la membrana externa a través de proteínas denominadas porinas; mientras que los antimicrobianos hidrofóbicos, como los aminoglucósidos y polimixinas, difunden directamente a través de la membrana lipídica. Ciertos organismos como *Pseudomona aeruginosa*, presentan un nivel bajo de permeabilidad a través de su membrana externa debido a la disminución o alteración de la estructura de las porinas (pp. 808-816).

Otra diferencia estructural entre BGN y BGP es el peptidoglucano, el cual es de mayor espesor en las BGP, aproximadamente 50 veces más grueso que en las BGN (Chambers et al., 2010, pp. 309-322). Donnenberg (2010) afirma que las BGN presentan “espacio periplásmico”, que es un ambiente acuoso que contiene un gran número de proteínas, que incluyen a las  $\beta$ -lactamasas (pp. 2815-2817). Ambos, BGN y BGP, poseen bombas de eflujo, una membrana citoplasmática y contenidos citoplasmáticos similares.

Los agentes más comunes para tratar infecciones por BGN incluyen:  $\beta$ -lactámicos, Fluoroquinolonas, aminoglucósidos y para algunas BGN drogo-resistentes, polimixinas y tigeciclina (Fraimow et al., 2011, pp. 163-205).

#### **2.1.2.1.2. Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana en Bacterias**

##### ***Gramnegativas: Resistencia a $\beta$ -lactámicos en bacterias gramnegativas.***

Chambers (2010) señala que los  $\beta$ -lactámicos comprenden un gran grupo de antibióticos, en el que se incluyen: penicilinas, monobactámicos, carbapenémicos y cefalosporinas. El mecanismo de acción de los  $\beta$ -lactámicos es la inhibición de la transpeptidasa (PBPs), responsable del entrecruzamiento del peptidoglucano en la pared celular, resultando en la destrucción de la pared celular (pp. 309-322).

En cuanto, la resistencia a  $\beta$ -lactámicos en BGN se presenta a través de una variedad de mecanismos, siendo el más importante el mediado por  $\beta$ -lactamasas, las que hidrolizan e inactivan a los  $\beta$ -lactámicos mediante la ruptura del anillo  $\beta$ -lactámico (Poole, 2004, pp. 2200-2223).

Bush et al. (2010); Paterson (2006) y Livermore (2008) indican que en las décadas de los 60s y 70s, la resistencia de BGN a los primeros  $\beta$ -lactámicos se desarrolló a través de las “ $\beta$ -lactamasas de amplio espectro”, las cuales hidrolizan penicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y cefalosporinas de espectro estrecho (pp. 969-976; pp. S20-S28; pp. S3-S10). Estas  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro incluyen TEM-1, TEM-2 y SHV-1. La respuesta a las  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro fue el desarrollo de las cefalosporinas de tercera generación de espectro extendido, como ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima, monobactámicos como aztreonam y carbapenémicos como imipenem, los cuales son estables a la presencia de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro. A inicio de 1980 las



BGN, respondieron a estos nuevos antimicrobianos con mutaciones de las  $\beta$ -lactamasas TEM y SHV, resultando en la evolución de “ $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)” (Paterson et al., 2005, pp. 657-686). Además de la hidrolización de antibióticos que realizan las  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro, las BLEEs hidrolizan a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam. Desde 1980, el número de BLEEs identificadas han estado en marcado incremento y nuevas familias han sido descritas. Fraimow et al. (2011) refieren que actualmente hay más de 300 diferentes tipos de BLEEs, siendo las más comunes las familias TEM, SHV, CTX-M y OXA (pp. 163-205).

Aunque antibióticos como los carbapenémicos están disponibles para el tratamiento de BGN productoras de BLEE, éstas respondieron nuevamente a inicios de 1990 con la producción de “Carbapenemasas”. Estas betalactamasas hidrolizan los mismos antimicrobianos que las BLEEs y además a carbapenémicos (Bush et al., 2010, pp. 969-976; Paterson, 2006, pp. S20-S28). Además Fraimow et al. (2011) afirman que las bacterias productoras de Carbapenemasas son frecuentemente resistentes a la mayoría de antimicrobianos de otras clases, por lo que las opciones terapéuticas son limitadas.

La última mayor clase de  $\beta$ -lactamasas es la familia “AmpC  $\beta$ -lactamasa”. Bush et al. (2010) y Paterson (2006) mencionan que estas  $\beta$ -lactamasas son capaces de hidrolizar el mismo espectro que las BLEEs y están presentes en varias BGN clínicamente importantes como *Enterobacter spp*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*, y son también encontradas en *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y varias otras especies (pp. 969-976; pp. S20-S28). En algunos de estos organismos, particularmente *Enterobacter spp*, podrían ser seleccionados mutantes que hiperproducen AmpC  $\beta$ -lactamasa o se podría inducir AmpC, siempre y cuando los pacientes han estado expuestos

a  $\beta$ -lactámicos, resultando en una emergencia de resistencia antibiótica (Framow et al., 2011, pp. 163-205).

Delcour (2009) refiere que además de las  $\beta$ -lactamasas, existen otros mecanismos de resistencia a  $\beta$ -lactámicos. La alteración de la permeabilidad de la membrana externa podría contribuir a la resistencia a  $\beta$ -lactámicos, mediante dos vías, la primera sería mutación de las porinas que lleva a un cambio de su forma o función y la segunda es mediante la pérdida o reducción del número de porinas (pp. 808-816). Por ejemplo, las mutaciones en la porina OprD, que es importante en la difusión de carbapenémicos a través de la membrana externa de *Pseudomona aeruginosa*, es una causa importante de resistencia de carbapenémicos. Las porinas, como OmpC, OmpF y OmpK, son también frecuentemente implicadas en la resistencia a  $\beta$ -lactámicos, por parte de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter spp*, así como, en *Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Serratia marcescens* y *Acinetobacter baumannii*. (Delcour, 2009, pp. 808-816; Poole, 2004, pp. 2200-2202).

Poole (2004) señala que las bombas de eflujo podrían también contribuir a la resistencia. En *Pseudomona aeruginosa*, la bomba de eflujo MexAB-OprM y otras, podrían llevar hacia la resistencia a múltiples  $\beta$ -lactámicos, incluyendo cefepime y carbapenémicos (pp. 2200-2202). En contraste a la resistencia a  $\beta$ -lactámicos en BGP, en las BGN es muy raramente causada por la modificación de proteínas fijadoras de penicilina (PBP) (Framow et al., 2011, pp. 163-205).

#### **2.1.2.1.3. Resistencia a fluoroquinolonas en bacterias gramnegativas.**

Strahilevitz et al. (2009) indican que las Fluoroquinolonas fueron introducidas a la práctica clínica en 1980 y la resistencia fue descrita sólo poco después. El mecanismo de

acción de Fluoroquinolonas involucra la unión a la DNA-girasa y topoisomerasa IV, las cuales son enzimas bacterianas que participan en la replicación, transcripción y reparación del DNA. Las BGN desarrollan resistencia a Fluoroquinolonas mediante una o más mutaciones a nivel de la DNA girasa o topoisomerasa IV, llevando a una reducción de la afinidad a Fluoroquinolonas (pp. 664-689). Además, de los mecanismos descritos, las BGN podrían desarrollar resistencia a Fluoroquinolonas a través de la reducción de la permeabilidad de la membrana externa mediante mutaciones o expresión reducida de porinas y/o aumento de la expresión de bombas de eflujo como MexAB-OprM en *Pseudomona aeruginosa* o AcrAB-TolC en *Escherichia coli* (Fraimow et al., 2011, pp. 163-205).

Las Enterobacterias podrían desarrollar además resistencia de bajo nivel a Fluoroquinolonas a través de 2 mecanismos adicionales mediados por plásmidos, (Strahilevitz et al., 2009, pp. 664-689), llamados genes qnr, los cuales codifican proteínas Qnr que se unen y protegen a la DNA girasa y topoisomerasa IV de la inhibición por Fluoroquinolonas. Fraimow et al (2011) afirma que un mecanismo adicional de resistencia es una variante de la enzima acetiltransferasa de aminoglucósido, AAC(60)-Ib-cr, la cual se une y disminuye la actividad de Ciprofloxacino y Norfloxacino, pero no de otras Fluoroquinolonas (pp. 163-205).

#### **2.1.2.1.4. Resistencia a aminoglucósidos en bacterias gramnegativas.**

Los aminoglucósidos fueron introducidos en la década de 1940 y la resistencia a estos agentes fue inicialmente descrita en la década de 1960. Poole (2005) refiere que el mecanismo de acción de los aminoglucósidos comprende la inhibición de la subunidad 30 S del ribosoma, lo que lleva a alteraciones en la síntesis proteica. El mecanismo de resistencia

a aminoglucósidos más común en BGN es la presencia de enzimas modificadoras, las cuales hacen que los aminoglucósidos presenten una pobre unión a la subunidad ribosomal 30S (pp. 479-487). Además, afirma que tres grandes familias de Enzimas Modificadoras de aminoglucósidos (EMA) han sido descritas y estos son sus mecanismos: acetilación (acetiltransferasa de aminoglucósido), fosforilación (fosfatidiltransferasa de aminoglucósido) y adenilación (nucleotidiltransferasa de aminoglucósido). Los genes EMA son encontrados con frecuencia en plásmidos transferibles, pero son también codificados cromosómicamente en ciertas especies de BGN. Un gran número de EMAs son descritas con distinta actividad frente a diferentes aminoglucósidos. Las BGN podrían producir múltiples EMAs, llevando a un alto grado de resistencia a aminoglucósidos. La resistencia a aminoglucósidos también ocurre debido a una disminución de la permeabilidad de la membrana externa de BGN y/o por la presencia de bombas de eflujo (88). También han sido descritas las mutaciones del lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa y mutaciones que influyen en el potencial transmembrana de la membrana citoplasmática, resultando en un ingreso disminuido de los aminoglucósidos a la célula en cuestión (pp. 479-487). La modificación de la subunidad 30S ribosomal no juega un rol importante en la resistencia de BGN a aminoglucósidos.

#### **2.1.2.1.5. Resistencia a otros antimicrobianos usados para Bacterias**

##### ***Gramnegativas: Polimixinas y Tigeciclina.***

Nation et al. (2009) señalan que las polimixinas son antibióticos polipéptidos catiónicos que fueron introducidos a la práctica clínica en 1950s. La Colistin (polimixina E) y la polimixina B fueron las 2 polimixinas disponibles para uso clínico, pero su uso fue abandonado en 1970s por su toxicidad.

También indican que las Polomixinas fueron redescubiertas en 1990s como terapia para BGN multidrogoresistente. El mecanismo de acción de las polimixinas comprende la unión al LPS de la membrana externa y unión a la membrana citoplasmática, conllevando a daño de la envoltura celular, alteración de la permeabilidad de la membrana y muerte celular. La resistencia a polimixinas es rara, pero podría ocurrir por la modificación del lípido A (componente del LPS), el cual es el objetivo de su mecanismo de acción (pp. 535-543).

La Tigeciclina es una glicilciclina (análogo de la tetraciclina), introducida para uso clínico en el 2005. Giamarellou et al. (2009) afirman que la Tigeciclina se une a la subunidad 30S ribosomal bacteriana, produciendo la inhibición de la síntesis proteica. Es activa frente a la mayoría de la familia Enterobacteriaceae y *Acinetobacter spp*. Tigeciclina tiene pobre actividad contra *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus spp*, *Morganella spp* y *Providencia spp*, debido a la expresión de bombas de eflujo.

Además, refiere que actualmente la resistencia adquirida a Tigeciclina ha sido reportada en otras BGN, mediante la expresión de bombas de eflujo, incluyendo a la bomba de eflujo AcrAB en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*; y la bomba de eflujo multidrogas AdeABC en *Acinetobacter spp* (pp. 1879-1901).

#### **2.1.2.2. Enterobacterias productoras de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido:**

##### **Introducción a Enterobacterias productoras de BLEE.**

Poole (2004) y Paterson (2006) mencionan que las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son encontradas con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, pero son descritas además en muchas otras Enterobacterias y BGN no fermentadoras como *Pseudomona aeruginosa* (pp. 2200-2203; pp. S20-S28).

Hay varias familias de BLEE, las más comunes son las familias TEM y SHV, encontradas en *Klebsiella* spp y *E coli*; y la familia CTX-M predominantemente en *Escherichia coli*. Hay muchos miembros en cada familia, con más de 300 BLEE descritas hasta la fecha (Paterson et al., 2005, pp. 657-686; Paterson, 2006, pp. S20-S28). Poole (2004) señala que han sido descritas variedades de BLEE menos comunes como la familia tipo OXA (pp. 2200-2203). La mayoría de BLEE hidrolizan un espectro similar de  $\beta$ -lactámicos, pero hay algunas diferencias entre varias BLEEs (Paterson et al., 2005, pp. 657-686). Por ejemplo, las BLEEs podrían tener actividad variable contra cefepime. Las BLEEs son inactivadas por inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como tazobactam y ácido clavulánico, pero la resistencia podría desarrollarse por otros mecanismos. Fraimow et al. (2011) afirma que la resistencia a antibióticos no  $\beta$ -lactámicos como aminoglucósidos y fluoroquinolonas es común en cepas productoras de BLEE. Los Carbapenémicos retienen buena actividad contra Enterobacterias productoras de BLEE, así como tigeclina y polimixinas (pp. 163-205).

#### **2.1.2.2.1. Detección de Enterobacterias productoras de BLEE.**

El “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI) y otros grupos que establecen estándares de pruebas de susceptibilidad han recomendado durante la década pasada el screening para Enterobacterias productoras de BLEE (Fraimow et al., 2011, pp. 163-205).

Paterson et al. (2005) y Giamarellou et al. (2009) mencionan que un screen de BLEE es positivo cuando los valores de MIC a cualquier cefalosporina de tercera generación o aztreonam son mayores de 1 mg/mL, aún si permanece dentro del rango de susceptibilidad de 8 mg/mL o menos (pp. 657-686; pp. 1879-1901). En este contexto, un

test de BLEE fenotípico confirmatorio es realizado. Este procedimiento ha incluido pruebas de sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación con o sin inhibidor de  $\beta$ -lactamasa clavulanato. La presencia de BLEE es detectado por la susceptibilidad incrementada a la combinacion de cefalosporinas de tercera generacion y ácido clavulánico. De acuerdo a la guía previa del CLSI, si un test confirmatorio para BLEE es positive, todas las penicilinas, aztreonam y todas las cefalosporinas incluyendo cefepime son automaticamente reportadas como resistentes, aún si sus valores de MIC están dentro del rango de susceptibilidad. Las interpretaciones para  $\beta$ -lactámicos + inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, como piperacilina-tazobactam, no han cambiado. Un test genotípico, usando la Reacción en Cadena de Polimerasa (RCP) para genes BLEEs no es rutinariamente realizado en laboratorios clínicos (Fraimow et al., 2011, pp. 163-205). En el 2010, el CLSI no recomendó el screening de BLEE y test confirmatorios en Enterobacterias, lo que tiene implicancias clinicas significativas para el tratamiento de estos patogenos. A su vez, el CLSI ha disminuído el punto de corte de CIM en cefalosporinas para Enterobacterias, lo que obvia la necesidad del test BLEE. Fraimow et al. (2011) refieren que el punto de corte de CIM susceptible para cefotaxima y ceftriaxona fueron disminuidos de 8 mg/mL o menos a 1 mg/mL o menos, por lo tanto, las bacterias que fueron previamente consideradas como susceptible a cefotaxima o ceftriaxona con una CIM entre 2 y 8 mg/mL, ahora serán reportadas como de susceptibilidad intermedia o resistente, sin hacer algún screening ni reportar algún resultado de BLEE. Si el MIC de cualquier cefalosporina de tercera o cuarta generación está dentro del rango de susceptibilidad, no será reportado como resistente aún si otras drogas si lo fueran.

También señala que con esto se tendrá la opción de tratar a los pacientes con alguna cefalosporina alternativa. Adoptando este método, habrá un profundo impacto sobre la selección de antibióticos para estos patógenos. Este cambio dramático tomará varios años para ser implementado completamente en los laboratorios clínicos que siguen la guía del CLSI, especialmente aquellos con sistemas de pruebas de sensibilidad automatizados (pp. 163-205).

**2.1.2.2.2. Manejo de las infecciones causadas por *Enterobacterias productoras de BLEEs*.**

Frainow et al. (2011) afirman que no hay datos de pruebas clínicas controladas y randomizadas, en las que se pueda comparar tratamientos antimicrobianos para *Enterobacterias productoras de BLEEs* (pp. 163-205).

Los Carbapenémicos han sido considerados como el tratamiento de elección, ya que no son hidrolizados por BLEEs, son altamente activos *in vitro* y su éxito terapéutico se ha reportado con gran frecuencia en la literatura médica (Pitout, 2010 pp. 313-333; Paterson et al., 2004, pp. 31-37; Endimiani et al., 2004, pp. 243-251; Kang et al., 2004, pp. 4574-4581; Zanetti et al., 2003, pp. 3442-3447). Paterson et al. (2004) refieren que, aunque Piperacilina-Tazobactam es recomendada por algunos investigadores, existen pocos datos publicados que apoyan su uso (pp. 31-37).

Pitout (2010) encontró en un estudio sobre una serie de infecciones causadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*, productoras de BLEEs, fueron reportados resultados satisfactorios en 6 de 6 pacientes tratados por infecciones del tracto urinario y 10 de 11 pacientes tratados por otras infecciones distintas de la urinaria. Más datos son necesarios



antes de recomendar el uso de Piperacilina-Tazobactam como tratamiento de elección para Enterobacterias productoras de BLEEs (pp. 313-333).

Kang et al. (2004) y Zanetti et al. (2003) señalan que el uso de cualquier cefalosporina de tercera y cuarta generación, para el tratamiento de infecciones serias ocasionadas por Enterobacterias productoras de BLEEs, no han sido recomendadas por el alto grado de falla terapéutica en infecciones causadas por cepas que presentan valores de MIC entre 2 a 8 mg/mL, las cuales fueron elevadas, pero aún dentro del rango susceptible previo. En las Enterobacterias productoras de BLEEs tratadas con cefalosporinas de tercera y cuarta generación, donde las MICs son 1 o menos, la frecuencia de falla terapéutica es mucho menor (pp. 4574-4581; pp. 3442-3447).

Para los laboratorios que están implementados con la nueva guía 2010 del CLSI, la pregunta que se hace es si cefepime y otros agentes pueden ser usados en bacterias productoras de BLEEs si son susceptibles con una MIC menor a 1 µg/mL (Fraitow et al., 2011, pp. 163-205). Ciertas BLEEs hidrolizan pobremente cefepime y los valores de CIM para estas cepas podrían estar dentro del rango de susceptibilidad.

Fraitow et al. (2011) encontraron en un estudio reciente, 11 de 12 pacientes con infecciones producidas por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de BLEEs, con valores de CIM de 2 µg/mL o menos y tratados con cefepime, tuvieron cura y mejoría clínica. Por lo tanto, cefepime y ceftazidima, podrían ser opciones terapéuticas potenciales para algunas infecciones, sin embargo, más datos son necesarios. Además, refieren que cuando la CIM de cefepime está entre 2 y 8 µg/mL, mayores dosis de cefepime (hasta 2 g cada 8 horas) podrían ser necesarios, con el fin de alcanzar niveles séricos adecuados. Otro concepto teórico para el uso de cefepime en el tratamiento de infecciones

ocasionadas por bacterias productoras de BLEEs, es el “efecto del inóculo”. In vitro, la mayor concentración de bacterias productoras de BLEEs que aquellas usadas en las pruebas de susceptibilidad de rutina, producen más  $\beta$ -lactamasas e hidrolizan cefepime más efectivamente, lo que resulta en valores de CIM mayores. Es incierto si estas infecciones con alto grado de inóculo tienen importancia clínica. El efecto del inóculo es menos importante con piperazilina- tazobactam y carbapenémicos. También indican que hay información limitada sobre el uso de fluoroquinolonas o aminoglucósidos en infecciones serias producidas por Enterobacterias productoras de BLEEs. La frecuencia de resistencia a fluoroquinolonas en bacterias productoras de BLEEs es alta, y la resistencia a aminoglucósidos es común. Aún, en bacterias sensibles, varios estudios han demostrado que los resultados de infecciones tratadas con fluoroquinolonas son peores comparados al uso de carbapenémicos. Algunos estudios también han reportado la pobre eficacia de los aminoglucósidos en infecciones serias como bacteriemias. Para las infecciones que son de baja severidad y de poco inóculo, las fluoroquinolonas y aminoglucósidos pueden ser considerados (pp. 163-205).

Pitout (2010) afirma que la resistencia a Trimetoprim-sulfametoxazol es alta, pero este agente puede ser considerado en infecciones de baja severidad como infecciones del tracto urinario no complicados ocasionados por cepas sensibles. Aunque las cefamicinas como la cefoxitina no son inactivadas por las BLEEs, ellas no están recomendadas como opciones de tratamiento por el desarrollo de resistencia debido a la pérdida de las porinas (pp. 313-333).

**2.1.2.3. Bacterias Gramnegativas No-Fermentadoras Multidrogo-Resistentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, y *Stenotrophomonas maltophilia*.**

McGowan (2006); Lister et al. (2009); Peleg et al. (2008) y Denton et al. (1998) refieren que las BGN no fermentadores están ampliamente distribuídas en el ámbito hospitalario, incluyendo en terapia respiratoria/equipo ventilador, superficies del medio y como colonizadores de pacientes y trabajadores de salud (pp. S29-S36; pp. 582-610; pp. 538-582; pp. 57-80). Las BGNs No-Fermentadoras más importantes en la práctica clínica, incluyen *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pseudomona aeruginosa* es de lejos el más común de estos, mientras que *Acinetobacter spp* es el menos común, pero es reportado con frecuencia en las UCIs. *Stenotrophomonas maltophilia* es también poco común, sin embargo, aumenta su incidencia en zonas de exposición a antimicrobianos de amplio espectro, usualmente en el tracto respiratorio (Peleg et al., 1998, pp. 57-80; Streit et al., 2004, 111-118).

**2.1.2.3.1. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Stenotrophomonas maltophilia*.**

Lister et al. (2009); Peleg et al. (2008); Livermore (2001) y Bonomo (2006) afirman que *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp* son intrínsecamente resistentes a muchos antimicrobianos y además presentan un arsenal de mecanismos que facilitarían la emergencia de resistencia adquirida a casi todos los antimicrobianos (pp. 582-610; pp. 538-582; pp. 247-250; pp. S49-S56). *Stenotrophomonas maltophilia* es intrínsecamente resistente a la mayoría de agentes, incluyendo carbapenémicos y otros  $\beta$ -lactámicos, sin embargo, son susceptibles a trimetoprim-sulfametoxazol y ticarcilin-clavulanato. La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol en *Stenotrophomonas maltophilia* es rara, pero

podría ocurrir por medio de sus genes y otros mecanismos poco claros (Toleman et al., 2007, pp. 559-565).

**2.1.2.3.2. Epidemiología de las infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa*-MDR, *Acinetobacter spp*, y *Stenotrophomonas maltophilia*.**

La resistencia antimicrobiana es muy común en BGN No-Fermentadores, especialmente en las UCIs, pero la frecuencia varía dependiendo de la localidad (Fraitow et al., 2011, pp. 163-205). Kallen et al. (2010) señala que, en Estados Unidos, se ha reportado la frecuencia de resistencia de aislamientos de infecciones producidas en las UCIs y otras infecciones nosocomiales. El 31% de los aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* fueron resistentes a fluoroquinolonas, 25% a carbapenémicos, 18% a piperacilina o piperacilina-tazobactam, 13-19% a ceftazidima, 11% a cefepime, y 6% a amikacina. Entre los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, la resistencia a carbapenémicos va desde 26-37%. La frecuencia de Multidrogo Resistencia (MDR) en los hospitales de los Estados Unidos y las infecciones asociadas a UCIs, son altas (pp. 528-531). El 10% de cepas de *Pseudomona aeruginosa* fueron resistentes a 3 clases de antimicrobianos y 2% a 4 clases; el 60% de cepas de *Acinetobacter baumannii* fueron resistentes a 3 clases y 34% a 4 clases (Fraitow et al., 2011, pp. 163.205).

En un estudio internacional de las UCIs de Latinoamérica, Asia, África y Europa desde 2003 al 2008, las frecuencias de resistencia fueron aún mayores que las de Estados Unidos. El 50% de las cepas de *Pseudomona aeruginosa* fueron resistentes a fluoroquinolonas, 44% a carbapenémicos, 78% a piperacilina o piperacilina-tazobactam, 73% a cefepime y 13% a amikacina. El 45% de las cepas de *Acinetobacter baumannii* fueron resistentes a carbapenémicos (Fraitow et al., 2011, pp. 163.205).

**2.1.2.3.3. Manejo de infecciones producidas por *Pseudomona aeruginosa* MDR, *Acinetobacter spp* y *Stenotrophomonas maltophilia*.**

Frainow et al. (2011); Livermore (2001) y Toleman et al. (2007) refieren que las opciones de tratamiento son frecuentemente muy limitadas para las infecciones causadas por BGN No- Fermentadoras, especialmente *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp*. La mayoría de cepas de *Pseudomona aeruginosa* MDR y *Acinetobacter spp* son sensibles a polimixinas, y la colistina y polimixina B, son usadas con frecuencia. Los aminoglucósidos pueden usarse para *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp*, cuando son sensibles. Los antibióticos inhalados, usualmente tobramicina y colistina, pueden ser considerados como tratamiento adyuvante para Neumonía por *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp*, en combinación con antimicrobianos sistémicos. Las cepas de *Pseudomona aeruginosa* con bajo nivel de resistencia a imipenem o meropenem, deberían ser testeados para susceptibilidad a doripenem, que podría ser más activo contra algunas cepas de *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenémicos. *Pseudomona aeruginosa* es intrínsecamente resistente a Tigeciclina (pp. 163-205; pp. 247-250; pp. 559-565).

La Tigeciclina es una opción terapéutica para las infecciones por *Acinetobacter spp.*, pero no está recomendada para infecciones del torrente sanguíneo e infecciones del tracto urinario. La Ampicilina-Sulbactam es la opción preferida en infecciones por *Acinetobacter spp.*MDR, siempre y cuando sean susceptibles. Sulbactam solo, posee una actividad intrínseca alta contra *Acinetobacter spp* (Bonomo et al., 2006, pp. S49-S56).

Frainow et al. (2011) y Mandell (2009) señalan que el rol de la terapia combinada en infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa*-MDR y Pan-drogo-resistente (PDR), así como para *Acinetobacter spp.*, permanece poco claro. Como con las infecciones

producidas por organismos productores de carbapenemasas-MDR, la rifampicina ha sido usada en combinación con antimicrobianos activos contra la pared celular. La combinación de rifampicina más polimixina, ha demostrado sinergismo in vitro, aunque faltan estudios clínicos que demuestren su beneficio (pp. 163-205; pp. S1-S3).

La combinación de carbapenémicos y polimixinas, ha demostrado tanto sinergismo como antagonismo in vitro, por lo tanto, su uso rutinario no está recomendado, sin embargo, podría ser considerado en casos de infecciones severas con resistencia antimicrobiana extendida (Fraimow et al., 2011, pp. 163-205; Kallen et al., 2010, pp. 528-531; Mandell, 2009, pp. S1-S3).

Toleman et al. (2007) y Mandell (2009) mencionan que la mayoría de cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* son susceptibles a trimetoprim-sulfametoxazol, que es el tratamiento de elección actualmente. Ticarcilina-clavulanato es una alternativa cuando trimetoprim-sulfametoxazol no puede ser usada. Las Fluoroquinolonas son también una alternativa en aislamientos susceptibles. La Tigeciclina tiene una excelente actividad in vitro contra 3, pero los datos clínicos indican su falta de uso en estas situaciones (pp. 559-565; pp. S1-S3).

### III. Método

#### 3.1. Tipo de investigación

Esta tesis es de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo.

#### 3.2. Ámbito temporal y espacial

Ubicación temporal: Desde el 01 de Enero del 2019 hasta 31 de Diciembre del 2019.

Ubicación espacial: Instituto Nacional de Salud del Niño ubicado en el distrito de Breña. Ciudad de Lima – Perú

#### 3.3. Variables

Las variables según el problema y objetivos son: Ventriculitis (variable independiente) y patrones de resistencia bacteriana (variable dependiente).

- **Variable independiente: Ventriculitis**

Indicadores	Variable Ventriculitis
<b>1. Cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo</b>	Un cultivo de líquido cefalorraquídeo es positivo cuando se aísla algún agente patógeno causante.
<b>2. Cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo</b>	Un cultivo de líquido cefalorraquídeo es negativo cuando no se aísla algún agente patógeno causante.

- **Variable dependiente: Patrones de resistencia bacteriana**

<b>Indicadores</b>	<b>Patrones de resistencia bacteriana</b>
<b>Variable</b>	
<b>1. Sensible</b>	Se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando si supera la CIM propuesta por el CLSI - y EUCAST.
<b>2. Resistente</b>	Se considera que una bacteria es resistente a un antibacteriano cuando no supera la CIM propuesta por el CLSI y EUCAST (se especifica si existe betalactamasa de espectro extendido y otros).

CIM: Concentración inhibitoria mínima, CLSI: Clinical And Laboratory Standards Institute (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio), EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos).



## Operacionalización de variables:

VARIABLES DE ESTUDIO	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
<b>Ventriculitis</b>	<b>Etiología</b>	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Enterobacter spp</i></li> <li>• <i>Pseudomona aeruginosa</i></li> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i></li> <li>• <i>Propionibacterium acnes</i></li> <li>• Otros</li> </ul>
	<b>Cultivo de líquido cefalorraquídeo</b>	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo</li> <li>• Negativo</li> </ul>
<b>Patrones de resistencia bacteriana</b>	Antibiograma	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensible</li> <li>• Resistente</li> </ul>

### **3.4. Población y muestra**

La población de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de Ventriculitis del Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019 y la muestra fueron los cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### **Criterios de inclusión**

- Paciente menor o igual a 18 años de edad de cualquier sexo.
- Paciente hospitalizado en el Servicio de Neurocirugía en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.
- Cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos.
- Cultivos de líquido cefalorraquídeo que cuenten con antibiograma respectivo.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes menores de 18 años de edad con cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo con historias clínicas no encontradas.
- Pacientes menores de 18 años de edad con cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo con historias clínicas con datos incompletos.

### **3.5. Instrumentos**

El instrumento de investigación empleado fue una ficha de recolección de datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas y una tabla en formato Excel.

### **3.6. Procedimientos**

Se hizo una revisión de los cultivos de líquido cefalorraquídeo de las historias clínicas, que se ubicaron entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019, en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño.

### **3.7. Análisis de datos**

El reporte de los datos incluye básicamente el porcentaje de sensibles (% de sensibles); y el porcentaje de resistencia (% de resistencia), para que de esta manera se ayude a formar un perfil de sensibilidad – resistencia antimicrobiana, y así, ayudar a identificar si es el mismo agente patógeno aislado en otros pacientes para así poder determinar si hay una población endémica de estos gérmenes y hacer un uso racional de los antibióticos; no se incluye el porcentaje de sensibilidad intermedia a menos que se indique lo contrario.

El Porcentaje de sensibles para cada combinación organismo/antimicrobiano fue generado por la inclusión del primer aislado de ese organismo encontrado en un paciente dado, en el servicio de hospitalización de Neurocirugía del INSN.

Los antimicrobianos evaluados en este reporte fueron elegidos bajo los siguientes criterios: por ser necesarios en la orientación terapéutica, por constituir alternativas a microorganismos multirresistentes y para ayudar a la interpretación del antibiograma. Esto conlleva a que no necesariamente son utilizados en la práctica clínica ni tampoco obedece a una política antibiótica institucional.

Para la realización del reporte de datos de susceptibilidad nos guiamos en dos documentos:

CLSI. (2014). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Cornaglia, G., Hryniewicz, W., Jarlier, V., Kahlmeter, G., Mittermayer, H., Stratchounski, L. & Baquero, F., on behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (ESGARS). (2004). European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(4), 349-383.  
<https://doi.org/10.1111/j.1198-743X.2004.00887.x>

### **3.8. Consideraciones éticas**

Se solicitó permiso al Servicio de Neurocirugía del INSN para poder revisar las historias clínicas de los pacientes, por lo tanto, no requiere consentimiento informado. La confidencialidad es un aspecto clave de la relación entre profesionales sanitarios y pacientes. Supone la cesión del paciente de una parte reservada de sí mismo y los principios éticos de autonomía y no maleficencia, están íntimamente ligados con su preservación. También numerosas normas legales obligan al secreto profesional, imponiendo en algunos casos duras sanciones a menudo desconocidas. Al ser la historia clínica el documento donde la relación con el paciente queda reflejada, requiere de una protección extraordinaria por la naturaleza especialmente sensible de la información en ella contenida.

#### IV. Resultados

### Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019

Tabla N°1

#### *CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA*

	<b>Características</b>	<b>Número de cultivos de LCR positivos</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	51	110
	<b>Femenino</b>	59	
<b>Edades</b>	<b>0 - 3 meses</b>	8	110
	<b>3 - 6 meses</b>	7	
	<b>6 - 9 meses</b>	14	
	<b>9 - 12 meses</b>	17	
	<b>1 - 3 años</b>	12	
	<b>3 - 6 años</b>	8	
	<b>6 - 9 años</b>	20	
	<b>9 - 12 años</b>	19	
	<b>12 - 15 años</b>	2	
	<b>15 - 18 años</b>	3	

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

En la tabla N° 1 se observa que el número de cultivos positivos de LCR fue más frecuente en el sexo femenino, con un total de 59.

En la tabla N°1 se logra identificar que el intervalo de edad más frecuente en el que se encontraron cultivos positivos de LCR es en los menores de 1 año de edad.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°2**

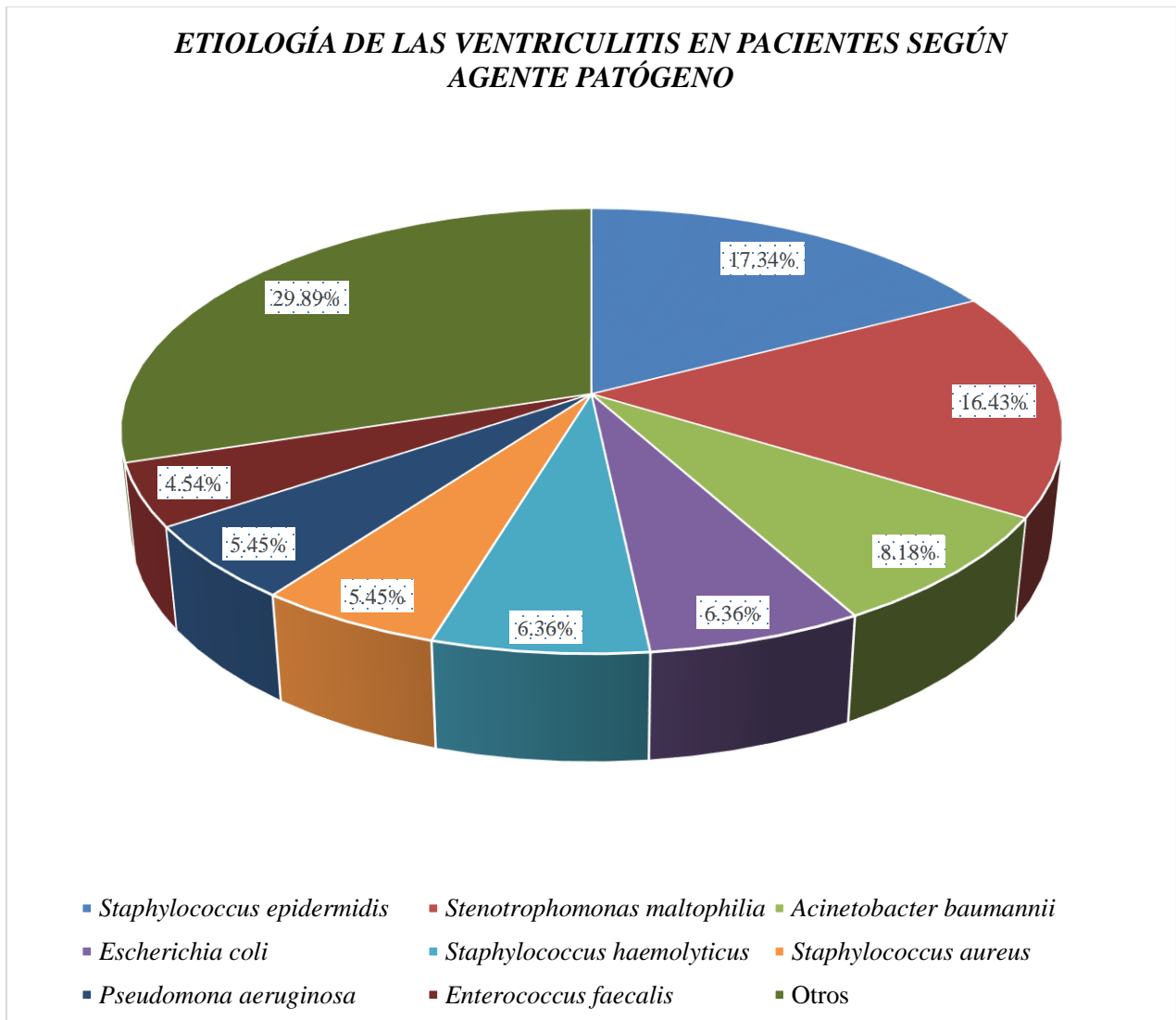
**ETIOLOGÍA DE LAS VENTRICULITIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

<b>Microorganismos</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	17.34
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	16.43
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	8.18
<i>Escherichia coli</i>	7	6.36
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	6.36
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	5.45
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	6	5.45
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4.54
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3.63
<i>Candida tropicalis</i>	4	3.63
<i>Pseudomona fluorescens</i>	4	3.63
<i>Rhodotorula sp</i>	4	3.63
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	2.72
<i>Serratia marcescens</i>	3	2.72
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2	1.81
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	1.81
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	2	1.81
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0.9
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.9
<i>Candida albicans</i>	1	0.9
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	0.9
<i>Morganella morganii</i>	1	0.9

**FUENTE: Elaborada por el autor.**

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°1**

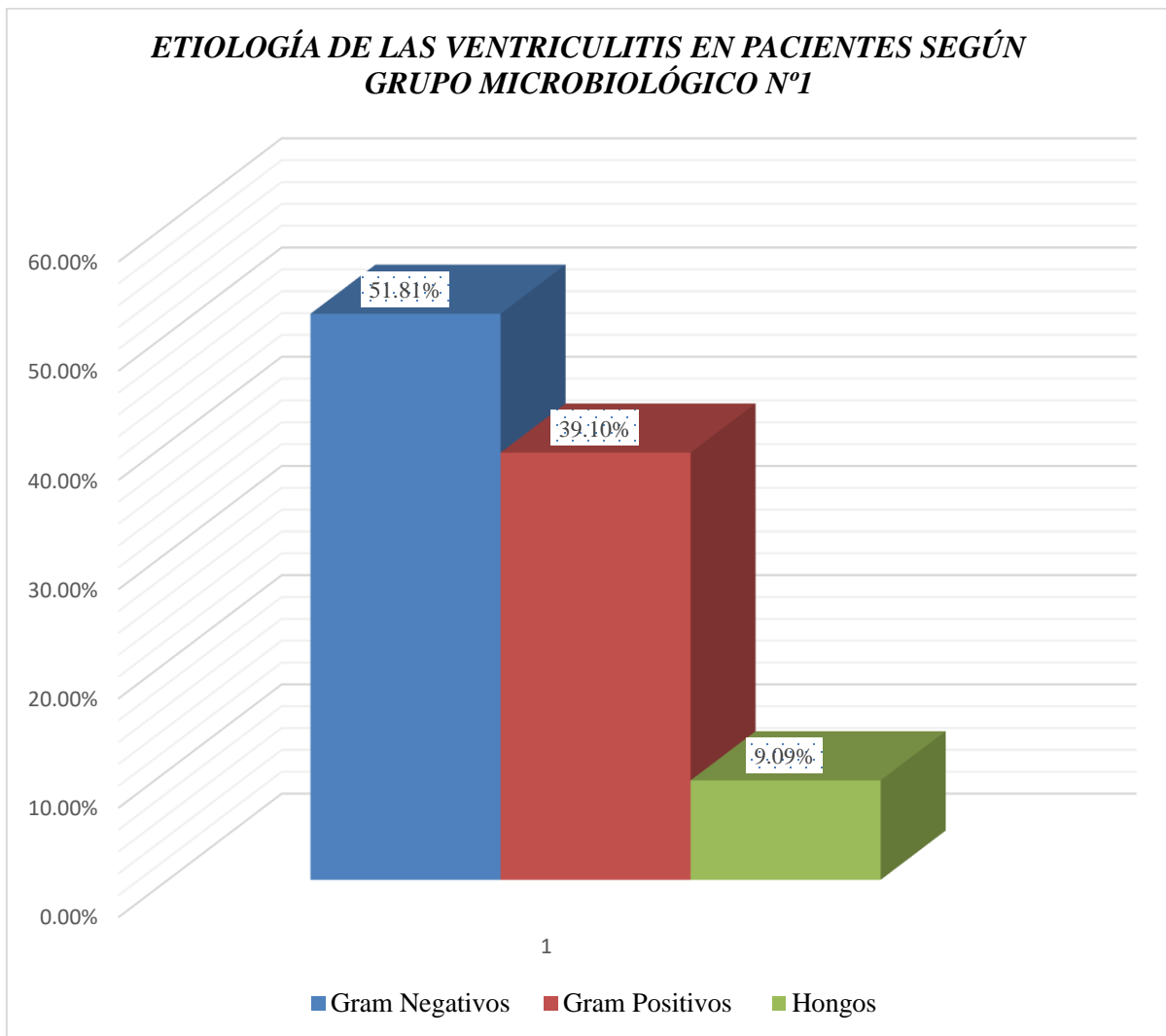


**FUENTE: Elaborada por el autor.**



**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

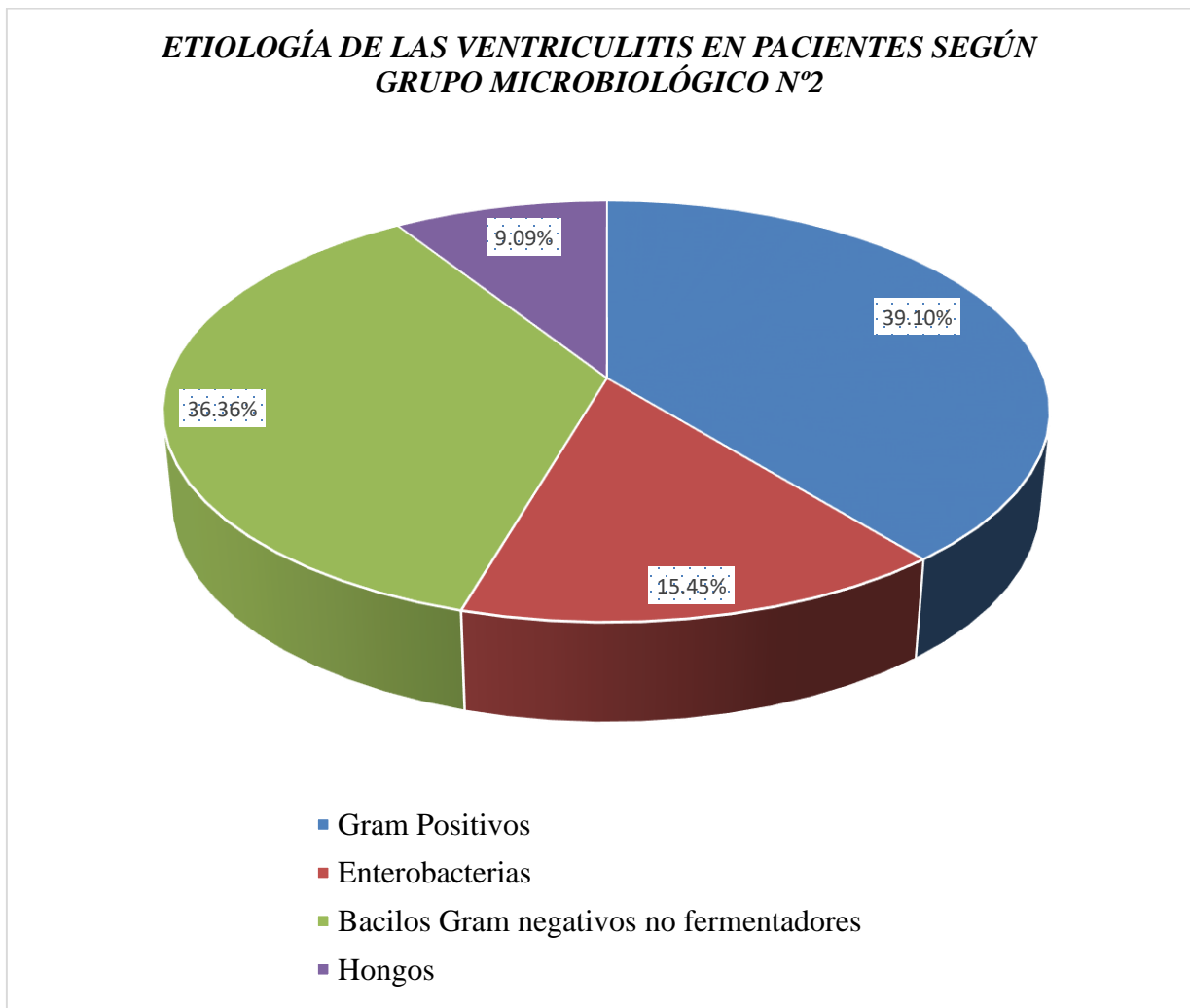
**Gráfico N°2**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°3**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

En la Tabla N°2 y los Gráficos N°1, 2 y 3, se observa que el grupo de microorganismos más frecuentes son los Gram Negativos que representan más de la mitad de los aislamientos (51.81%), siendo el grupo de los Bacilos Gram negativos no fermentadores los más predominantes (36.36%) como se muestra en el Gráfico N° 3, siendo la *Stenotrophomonas maltophilia* la especie predominante dentro de este último grupo (16.43%); los Gram Positivos representan un 39.10% de los aislamientos, siendo el grupo de los Estafilococos Coagulasa Negativo los más frecuentes (26.42%), siendo el *Staphylococcus epidermidis* la especie predominante en este grupo (17.34%).

En la Tabla N° 2 y el Gráfico N° 1 y 3, se observa que dentro del grupo de las Enterobacterias que representan el 15.45% de los aislamientos, la *Escherichia coli* es la especie más frecuente (6.36%).

En el Tabla N° 2 y el Gráfico N° 2 y 3, se observa que dentro del grupo de los hongos que representan el 9.09% de los aislamientos, la *Candida spp* son las especies más frecuentes (5.45%).

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°3**

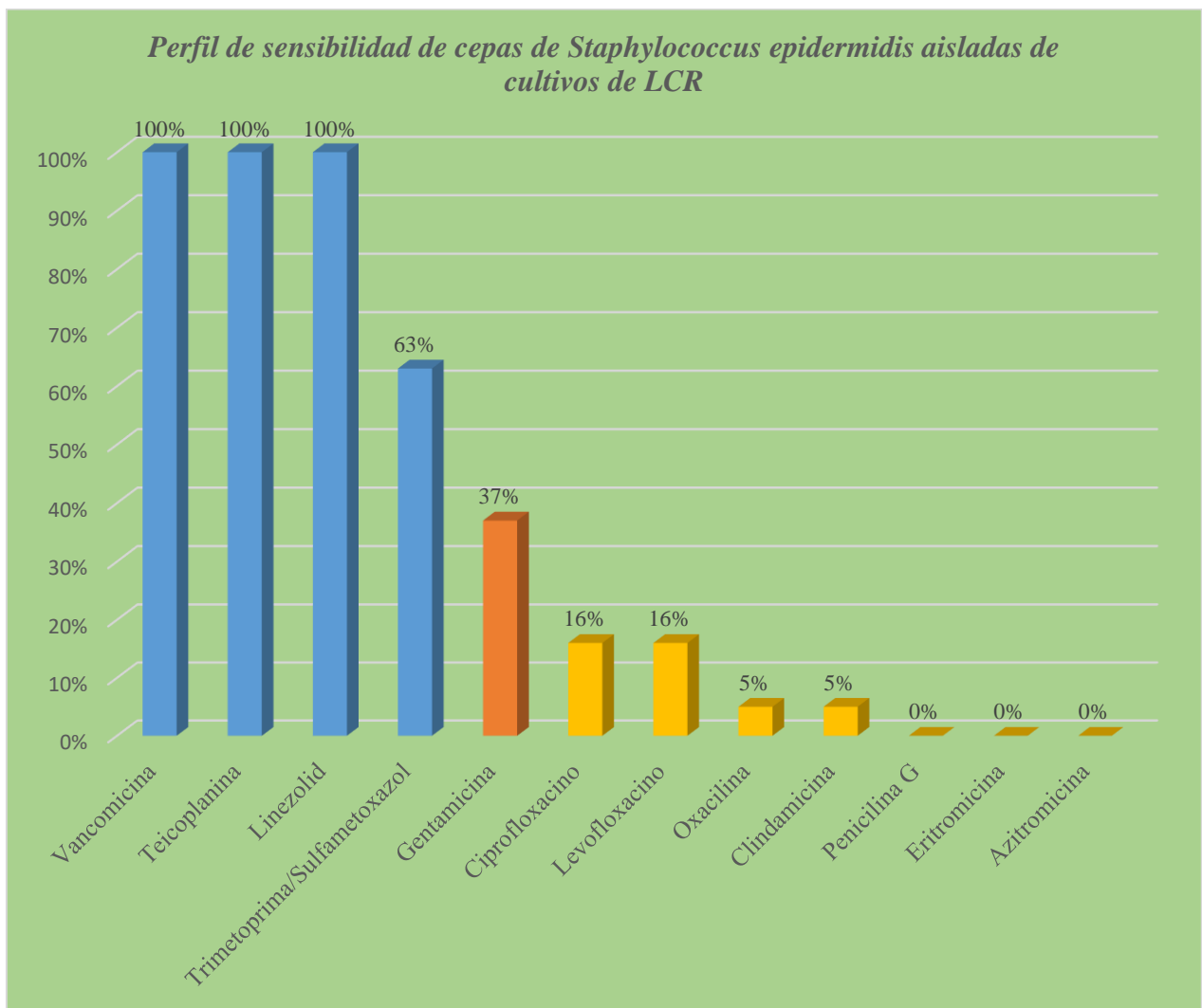
*Perfil de sensibilidad de cepas de Staphylococcus epidermidis aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad												
		Metilino Resistencia	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolid	Trimetoprima/Sulfametoxazol	Gentamicina	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Oxacilina	Clindamicina	Penicilina G	Eritromicina	Azitromicina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	95%	100%	100%	100%	63%	37%	16%	16%	5%	5%	0%	0%	0%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°4**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

En la tabla N°3 y Gráfico N°4, se observa que Vancomicina (100%), Teicoplanina (100%), Linezolid (100%) y Trimetoprima/Sulfametoxazol (63%) son los cuatro fármacos que presentan más del 60% de cepas sensibles. Además, se observa que los porcentajes de cepas sensibles a Aminoglucósidos como la Gentamicina es 37%. Concomitantemente se observa que las Quinolonas (16%), Oxacilina (5%), Clindamicina (5%), Penicilina G y Macrólidos (0%) presentan menos del 30% de cepas sensibles. Además, se observa que los porcentajes de cepas sensibles a Quinolonas como Ciprofloxacino y Levofloxacino son similares (en promedio 16%).

En la Tabla N°3 y el Gráfico N°4 se puede destacar que el grupo de los Glucopéptidos (Vancomicina y Teicoplanina) y el grupo de las 2-oxazolidonas (Linezolid) poseen el mayor porcentaje de cepas sensibles (100%), en comparación a los demás antibióticos.

En la Tabla N°3 y Gráfico N° 4, se puede destacar que, del grupo de las penicilinas, Oxacilina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (5%), en comparación a Penicilina G (0%).

El porcentaje de cepas de *Staphylococcus epidermidis* Meticilino Resistente (SEMR) es de 95%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°4**

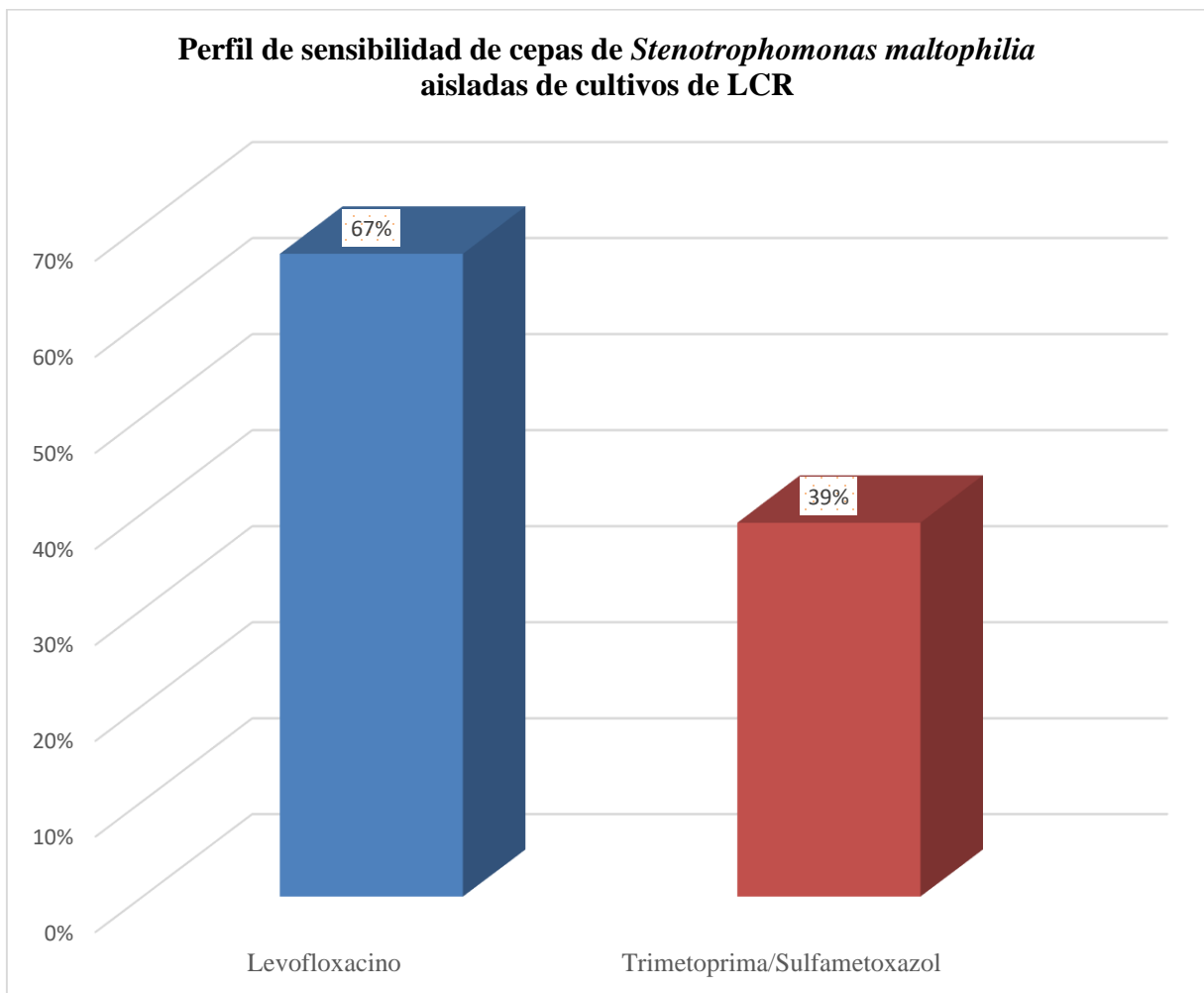
*Perfil de sensibilidad de cepas de Stenotrophomonas maltophilia aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad	
		Levofloxacino	Trimetoprima/Sulfam etoxazol
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	67%	39%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°5**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**



En la tabla N°4 y Gráfico N°5, se observa que Levofloxacino (67%), presenta más del 60% de cepas sensibles. Además, se observa que los porcentajes de cepas sensibles a Trimetoprima/Sulfametoxazol es 39%.

En la Tabla N°4 y Gráfico N° 5, se puede destacar que el Trimetoprima/Sulfametoxazol presenta menor porcentaje de cepas sensibles (39%), en comparación a las tasas de sensibilidad descritas en la literatura (90%).

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°5**

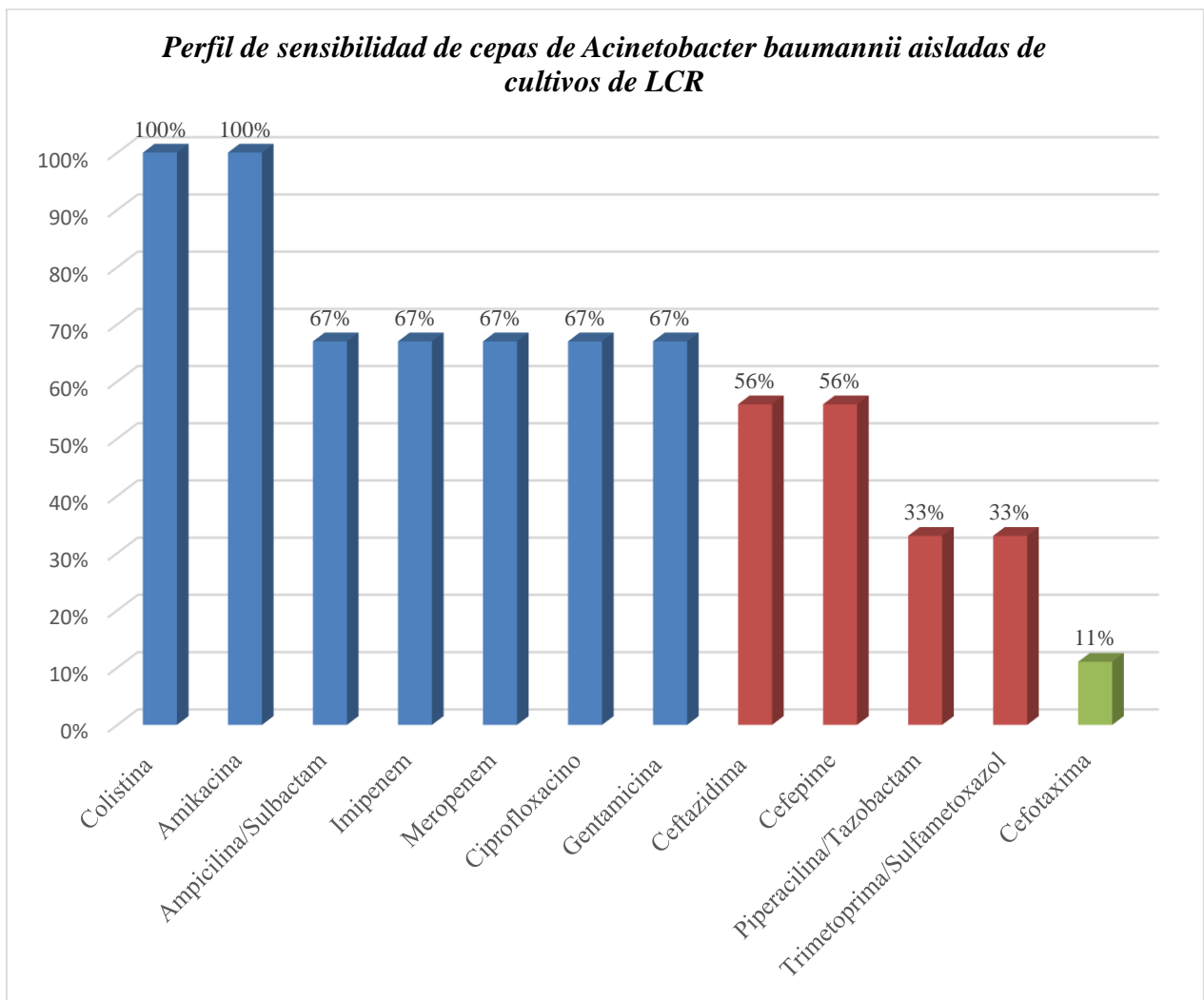
*Perfil de sensibilidad de cepas de Acinetobacter baumannii aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad											
		Colistina	Amikacina	Ampicilina/Sulbactam	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacino	Gentamicina	Ceftazidima	Cefepime	Piperacilina/Tazobactam	Trimetoprima/Sulfametoxazol	Cefotaxima
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	100%	100%	67%	67%	67%	67%	67%	56%	56%	33%	33%	11%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°6**



**FUENTE:** Elaborada por el autor.

En la Tabla N°5 y Gráfico N°6, se observa que el porcentaje de cepas de *Acinetobacter baumannii* sensibles a Colistina (100%), Amikacina (100%), Ampicilina/Sulbactam (67%), Imipenem (67%), Meropenem (67%), Ciprofloxacino (67%) y Gentamicina (67%) supera el 60%; Ceftazidima y Cefepime poseen el 56% de cepas sensibles; Piperacilina/Tazobactam y Trimetoprima/Sulfametoxazol poseen el 33% de cepas sensibles; y Cefotaxima posee el 11% de las cepas sensibles.

En la Tabla N°5 y Gráfico N°6, se puede destacar que, del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (100%), en comparación a Gentamicina (67%).

En la Tabla N°5 y Gráfico N° 6, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Ampicilina/Sulbactam (67%), en comparación a Piperacilina/Tazobactam (33%).

En la Tabla N°5 y Gráfico N°6, se puede destacar que, del grupo de los Cefalosporinas de tercera generación, Ceftazidima es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (56%), en comparación a Cefotaxima (11%).

En la Tabla N°5 y Gráfico N°6 se observa que las Cefalosporinas de tercera generación (Ceftazidima) y Cefalosporinas de cuarta generación (Cefepime) presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (56%).

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°6**

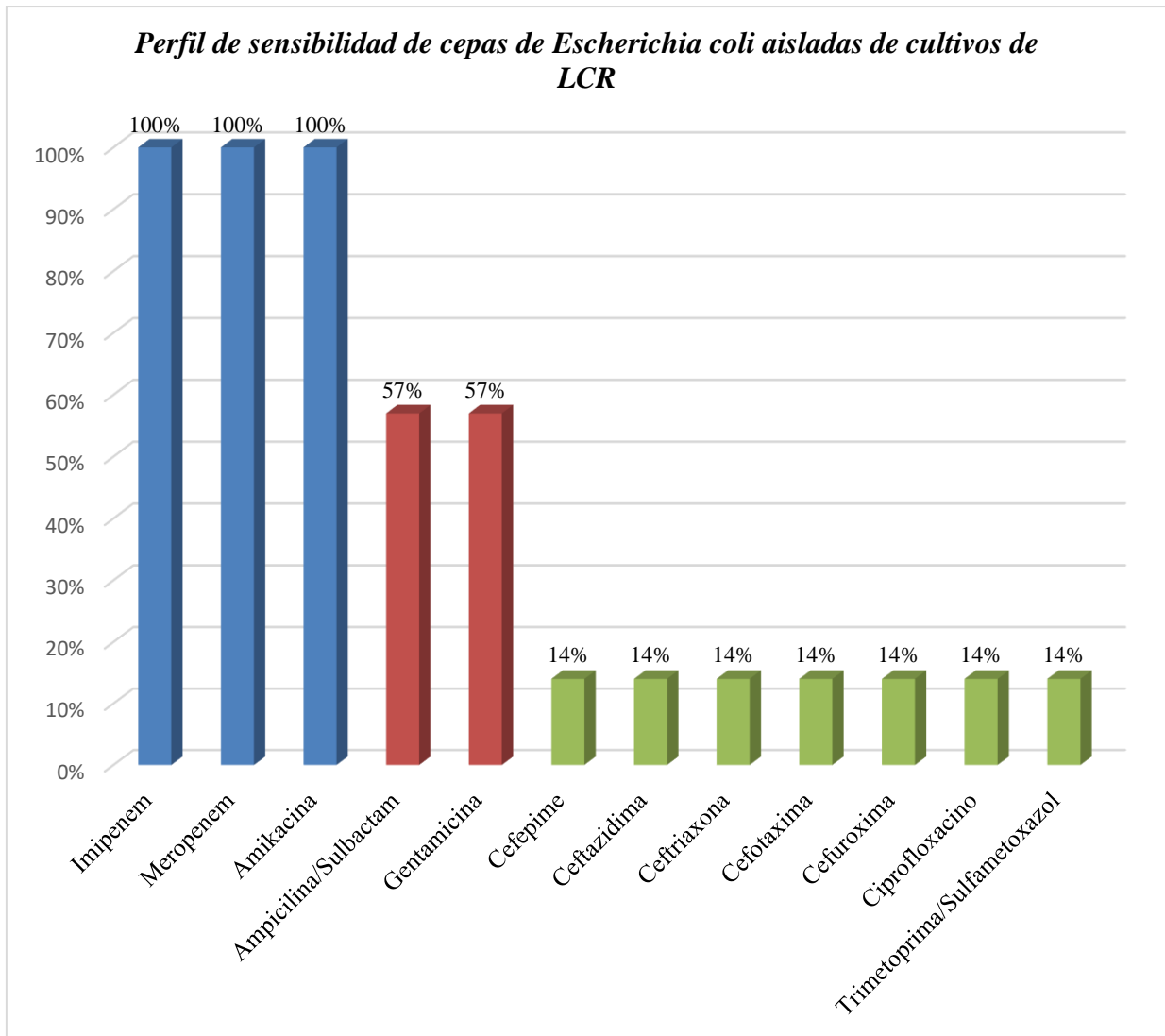
*Perfil de sensibilidad de cepas de Escherichia coli aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad												
		BLEE +	Imipenem	Meropenem	Amikacina	Ampicilina/Subactam	Gentamicina	Cefepime	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefotaxima	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Trimetoprima/Sulfamet oxazol
<i>Escherichia coli</i>	7	86%	100%	100%	100%	57%	57%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°7**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

En la Tabla N°6 y Gráfico N°7, se observa que el porcentaje de cepas de *Escherichia coli* sensibles a Imipenem (100%), Meropenem (100%) y Amikacina (100%) superan el 60%; Ampicilina/Sulbactam y Gentamicina poseen el 57% de cepas sensibles; Además se observa que las Cefalosporinas, Ciprofloxacino y Trimetoprima/Sulfametoxazol, presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (14%), que representan menos del 30% de cepas sensible.

En la Tabla N°6 y Gráfico N°7, se puede destacar que, del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (100%), en comparación a Gentamicina (57%).

En la Tabla N°6 y Gráfico N°7, se puede destacar que, del grupo de los Cefalosporinas, Cefepime (Cuarta generación), Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefotaxima (Tercera generación); y Cefuroxima (Segunda generación) presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (14%).

El porcentaje de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE es de 86%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°7**

*Perfil de sensibilidad de cepas de Estafilococos coagulasa negativa aisladas de cultivos de LCR*

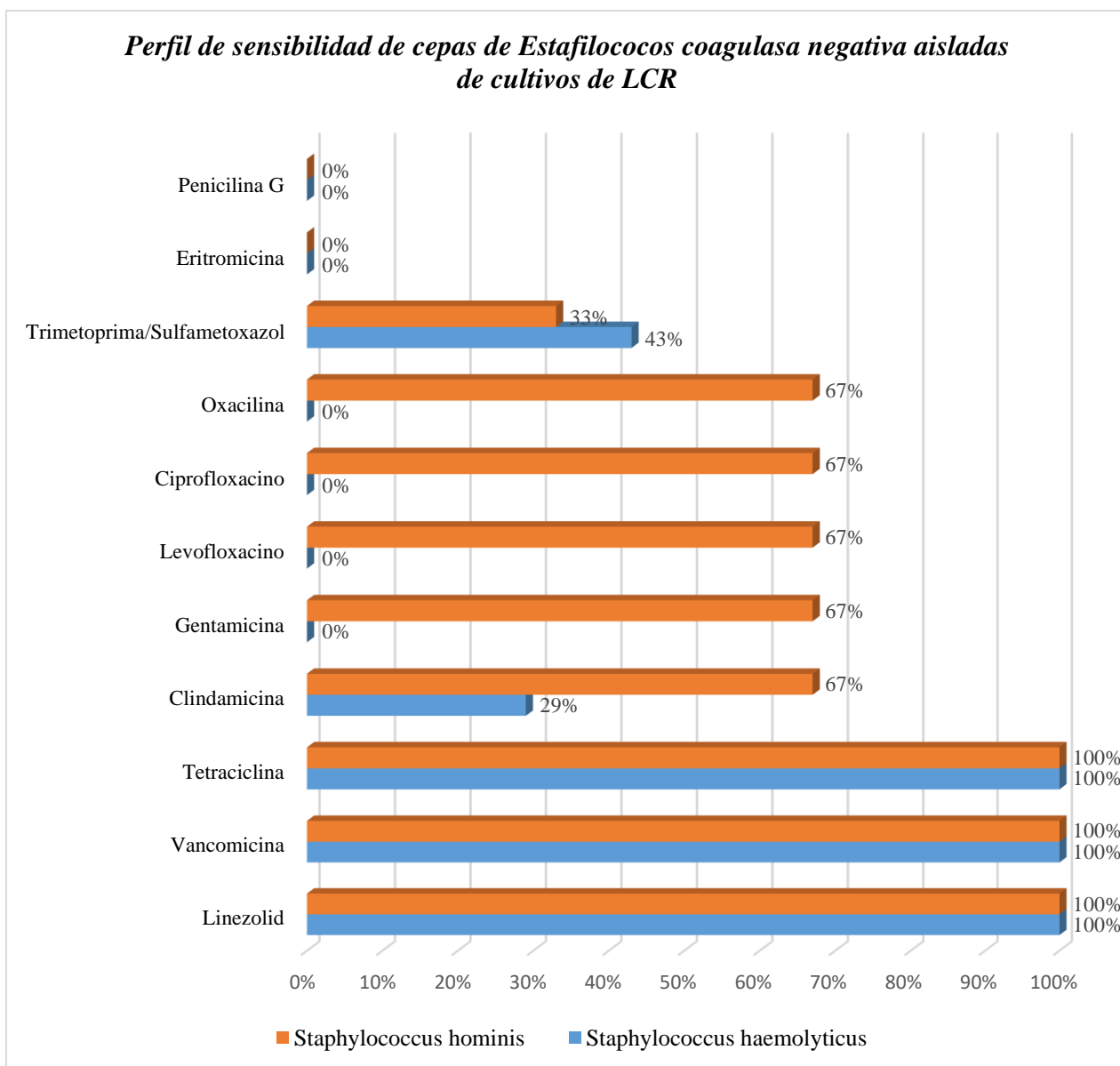
Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad											
		Meticilino Resistencia	Linezolid	Vancomicina	Tetraciclina	Clindamicina	Gentamicina	Levofloxacino	Ciprofloxacino	Oxacilina	Trimetoprima/Sulfametoxazol	Eritromicina	Penicilina G
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	100%	100%	100%	100%	29%	0%	0%	0%	0%	43%	0%	0%
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	33%	100%	100%	100%	67%	67%	67%	67%	67%	33%	0%	0%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.



**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°8**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

En la Tabla N°7 y Gráfico N°8, se observa que *Staphylococcus haemolyticus* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid (100%), Vancomicina (100%) y Tetraciclina (100%); mientras que *Staphylococcus hominis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid (100%), Vancomicina (100%), Tetraciclina (100%), Clindamicina (67%), Gentamicina (67%), Levofloxacino (67%), Ciprofloxacino (67%) y Oxacilina (67%).

En la Tabla N°7 y Gráfico N°8 se observa que los fármacos que poseen menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Staphylococcus haemolyticus*, son: Clindamicina (29%), Gentamicina (0%), Levofloxacino (0%), Ciprofloxacino (0%), Oxacilina (0%), Eritromicina (0%) y Penicilina G (0%); mientras que *Staphylococcus hominis* presenta menos del 30% de sus cepas sensibles a: Eritromicina (0%) y Penicilina G (0%).

La Tabla N°7 y Gráfico N°8 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Clindamicina, Gentamicina, Levofloxacino, Ciprofloxacino y Oxacilina es mayor en *Staphylococcus hominis* (67%) que en *Staphylococcus haemolyticus* (29% y 0%). Con respecto a Linezolid, Vancomicina y Tetraciclina, se observa que presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles tanto en *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus hominis* (100%). Las Quinolonas presentan un porcentaje de cepas sensibles mucho mayor en *Staphylococcus hominis* que en *Staphylococcus haemolyticus* (67% vs 0%).

En la Tabla N°7 y Gráfico N°8, se observa que existe un porcentaje de cepas sensibles a Trimetoprima/Sulfametoxazol, siendo para *Staphylococcus haemolyticus*: 43%, y para *Staphylococcus hominis*: 33%.

El porcentaje de cepas de Estafilococos Coagulasa Negativa (ECN) Meticilino Resistente son de 100% y 33%, para *Staphylococcus haemolyticus* y para *Staphylococcus hominis* respectivamente.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°8**

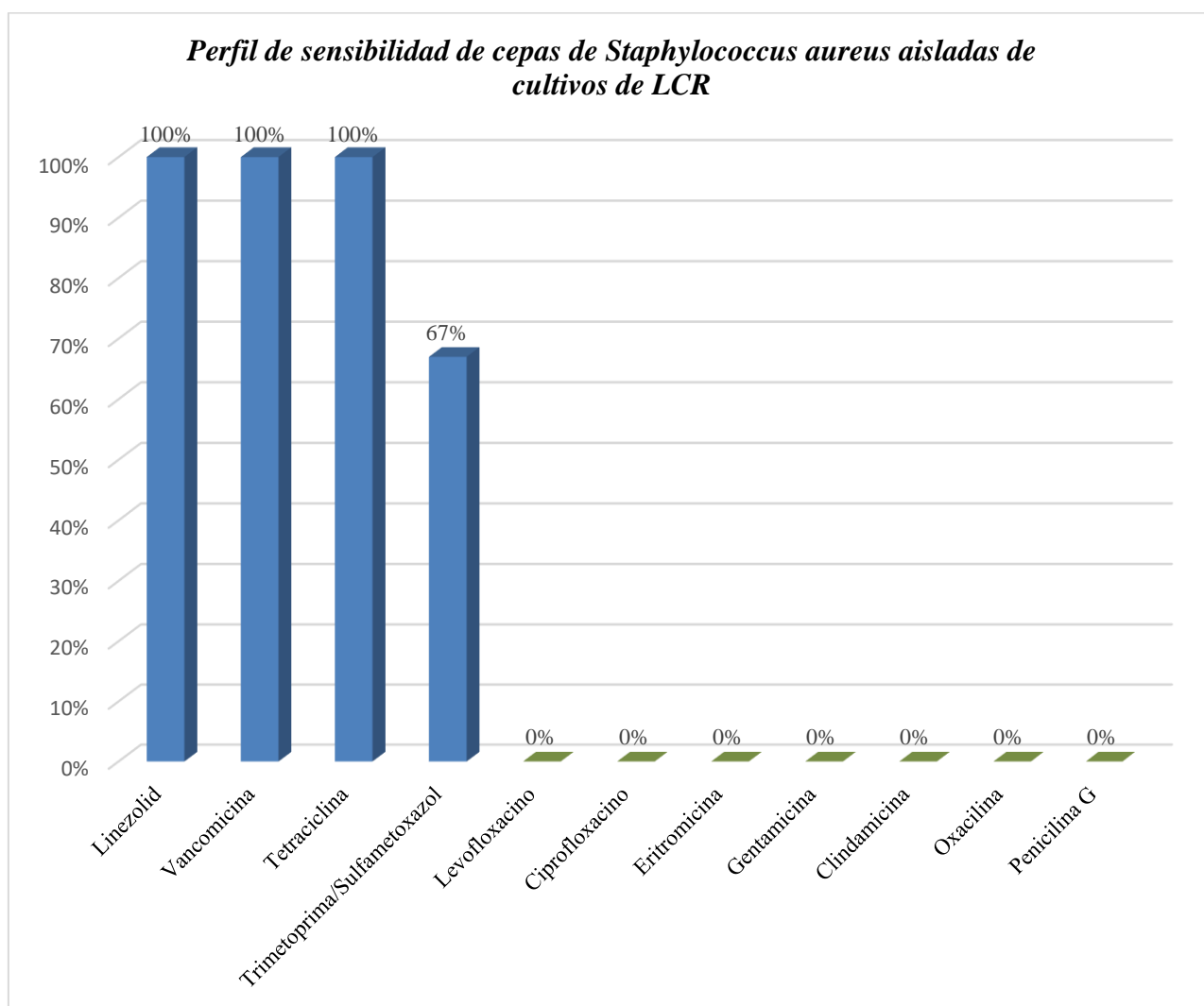
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de cultivos de LCR**

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad											
		Meticilino Resistencia (MRSA)	Linezolid	Vancomicina	Tetraciclina	Trimetoprima/Sulfametoxazol	Levofloxacino	Ciprofloxacino	Eritromicina	Gentamicina	Clindamicina	Oxacilina	Penicilina G
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	100%	100%	100%	100%	67%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°9**



**FUENTE:** Elaborada por el autor.

En la tabla N°8 y Gráfico N°9, se observa que Vancomicina (100%), Linezolid (100%), Tetraciclina (100%) y Trimetoprima/Sulfametoxazol (67%) son los cuatro fármacos que presentan más del 60% de cepas sensibles. Concomitantemente se observa que las Quinolonas (0%), Oxacilina (5%), Clindamicina (0%), Penicilina G, Macrólidos (0%) y Aminoglucósidos (0%) no presentan ninguna cepa sensible.

En la Tabla N°8 y el Gráfico N°9 se puede destacar que el grupo de los Glucopéptidos (Vancomicina), el grupo de las 2-oxazolidonas (Linezolid) y el grupo de las Tetraciclinas (Tetraciclina) poseen el mayor porcentaje de cepas sensibles (100%), en comparación a los demás antibióticos.

El porcentaje de cepas de *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente (MRSA) es de 100%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°9**

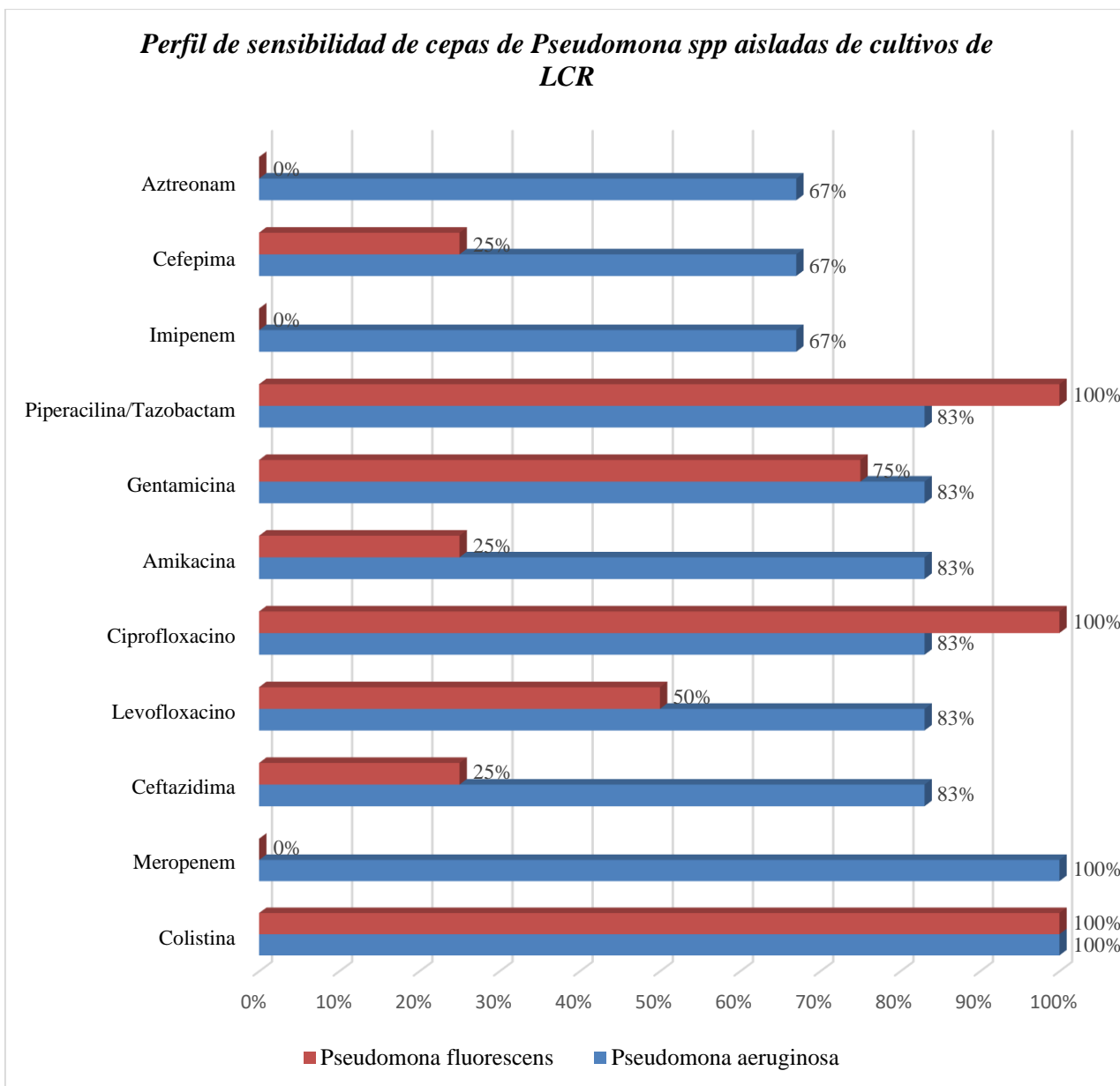
*Perfil de sensibilidad de cepas de Pseudomona spp aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad												
		MDR	PDR	Colistina	Meropenem	Ceftazidima	Levofloxacino	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Piperacilina/Tazobactam	Imipenem	Cefepima	Aztreonam
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	6	33%	0%	100%	100%	83%	83%	83%	83%	83%	83%	67%	67%	67%
<i>Pseudomona fluorescens</i>	4	75%	0%	100%	0%	25%	50%	100%	25%	75%	100%	0%	25%	0%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°10**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**



En la Tabla N°9 y Gráfico N°10, se observa que *Pseudomona aeruginosa* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Colistina (100%), Meropenem (100%), Ceftazidima (83%), Levofloxacino (83%), Ciprofloxacino (83%), Amikacina (83%), Gentamicina (83%), Piperacilina/Tazobactam (83%), Imipenem (67%), Cefepima (67%), Aztreonam(67%); mientras que *Pseudomona fluorescens* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Colistina (100%), Ciprofloxacino (100%), Piperacilina/Tazobactam (100%), y Gentamicina (75%).

En la Tabla N°9 y Gráfico N°10 se observa que los fármacos que poseen menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Pseudomona fluorescens*, son: Ceftazidima (25%), Amikacina (25%), Cefepima (25%), Meropenem (0%), Imipenem (0%) y Aztreonam (0%); mientras que *Pseudomona aeruginosa* no presenta ningún fármaco que no supere el 30% de cepas sensibles.

La Tabla N°9 y Gráfico N°10 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Carbapenems (Meropenem e Imipenem) es mayor en *Pseudomona aeruginosa* (100% y 67%) que en *Pseudomona fluorescens* (0%). Con respecto al grupo de las Cefalosporinas, se observa que Ceftazidima y Cefepima presenta mayor porcentaje de cepas sensibles en *Pseudomona aeruginosa* (83% y 67%) que en *Pseudomona fluorescens* (25%).

Además, se muestra que el porcentaje de cepas sensibles a Aminoglucósidos (Amikacina y Gentamicina) es mayor en *Pseudomonas aeruginosa* (83%) que en *Pseudomonas fluorescens* (25% y 75%).

Dentro del grupo de las Quinolonas, Levofloxacino presentan un porcentaje de cepas sensibles mayor en *Pseudomonas aeruginosa* que en *Pseudomonas fluorescens* (83% vs 50%); mientras que Ciprofloxacino presentan un porcentaje de cepas sensibles menor en *Pseudomonas aeruginosa* que en *Pseudomonas fluorescens* (83% vs 100%).

Con respecto a Piperacilina/Tazobactam se observa, que presenta menor porcentaje de cepas sensibles en *Pseudomonas aeruginosa* (83%) que en *Pseudomonas fluorescens* (100%); mientras que Aztreonam presenta mayor porcentaje de cepas sensibles en *Pseudomonas aeruginosa* (67%) que en *Pseudomonas fluorescens* (0%).

La tabla N°9 demuestra que se encontró *Pseudomonas aeruginosa* MDR en 33% de las cepas y PDR en 0%; y *Pseudomonas fluorescens* MDR en 75% de las cepas y PDR en 0%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°10**

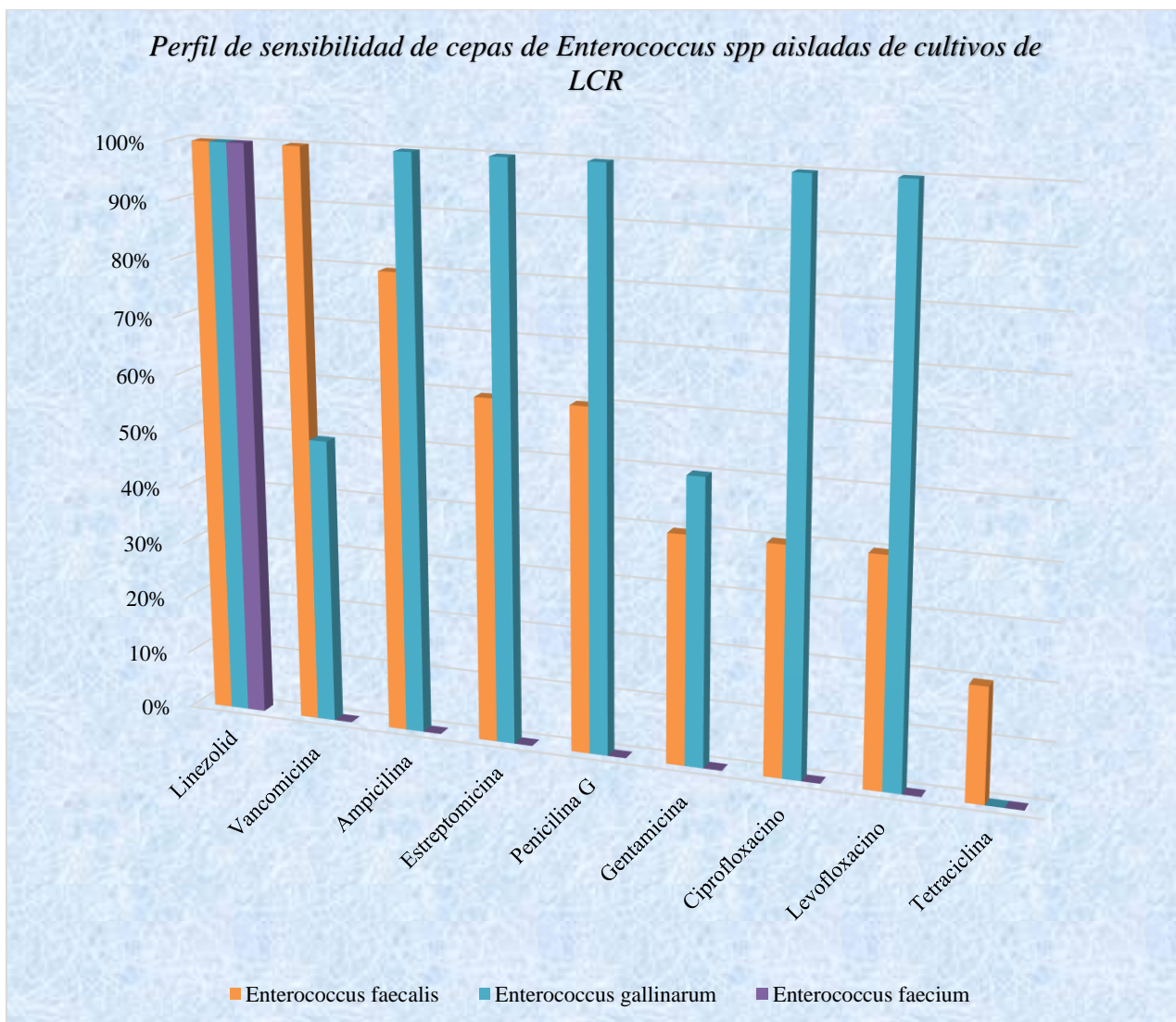
*Perfil de sensibilidad de cepas de Enterococcus spp aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad									
		Resistencia a la vancomicina (ERV)	Linezolid	Vancomicina	Ampicilina	Estreptomicina	Penicilina G	Gentamicina	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Tetraciclina
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	0%	100%	100%	80%	60%	60%	40%	40%	40%	20%
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2	50%	100%	50%	100%	100%	100%	50%	100%	100%	0%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°11**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

En la Tabla N°10 y Gráfico N°11, se observa que *Enterococcus faecalis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid (100%), Vancomicina (100%), Ampicilina (80%), Estreptomicina (60%) y Penicilina G (60%); mientras que *Enterococcus gallinarum* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid (100%), Ampicilina (100%), Estreptomicina (100%), Penicilina G (100%), Ciprofloxacino (100%) y Levofloxacino (100%); sin embargo *Enterococcus faecium* presenta más del 60% de sus cepas sensibles solo a Linezolid (100%).

En la Tabla N°10 y Gráfico N°11, se observa que Gentamicina, Ciprofloxacino y Levofloxacino presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (40%) en *Enterococcus faecalis*; mientras que Vancomicina y Gentamicina presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (50%) en *Enterococcus gallinarum*.

En la Tabla N°10 y Gráfico N°11 se observa que el fármaco que posee menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Enterococcus faecalis* es: Tetraciclina (20%); así mismo *Enterococcus gallinarum* presenta menos del 30% de sus cepas sensibles a: Tetraciclina (0%); mientras que *Enterococcus faecium* presenta múltiples fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles como: Vancomicina, Ampicilina, Estreptomicina, Penicilina G, Gentamicina, Ciprofloxacino, Levofloxacino y Tetraciclina (0%).

La Tabla N°9 y Gráfico N°10 muestran que, dentro del grupo de las Quinolonas, Levofloxacino y Ciprofloxacino presentan un porcentaje de cepas sensibles mayor en *Enterococcus gallinarum* que en *Enterococcus faecalis* (100% vs 40%); comparado con *Enterococcus faecium* en el cual no se encontró ninguna cepa sensible.

La Tabla N°9 y Gráfico N°10 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Ampicilina, Estreptomicina, Penicilina G y Gentamicina es mayor en *Enterococcus gallinarum* (100%) que en *Enterococcus faecalis* (80%, 60%, 60% y 40% respectivamente); en comparación con *Enterococcus faecium* en el cual no se encontró ninguna cepa sensible para estos fármacos.

Con respecto a Vancomicina se observa, que presenta mayor porcentaje de cepas sensibles en *Enterococcus faecalis* (100%) comparado con *Enterococcus gallinarum* (50%) y *Enterococcus faecium* (0%); mientras que Linezolid presenta el mismo porcentaje de cepas sensibles (100%) en las tres especies de Enterococos.

La tabla N°9 demuestra que se encontró *Enterococcus faecium* Resistente a la Vancomicina (ERV) en 100% de las cepas; *Enterococcus gallinarum* Resistente a la Vancomicina (ERV) en 50% de las cepas; y *Enterococcus faecalis* Resistente a la Vancomicina (ERV) en ninguna cepa.

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019

Tabla N°11

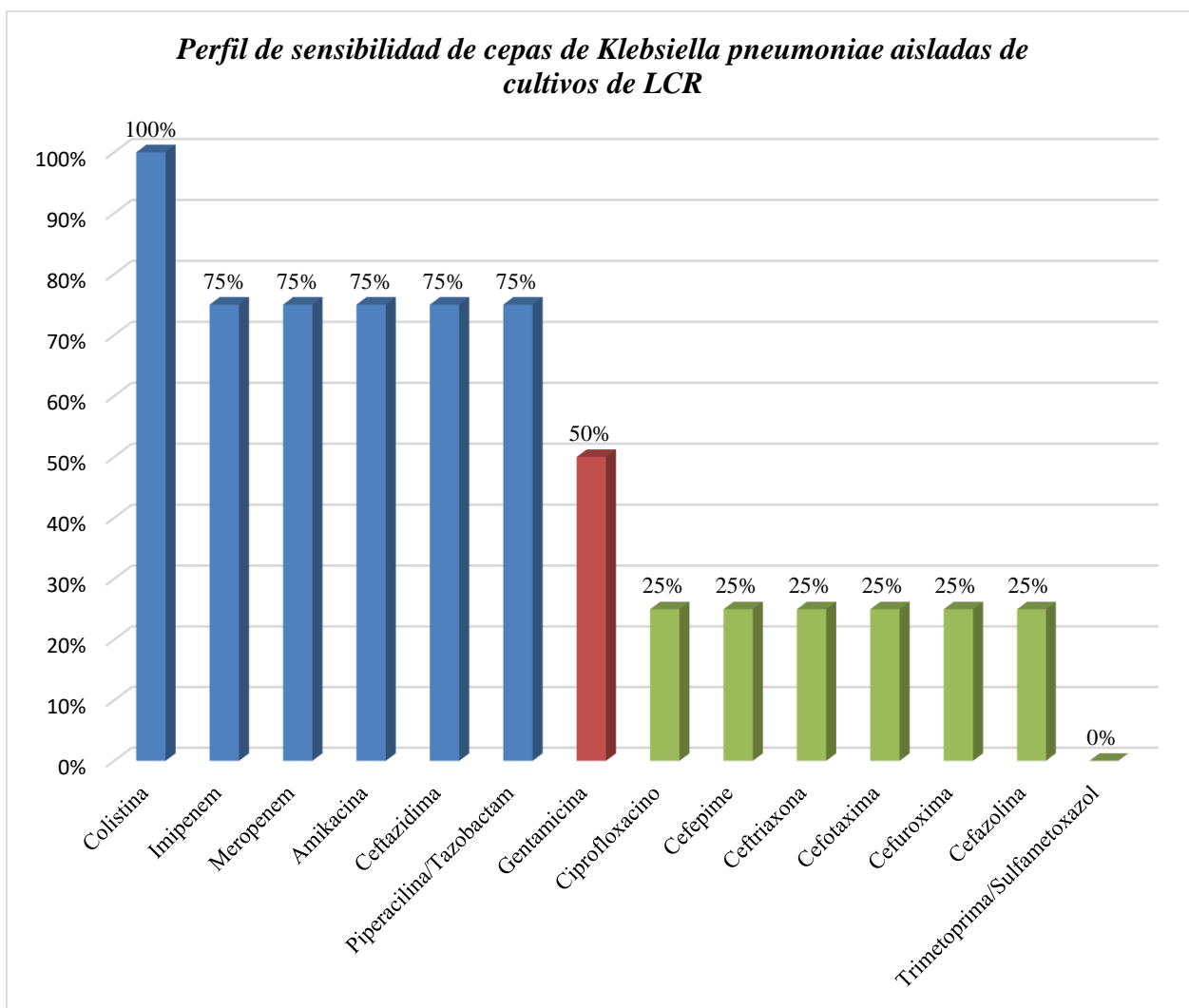
*Perfil de sensibilidad de cepas de Klebsiella pneumoniae aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad															
		BLEE +	Carbapenemasa +	Colistina	Imipenem	Meropenem	Amikacina	Ceftazidima	Piperacilina/Tazobactam	Gentamicina	Ciprofloxacino	Cefepime	Ceftriaxona	Cefotaxima	Cefuroxima	Cefazolina	Trimetoprima/Sulfametoxazol
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	50%	25%	100%	75%	75%	75%	75%	75%	50%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	0%

FUENTE: Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°12**



**FUENTE:** Elaborada por el autor.



En la Tabla N°11 y Gráfico N°12, se observa que el porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensibles a Colistina (100%), Imipenem (75%), Meropenem (75%), Amikacina (75%), Ceftazidima (75%) y Piperacilina/Tazobactam (75%) superan el 60%; Gentamicina poseen el 50% de cepas sensibles; Además se observa que las Cefalosporinas y Ciprofloxacino, presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (25%), así mismo, no se encontró ninguna cepa sensible a Trimetoprima/Sulfametoxazol; evidenciándose que estos tres últimos grupos de fármacos presentan menos del 30% de cepas sensible.

En la Tabla N°11 y Gráfico N°12, se puede destacar que, del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (75%), en comparación a Gentamicina (50%).

En la Tabla N°11 y Gráfico N°12, se puede destacar que, del grupo de los Cefalosporinas, Cefepime (Cuarta generación), Ceftriaxona y Cefotaxima (Tercera generación), Cefuroxima (Segunda generación) y Cefazolina (Primera generación) presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (25%); comparado con Ceftazidima (Tercera generación) que presenta 75% de cepas sensibles.

En la Tabla N°11 y Gráfico N°12, se puede destacar que, del grupo de los Carbapenems, Meropenem e Imipenem presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (75%).

El porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE es de 50%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°12**

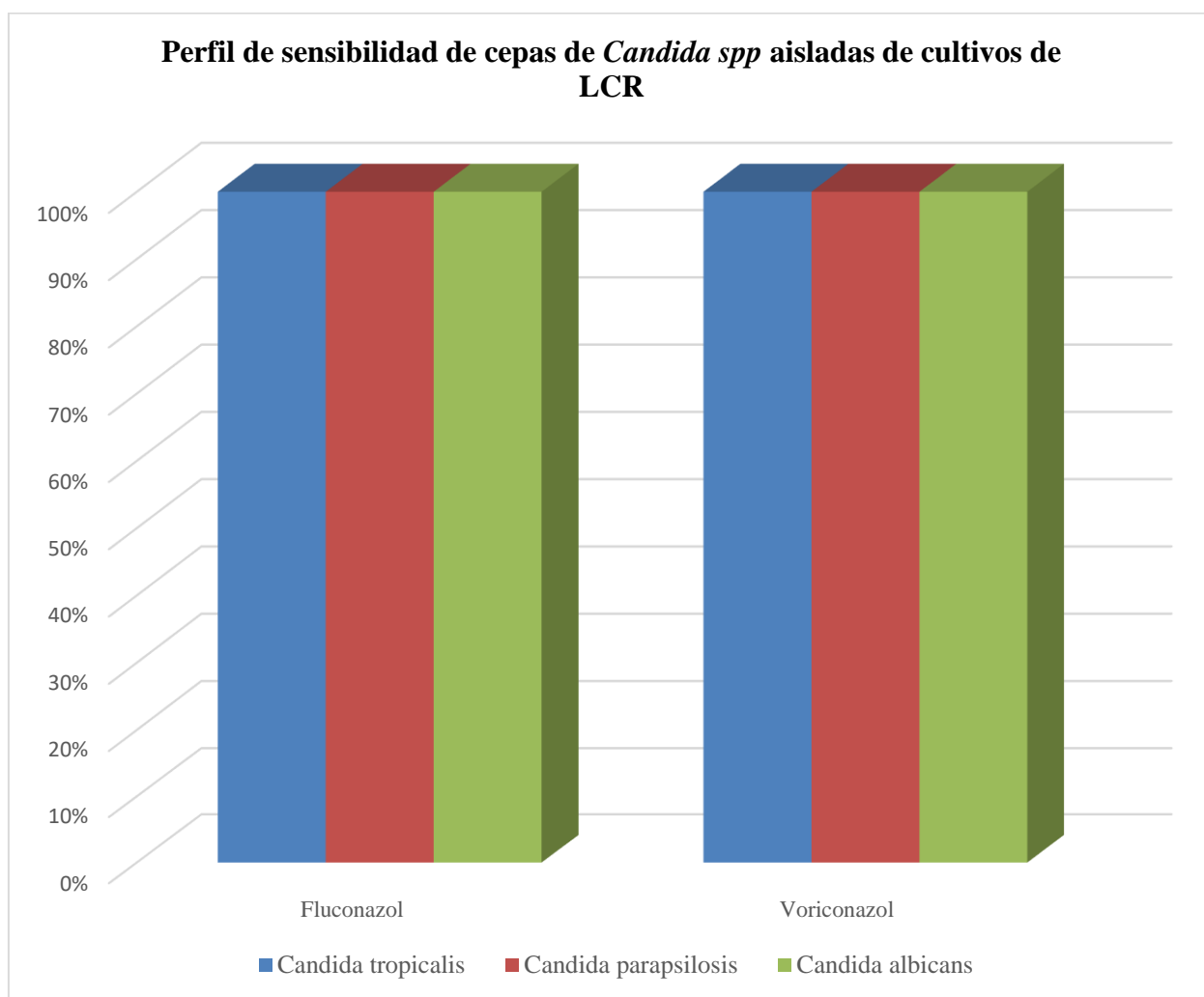
*Perfil de sensibilidad de cepas de Candida spp aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad	
		Fluconazol	Voriconazol
<i>Candida tropicalis</i>	4	100%	100%
<i>Candida parapsilosis</i>	1	100%	100%
<i>Candida albicans</i>	1	100%	100%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°13**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

En la Tabla N°12 y Gráfico N°13, se observa que *Candida tropicalis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Fluconazol (100%) y Voriconazol (100%); así mismo *Candida parapsilosis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles Fluconazol (100%) y Voriconazol (100%); además *Candida albicans* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Fluconazol (100%) y Voriconazol (100%).

En la Tabla N°12 y Gráfico N°13, se observa que Fluconazol y Voriconazol presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles (100%) en las tres especies de *Candida spp.*

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Tabla N°13**

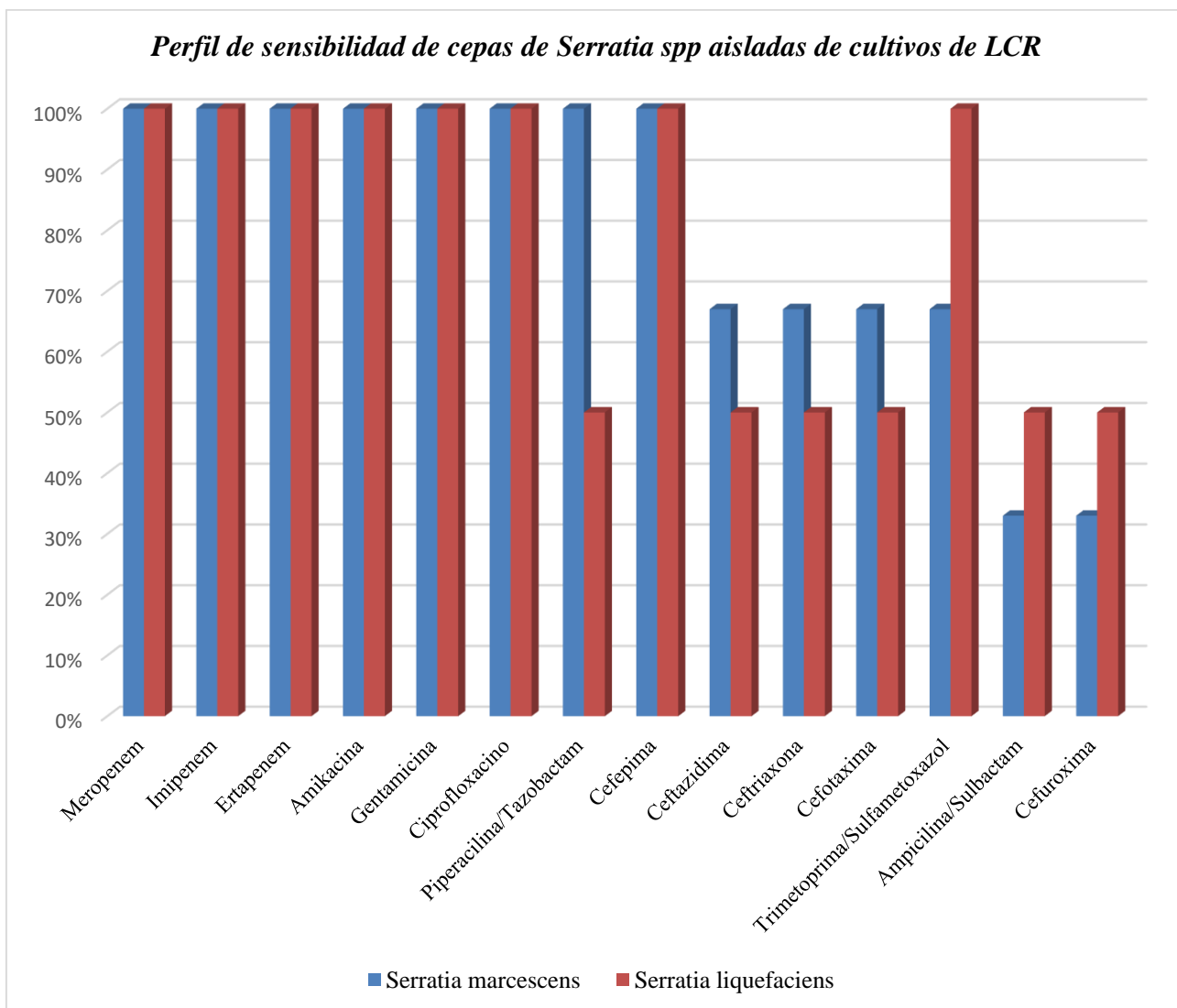
*Perfil de sensibilidad de cepas de Serratia spp aisladas de cultivos de LCR*

Organismo	Número de cepas	% de sensibilidad													
		Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Cefepima	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefotaxima	Trimetoprima/Sulfametoxazol	Ampicilina/Sulbactam	Cefuroxima
<i>Serratia marcescens</i>	3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	67%	67%	67%	67%	33%	33%
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	50%	100%	50%	50%	50%	100%	50%	50%

**FUENTE:** Elaborada por el autor.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de la Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019**

**Gráfico N°14**



**FUENTE: Elaborada por el autor.**

En la Tabla N°13 y Gráfico N°14, se observa que *Serratia marcescens* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Meropenem (100%), Imipenem (100%), Ertapenem (100%), Amikacina (100%), Gentamicina (100%), Ciprofloxacino (100%), Piperacilina/Tazobactam (100%), Cefepima (100%), Ceftazidima (67%), Ceftriaxona (67%), Cefotaxima (67%) y Trimetoprima/Sulfametoxazol (67%); mientras que *Serratia liquefaciens* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Meropenem (100%), Imipenem (100%), Ertapenem (100%), Amikacina (100%), Gentamicina (100%), Ciprofloxacino (100%), Cefepima (100%) y Trimetoprima/Sulfametoxazol (100%).

En la Tabla N°13 y Gráfico N°14 se observa que los fármacos que poseen menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Serratia marcescens* son: Ampicilina/Sulbactam (33%) y Cefuroxima (33%); mientras que *Serratia liquefaciens* no presenta ningún fármaco que no supere el 30% de cepas sensibles.

La Tabla N°13 y Gráfico N°14 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Carbapenems (Meropenem, Imipenem y Ertapenem) es igual en *Serratia marcescens* y en *Serratia liquefaciens* (100%).

Con respecto al grupo de las Cefalosporinas, las cefalosporinas de tercera generación como Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefotaxima presentan mayor porcentaje de cepas sensibles en *Serratia marcescens* (67%) en comparación con *Serratia liquefaciens*

(50%); sin embargo, las cefalosporinas de segunda generación como Cefuroxima presentan menor porcentaje de cepas sensibles en *Serratia liquefaciens* (50%) en comparación con *Serratia marcescens* (30%); así mismo, las cefalosporinas de cuarta generación como Cefepime presentan el mismo porcentaje de cepas sensible en ambas especies de *Serratia spp.*

La Tabla N°13 y Gráfico N°14 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Aminoglucósidos (Amikacina y Gentamicina) es igual en *Serratia marcescens* y en *Serratia liquefaciens* (100%).

Con respecto a Piperacilina/Tazobactam se observa, que presenta menor porcentaje de cepas sensibles en *Serratia liquefaciens* (50%) comparado con *Serratia marcescens* (100%); mientras que Ampicilina/Sulbactam presenta mayor porcentaje de cepas sensibles en *Serratia liquefaciens* (50%) comparado con *Serratia marcescens* (33%).



## V. Discusión de resultados

Entre Enero del 2009 y Diciembre del 2013 se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, cuyo objetivo fue describir la frecuencia y sensibilidad antimicrobiana de los agentes causales de ventriculitis nosocomiales asociadas a sistema de derivación en pacientes hospitalizados. En este estudio publicado por Licea (2014) se obtuvieron los siguientes resultados: La prevalencia de ventriculitis asociada a la atención de la salud en sistemas de derivación interiorizada es de 29 casos, en la cual la proporción de Grampositivos y Gramnegativos es igual, 48.3%. Dentro de los Gram positivos, los agentes más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* con 17.2% del total de aislamientos, seguido de *Enterococcus faecium* (10.3%) y *Enterococcus faecalis* (3.4%); así mismo dentro del grupo de Gram negativos, *Escherichia coli* es el germen más frecuente con 17.2% del total de aislamientos, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Serratia marcescens* con 6.8% del total de aislamientos.

Los grampositivos tienen mayor resistencia (71.4%), especialmente *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus faecium*. 80% de *Staphylococcus aureus* aislados son meticilina sensibles. El patrón fenotípico BLEE se presenta en 100% de las *Klebsiella pneumoniae* y 80% de las *Escherichia coli*.

Comparándolo con nuestro estudio, hemos encontrado que el grupo de microorganismos más frecuentes son los Gram Negativos que representan más de la mitad de los aislamientos (51.81%) y que los gérmenes Gram positivos representan un 39.10% de

los aislamientos, mientras que para el estudio citado anteriormente no hubo diferencia entre aislamientos de Gram Positivos y Gram Negativos. Dentro del grupo de microorganismos Gram positivos se observa que al igual que el estudio citado predomina *Staphylococcus epidermidis* con 17.34% del total de aislamientos, sin embargo, es seguido de *Staphylococcus haemolyticus* con 6.36% y *Staphylococcus aureus* con 5.45% que presentan menor porcentaje de aislamientos. Así mismo en el estudio citado se describe que el 20% de *Staphylococcus aureus* son meticilino resistentes mientras que en nuestro estudio se encontró 100% de resistencia. Finalmente podemos observar que el porcentaje de aislamientos de *Enterococcus faecium* es menor (0.9%) en comparación con el estudio citado, no obstante, el *Enterococcus faecalis* es mayor (4.54%) que en el estudio citado.

Mientras que en el grupo de los Gram negativos, a diferencia del estudio citado en donde el germen más frecuente es *Escherichia coli*, en nuestro estudio predomina *Stenotrophomonas maltophilia* con 16.43% del total de aislamientos, estos gérmenes presentan mayor porcentaje de aislamientos; seguido *Acinetobacter baumannii* con 8.18% y *Escherichia coli* con 6.36%, el cual presenta menor porcentaje de aislamientos. Finalmente podemos observar que el porcentaje de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* (3.63%) y de *Serratia marcescens* (2.72%) es menor en comparación con el estudio citado. Así mismo en el estudio citado se describe que el 100% de *Klebsiella pneumoniae* son BLEE mientras que en nuestro estudio se encontró solo 50% de resistencia, a diferencia de *Escherichia coli* en el cual se encontró mayor porcentaje de patrón BLEE (86% vs 80%).

En el estudio publicado por Guillen et al. (2007), se encontró que los gérmenes más frecuentes en los pacientes fueron estafilococo coagulasa negativo con 33%, seguido de *Escherichia coli* con un 16%, luego *Acinetobacter spp* y *Pseudomona spp* con 8.3%. Comparándolo con nuestro estudio; el grupo de los Estafilococos Coagulasa Negativo representan el 26.42% que presentan menor porcentaje de aislamientos, siendo el *Staphylococcus epidermidis* la especie predominante en este grupo (17.34%), sin embargo, es seguido de *Stenotrophomonas maltophilia* con 16.43%, *Acinetobacter baumannii* con 8.18% que presenta similar porcentaje de aislamientos y *Escherichia coli* con 6.36% que presenta menor porcentaje. Finalmente podemos observar que el porcentaje de aislamientos de *Pseudomona spp* es similar en ambos estudios (8.3% y 9.0%).

En el estudio publicado por Sánchez (2013) se obtuvieron los siguientes resultados, en 29% se observó un germen gram negativo. El principal agente etiológico bacteriano aislado en este estudio fue el *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente con 9.6%, seguido de *Serratia odorífera* con 6.4%, y *Acinetobacter baumannii* con 3.2%. Comparándolo con nuestro estudio, hemos encontrado que el grupo de gérmenes más frecuentes son los Gram Negativos que representan el 51.81% del total de aislamientos que representan mayor porcentaje que el estudio citado. Además, en nuestro estudio se encontró que el microorganismo predominante es *Staphylococcus epidermidis* con 17.34%, seguido de *Stenotrophomonas maltophilia* con 16.43% y *Acinetobacter baumannii* con 8.18% que presentan mayor porcentaje de aislamientos.

Entre Enero 2008 a Febrero 2013 se realizó un estudio en el Hospital Manuel de Jesús Rivera de la Ciudad de Managua, Nicaragua, cuyo objetivo fue describir el comportamiento clínico epidemiológico y manejo de la ventriculitis en pacientes pediátricos con derivación ventriculoperitoneal. En este estudio publicado por Morales et al. (2016), se obtuvieron los siguientes resultados: Los gérmenes aislados de acuerdo al cultivo fueron Gram (+) en el 14.8%, 7.4% Gram (-), en el 7.4% se aisló tanto un germen Gram (+) como Gram (-) y en 3.7% se aislaron dos gérmenes Gram (-). Del grupo de bacterias Gram (+), 5 casos fueron estafilococo coagulasa (-) y, solo en un caso se aisló *Enterococo faecalis*. Por otra parte, de las bacterias Gram negativa, 3 casos correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, de las cuales 1 fue aislada posterior al aislamiento de un estafilococo coagulasa (-) en el mismo paciente; en 2 casos se aisló *Acinetobacter baumannii*, en uno de ellos fue posterior al aislamiento de un estafilococo coagulasa (-) y, en el otro, precedió al aislamiento de otra bacteria gram (-) conocida como *Burkholderia cepacia*.

En lo concerniente a la resistencia antimicrobiana, se vio que en el 22.2% hubo resistencia a más de 3 antibióticos, en 3.7% a 2 fármacos y en 7.4% no se reportó antibiograma adjunto al germen aislado. Específicamente por germen, se vio que el estafilococo coagulasa (-) fue resistente en 2 aislamientos (40%) para cada uno de los siguientes antibióticos mencionados: penicilina G, oxacilina, tetraciclina, trimetropim sulfametoxazol y gentamicina; de igual forma se observó resistencia en 1 aislamiento (20%) para eritromicina, ciprofloxacina, clindamicina y cloranfenicol. El *Enterococo*

*faecalis* (66.6%) mostro resistencia intermedia exclusivamente a vancomicina. *Klebsiella pneumoniae* fue resistente en 2 aislamientos a Trimetropim sulfametoxazol, en 1 a meropenem y, en 2 aislados (66.6%) fue BLEE (+). Por su parte, *Acinetobacter baumannii* fue resistente a meropenem en 1 aislamiento (50%) y, en los 2 aislados (100%) resulto ser BLEE (+). Finalmente, el único aislado de *Burkholderia cepacia* fue resistente tanto a meropenem como a ceftazidima.

Comparándolo con nuestro estudio, hemos encontrado que el grupo de microorganismos más frecuentes son los Gram Negativos que representan más de la mitad de los aislamientos (51.81%) y que los gérmenes Gram positivos representan un 39.10% de los aislamientos, mientras que para el estudio citado anteriormente hubo mayor porcentaje de gérmenes Gram Positivos comparado con gérmenes Gram Negativos. Dentro del grupo de microorganismos Gram positivos se observa que al igual que el estudio citado predomina los Estafilococos coagulasa negativo con 26.42% del total de aislamientos, siendo el *Staphylococcus epidermidis* con 17.34% del total de aislamientos el más frecuente, sin embargo, es seguido de *Staphylococcus haemolyticus* con 6.36% y *Staphylococcus aureus* con 5.45%. Finalmente podemos observar que el porcentaje de aislamientos de *Enterococcus spp* que representan 7.25% del total de aislamientos, siendo el *Entorococcus faecalis* el predominante con 4.54% del total de aislamientos.

Mientras que en el grupo de los Gram negativos, a diferencia del estudio citado en donde el germen más frecuente es *Klebsiella pneumoniae*, en nuestro estudio predomina *Stenotrophomonas maltophilia* con 16.43% del total de aislamientos, seguido *Acinetobacter*

*baumannii* con 8.18% y *Escherichia coli* con 6.36%, podemos observar que al igual que el estudio de Morales et al el *Acinetobacter baumannii* es uno de los microorganismos más frecuentes de los Gram negativos. Finalmente podemos observar que el porcentaje de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* (3.63%) es mucho menor en comparación con el estudio anteriormente citado.

Con respecto a los Estafilococos coagulasa negativo, en nuestro estudio se aisló tres especies distintas con respecto a su patrón de sensibilidad: de las cepas de *Staphylococcus epidermidis* en nuestro estudio se encontró que Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid y Trimetoprima/Sulfametoxazol son los cuatro fármacos que presentan más del 60% de cepas sensibles. El hecho de que supere el 60% de cepas sensibles indica que puede ser utilizada en terapia antimicrobiana empírica como lo indica “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”. Además, existen cepas de *Staphylococcus epidermidis* que en nuestro estudio no superaron el 30% de aislamientos sensibles, son los siguientes fármacos: Quinolonas, Oxacilina, Clindamicina, Penicilina G y Macrólidos. El hecho de que no superen el 30% de cepas sensibles indica que no deben de ser utilizados en terapia antimicrobiana empírica como lo indica “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”.

Con respecto a *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus hominis* en nuestro estudio se encontró que *Staphylococcus haemolyticus* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid, Vancomicina y Tetraciclina; mientras que *Staphylococcus hominis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid, Vancomicina, Tetraciclina, Clindamicina, Gentamicina, Levofloxacino, Ciprofloxacino y Oxacilina. El hecho de que

supere el 60% de cepas sensibles indica que puede ser utilizada en terapia antimicrobiana empírica como lo indica “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”. Además, se encontró que los fármacos que poseen menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Staphylococcus haemolyticus*, son: Clindamicina, Gentamicina, Levofloxacin, Ciprofloxacino, Oxacilina, Eritromicina y Penicilina G; mientras que *Staphylococcus hominis* presenta menos del 30% de sus cepas sensibles a: Eritromicina y Penicilina G. El hecho de que no superen el 30% de cepas sensibles indica que no deben de ser utilizados en terapia antimicrobiana empírica como lo indica “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”.

Con respecto al patrón de sensibilidad de las cepas de *Estafilocos coagulasa* negativo, comparándolo con nuestro estudio, en el que 7 fármacos no superaron el 30% de cepas sensibles, los cuales son: Quinolonas (Ciprofloxacino y Levofloxacino), Oxacilina, Clindamicina, Penicilina G y Macrólidos (Eritromicina y Azitromicina). Esto demuestra que nuestros resultados son similares a los publicados Morales et al. Además se observa que las cepas de *Estafilocos coagulasa* negativo presentan alto porcentaje de cepas sensibles a Trimetoprima/Sulfametoxazol (63%) y de resistencia intermedia a Gentamicina (37%), los cuales difieren con los resultados del estudio citado; de esta manera se logra deducir que las cepas de *Estafilococos coagulasa* negativo aisladas en nuestro estudio son similarmente resistentes a Penicilinas (Oxacilina y Penicilina G), Quinolonas (Ciprofloxacino), Macrólidos (Eritromicina) y Lincosamidas (Clindamicina), y menos resistentes a Trimetoprima/Sulfametoxazol y Aminoglucósidos como Gentamicina. Además, por no

superar el 30% de cepas sensibles, según “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”, no se debe de usar como terapia antimicrobiana empírica Penicilinas, Quinolonas, Lincosamidas y Macrólidos; en su lugar se recomienda usar los siguientes por presentar más del 60% de sus cepas sensibles: Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid y Trimetoprima/Sulfametoxazol.

Con respecto a los Enterococos, en nuestro estudio, se aisló tres especies distintas con respecto a su patrón de sensibilidad: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus faecalis*. Se encontró que *Enterococcus faecalis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid, Vancomicina, Ampicilina, Estreptomicina y Penicilina G; mientras que *Enterococcus gallinarum* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid, Ampicilina, Estreptomicina, Penicilina G, Ciprofloxacino y Levofloxacino; sin embargo, *Enterococcus faecium* presenta más del 60% de sus cepas sensibles solo a Linezolid. El hecho de que supere el 60% de cepas sensibles indica que puede ser utilizada en terapia antimicrobiana empírica como lo indica “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”. Además, se encontró que el fármaco que posee menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Enterococcus faecalis* es: Tetraciclina; así mismo *Enterococcus gallinarum* presenta menos del 30% de sus cepas sensibles a: Tetraciclina; mientras que *Enterococcus faecium* presenta múltiples fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles como: Vancomicina, Ampicilina, Estreptomicina, Penicilina G, Gentamicina, Ciprofloxacino, Levofloxacino y Tetraciclina. El hecho de que no superen el 30% de cepas



sensibles indica que no deben de ser utilizados en terapia antimicrobiana empírica como lo indica “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”.

Con respecto al patrón de sensibilidad de las cepas de *Enterococcus faecalis*, comparándolo con nuestro estudio, se observa que las cepas de *Enterococcus faecalis* presenta 100% de cepas sensibles a Vancomicina, de esta manera se contrasta con el estudio citado en el cual se encontró resistencia intermedia a Vancomicina. Además, por no superar el 30% de cepas sensibles, según “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”, no se debe de usar como terapia antimicrobiana empírica a Tetraciclina; en su lugar se recomienda usar los siguientes por presentar más del 60% de sus cepas sensibles a Linezolid, Vancomicina, Ampicilina, Estreptomina y Penicilina G.

Con respecto al patrón de sensibilidad de las cepas de *Klebsiella pneumoniae*, comparándolo con nuestro estudio, en el que 7 fármacos no superaron el 30% de cepas sensibles, los cuales son: Quinolonas (Ciprofloxacino) y Cefalosporinas (Cefepime, Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefuroxima y Cefazolina); así mismo, no se encontró ninguna cepa sensible a Trimetoprima/Sulfametoxazol, los cuales difieren con los resultados del estudio citado; de esta manera se logra deducir que las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas en nuestro estudio son más resistentes a Trimetoprima/Sulfametoxazol y son menos resistentes a Meropenem, ya que este en fármaco en nuestro estudio presenta alto porcentaje de cepas sensibles. Además, por no superar el 30% de cepas sensibles, según “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”, no se debe de usar como terapia antimicrobiana empírica Penicilinas, Quinolonas, Cefalosporinas y

Trimetoprima/Sulfametoxazol; en su lugar se recomienda usar los siguientes por presentar más del 60% de sus cepas sensibles: Colistina, Imipenem, Meropenem, Amikacina y Piperacilina/Tazobactam. Además, el porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE es de 50% el cual representa menor porcentaje de aislamientos.

Con respecto al patrón de sensibilidad de las cepas de *Acinetobacter baumannii*, comparándolo con nuestro estudio, en el que solo un fármaco no superó el 30% de cepas sensibles, el cual es: Cefotaxima; así mismo, se encontró 67% de cepas sensibles a Meropenem, los cuales difieren con los resultados del estudio citado; de esta manera se logra deducir que las cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en nuestro estudio son menos resistentes a Meropenem, ya que este fármaco en nuestro estudio presenta alto porcentaje de cepas sensibles. Además, por no superar el 30% de cepas sensibles, según “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”, no se debe de usar como terapia antimicrobiana empírica a Cefotaxima; en su lugar se recomienda usar los siguientes por presentar más del 60% de sus cepas sensibles: Colistina, Amikacina, Ampicilina/Sulbactam, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacino y Gentamicina.

## VI. Conclusiones

### PRIMERA

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia de los cultivos del INSN, en el período Enero 2019 – Diciembre 2019, fueron: *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*.

### SEGUNDA

Los patrones de resistencia bacteriana de *Staphylococcus epidermidis* son los siguientes: las cepas son sensibles a Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid y Trimetoprima/Sulfametoxazol, sin embargo, son resistentes a Ciprofloxacino, Levofloxacino, Oxacilina, Clindamicina, Penicilina G, Eritromicina y Azitromicina. El porcentaje de cepas de *Staphylococcus epidermidis* Meticilino Resistente (SEMR) es de 95%.

### TERCERA

Los patrones de resistencia bacteriana de *Stenotrophomonas maltophilia* son los siguientes: las cepas son sensibles a Levofloxacino, sin embargo, presenta resistencia intermedia a Trimetoprima/Sulfametoxazol.

### CUARTA:

Los patrones de resistencia bacteriana de *Acinetobacter baumannii* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Colistina, Amikacina, Ampicilina/Sulbactam, Imipenem,

Meropenem, Ciprofloxacino y Gentamicina, mientras que son resistentes a Piperacilina/Tazobactam, Trimetoprima/Sulfametoxazol y Cefotaxima.

#### **QUINTA**

Los patrones de resistencia bacteriana de *Escherichia coli* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Imipenem, Meropenem y Amikacina, mientras que son resistentes a Cefepime, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefuroxima, Ciprofloxacino y Trimetoprima/Sulfametoxazol.

#### **SEXTA**

Los patrones de resistencia bacteriana de *Staphylococcus haemolyticus* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Linezolid , Vancomicina y Tetraciclina, mientras que son resistentes a Clindamicina, Gentamicina, Levofloxacino, Ciprofloxacino, Oxacilina, Eritromicina y Penicilina G. El porcentaje de cepas de *Staphylococcus haemolyticus* Meticilino Resistente es de 100%.

#### **SÉPTIMA**

Los patrones de resistencia bacteriana de *Staphylococcus aureus* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Linezolid, Vancomicina, Tetraciclina y Trimetoprima/Sulfametoxazol, mientras que son resistentes a Levofloxacino, Ciprofloxacino, Eritromicina, Gentamicina, Clindamicina, Oxacilina y Penicilina G. El porcentaje de cepas de *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente (MRSA) es de 100%.

## **OCTAVA**

Los patrones de resistencia bacteriana de *Pseudomona aeruginosa* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Colistina, Meropenem, Ceftazidima, Levofloxacino, Ciprofloxacino, Amikacina, Gentamicina, Piperacilina/Tazobactam, Imipenem, Cefepima y Aztreonam, mientras que no presenta cepas resistentes.

## **NOVENA**

Los patrones de resistencia bacteriana de *Enterococcus faecalis* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Linezolid, Vancomicina, Ampicilina, Estreptomicina y Penicilina G, mientras que son resistentes a Tetraciclina.

## **DÉCIMA**

Las principales bacterias del grupo de los Estafilococos Meticilino Resistentes halladas en nuestro estudio fueron: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus aureus*.

## **DÉCIMAPRIMERA**

Las principales bacterias productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido halladas en nuestro estudio fueron: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

## **DÉCIMOSEGUNDA**

Las cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE, presentan un alto porcentaje de cepas resistentes a Cefalosporinas, Aminoglucósidos (excepto Amikacina), Quinolonas y Cotrimoxazol; mientras que poseen un alto porcentaje de cepas sensibles a Imipenem, Meropenem y Amikacina.

### **DÉCIMOTERCERA**

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, presentan un alto porcentaje de cepas resistentes a Cefepime, Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefuroxima, Cefazolina y Trimetoprima/Sulfametoxazol; mientras que presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Colistina, Imipenem, Meropenem y Amikacina, por lo que quedan recomendadas para terapia antimicrobiana empírica.

## **VII. Recomendaciones**

Recomendamos estandarizar, a través de la elaboración de un protocolo del manejo de la ventriculitis, por parte del Servicio de Neurocirugía Pediátrica del INSN.

Consideramos necesario digitalizar el registro de los expedientes clínicos para facilitar futuros estudios, que podrían realizarse a partir de este trabajo de investigación como precedente.

Se recomienda cumplir las normas de uso racional de antibióticos.

### VIII. Referencias

- Jones, R. N. (2001). Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest*, 119(2), 397S-404S.  
[https://doi.org/10.1378/chest.119.2\\_suppl.397S](https://doi.org/10.1378/chest.119.2_suppl.397S)
- World Health Organization. (2002, January). Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194.  
<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/print.html>
- Murillo, O. A., Leal, A. L. y Eslava, J.H. (2006). Uso de antibióticos en infección de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud. Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 2006(8), 170-181. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642006000200005>
- Goldmann, D. A. & Huskins, W. C. (1997). Control of nosocomial antimicrobial resistant bacteria: a strategy priority for hospitals worldwide. *Clinical Infectious Diseases*, 24(1), S139–S145. [https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement\\_1.S139](https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S139)
- Oplustil, C. P., Nunes, R., Mendes, C. & RESISTNET Group (2001). Multicenter evaluation of resistance patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp* and *Shigella spp* isolated from clinical specimens in Brazil: RESISTNET Surveillance Program. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 5(1), 8-12. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702001000100002>
- Licea, E. W. (2014). Prevalencia, etiología y pronóstico de la ventriculitis nosocomiales asociadas a sistemas de derivación ventricular interiorizados en pacientes del



Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2009 a Diciembre del 2013. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

Guillen, C. y Acuña, C. (2007). Validación del protocolo para la colocación de sistema de DVP en pacientes pediátricos con diagnóstico de ventriculitis ingresados en el servicio de Neurocirugía del HEALF de Enero 2006 a Febrero 2007. Hospital Antonio Lenin Fonseca. Managua, Nicaragua.

Sánchez, R. (2013). Comportamiento clínico y de laboratorio de los pacientes tratados con sistema improvisado de derivación ventricular externa en el Hospital Manuel de Jesús Rivera, en el periodo comprendido de Enero 2012 a Enero 2013. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Managua, Nicaragua.

Morales, M. F. y Mendoza, G. A. (2016). Comportamiento Clínico-Epidemiológico y Manejo de la Ventriculitis en Pacientes Pediátricos con Derivación Ventriculoperitoneal en el Hospital Manuel de Jesús Rivera, durante el periodo de Enero 2008 a febrero 2013. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Managua, Nicaragua.

Jiménez, M. E. y García, E. (2008). Infecciones relacionadas con los sistemas de drenaje de líquido cefalorraquídeo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(4), 240-251. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(08\)72696-X](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(08)72696-X)

Safdieh, J.E., Mead, P.A., Sepkowitz, K.A., Kiehn, T.E. & Abrey, L.E. (2008). Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology*, 70(12), 943–977. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000305960.85546.5f>

- Moon, C., Kwak, Y.G., Kim, B.N., Kim, E.S. & Lee, C.S. (2013). Implications of postneurosurgical meningitis caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(5), 916–919. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0608-7>
- Oteos, J. y Alós, J. I. (2002). ¿Qué hay de nuevo en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 20(1), 28-33. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(02\)72728-6](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(02)72728-6)
- Alós, J. I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
- Fernandez, F., Lopez, J., Ponce, L. M. y Machado, C. (2003). Resistencia bacteriana. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 32(1), 44-48.
- Conly, J. (2002). Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*, 167(8), 885–891.
- Schoevaerds, D., Bogaerts, P., Grimmelprez, A., de Saint-Hubert, M., Delaere, B., Jamart, J., Swine, C., & Glupczynski, Y. (2011). Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates: a 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital. *BMC infectious diseases*, 11, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-12>
- Horan, T., Andrus, M. & Dudeck, M. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute

care setting. *American Journal of Infection Control*, 36(5), 309-332.

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>

CDC/NHSN. (January 2020). *Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*.

Available at: [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf)

Beer, R., Lackner, P., Pfausler, B. & Schmutzhard, E. (2008). Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of Neurology*, 255, 1617-1624.

<https://doi.org/10.1007/s00415-008-0059-8>

Bota, D. P., Lefranc, F., Vilallobos, H. R., Brimiouille, S. & Vincent, J. L. (2005).

Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience.

*Journal of Neurosurgery*, 103(3), 468-472.

<https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>

Peña, A., Sandía, R., Riveros, R., Salazar, C., Herrera, R. y Vergara, R. (2012). Factores de riesgo de infección de derivativa ventrículo peritoneal en pacientes pediátricos del Hospital Carlos Van Buren. *Revista chilena de infectología*, 29 (1), 38-43.

<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000100007>

Wang, K.-W., Chang, W.-N., Huang, C.-R., Tsai, N.-W., Tsui, H.-W., Wang, H.-C., Su, T.-M., Rau, C.-S., Cheng, B.-C., Chang, C.-S., Chuang, Y.-C., Liliang, P.-C., Tsai, Y.-D. & Lu, C.-H. (2005). Post-surgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *Journal of Clinical Neuroscience*, 12(6) 647-650. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.09.017>

- European Centre for Disease Prevention and Control. (2013). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. ECDC Surveillance report, Stockholm. <https://doi.org/10.2900/86011>
- Tunkel, A. R., Hasbun, R., Bhimraj, A., Byers, K., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., van de Beek, D., Bleck, T. P., Garton, H., & 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>
- Edwards, R. J. & Drake, J. M. (2017). Cerebrospinal fluid devices. In: Winn, H. R. Editor, Youmans and Winn Neurological Surgery (7th ed., pp. 1638–1643). Elsevier.
- McGirt, M. J., Leveque, J.-C., Wellons, J. C., 3rd, Villavicencio, A. T., Hopkins, J. S., Fuchs, H. E. & George, T. M. (2002). Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatric Neurosurgery*, 36(5), 248–255. <https://doi.org/10.1159/000058428>
- Vinchon, M. & Dhellemmes, P. (2006). Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Child's Nervous System*, 22(7), 692–697. <https://doi.org/10.1007/s00381-005-0037-8>
- 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*, 47(1), 73–82. <https://doi.org/10.1086/588298>
- Morissette, I., Gourdeau, M. & Francoeur, J. (1993). CSF shunt infections: a fifteen-year experience with emphasis on management and outcome. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 20(2), 118–122. <https://doi.org/10.1017/s0317167100047661>
- van de Beek, D., Drake, J. M. & Tunkel, A. R. (2010). Nosocomial bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*, 362(2), 146–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804573>
- Simon, T. D., Butler, J., Whitlock, K. B., Browd, S. R., Holubkov, R., Kestle, J. R., Kulkarni, A. V., Langley, M., Limbrick, D. D., Jr, Mayer-Hamblett, N., Tamber, M., Wellons, J. C., 3rd, Whitehead, W. E., Riva-Cambrin, J., & Hydrocephalus Clinical Research Network (2014). Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multi-center prospective cohort study. *The Journal of pediatrics*, 164(6), 1462–1468.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.013>
- Braxton, E. E., Jr, Ehrlich G. D., Hall-Stoodley, L., Stoodley, P., Veeh, R., Fux, C., Hu, F.-Z., Quigley, M. & Post, J. C. (2005). Role of biofilms in neurosurgical device-related infections. *Neurosurgical Review*, 28(4), 249–255. <https://doi.org/10.1007/s10143-005-0403-8>
- Snowden, J. N., Beaver, M., Smeltzer, M. S., & Kielian, T. (2012). Biofilm-infected intracerebroventricular shunts elicit inflammation within the central nervous system. *Infection and immunity*, 80(9), 3206–3214. <https://doi.org/10.1128/IAI.00645-12>

- Bryant, M. S., Bremer, A. M., Tepas, J. J., 3rd, Mollitt, D. L., Nquyen, T. Q. & Talbert, J. L. (1988). Abdominal complications of ventriculoperitoneal shunts. Case reports and review of the literature. *Am Surg*, 54, 50–55.
- Piatt, J. H., Jr, & Garton, H. J. (2008). Clinical diagnosis of ventriculoperitoneal shunt failure among children with hydrocephalus. *Pediatric Emergency Care*, 24(4), 201–210. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31816a8d43>
- Rogers, E. A., Kimia, A., Madsen, J. R., Nigrovic, L. E. & Neuman, M. I. (2012). Predictors of ventricular shunt infection among children presenting to a pediatric emergency department. *Pediatric Emergency Care*, 28(5), 405–409. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e318252c23c>
- Odio, C., McCracken, G. H., Jr, & Nelson, J. D. (1984). CSF shunt infections in pediatrics. A seven-year experience. *Am J Dis Child*, 138(12), 1103–1108. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140500009004>
- Kontny, U., Höfling, B., Gutjahr, P., Voth, D., Schwarz, M. & Schmitt, H. J. (1993). CSF shunt infections in children. *Infection*, 21(2), 89–92. <https://doi.org/10.1007/bf01710738>
- Schade, R. P., Schinkel, J., Roelandse, F. W., Geskus, R. B., Visser, L. G., van Dijk, J. M., Voormolen, J. H., 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>

- Fulkerson, D. H. & Boaz, J. C. (2008). Cerebrospinal fluid eosinophilia in children with ventricular shunts. *Journal of Neurosurgery Pediatric*, 1(4), 288–295.  
<https://doi.org/10.3171/PED/2008/1/4/288>
- Heidemann, S. M., Fiore, M., Sood, S. & Ham, S. (2010). Eosinophil activation in the cerebrospinal fluid of children with shunt obstruction. *Pediatric Neurosurgery*, 46(4), 255–258. <https://doi.org/10.1159/000320130>
- Nigrovic, L. E., Malley, R., Macias, C. G., Kanegaye, J. T., Moro-Sutherland, D. M., Schremmer, R. D., Schwab, S. H., Agrawal, D., Mansour, K. M., Bennett, J. E., Katsogridakis, Y. L., Mohseni, M. M., Bulloch, B., Steele, D. W., Kaplan, R. L., Herman, M. I., Bandyopadhyay, S., Dayan, P., Truong, U. T., Wang, V. J., Bonsu, B. K., Chapman, J. L., Kuppermann, N. & American Academy of Pediatrics, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. (2008). Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics: Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 122(4), 726–730. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3275>
- Schoenbaum, S. C., Gardner, P. & Shillito, J. (1975). Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations, and therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, 131(5), 543–552. <https://doi.org/10.1093/infdis/131.5.543>
- Banks, J. T., Bharara, S., Tubbs, R. S., Wolff, C. L., Gillespie, G. Y., Markert, J. M., & Blount, J. P. (2005). Polymerase chain reaction for the rapid detection of

- cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurgery*, 57(6), 1237–1243. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000186038.98817.72>
- 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), 170–182. <https://doi.org/10.1097/00006123-200207000-00024>
- Ramanan, M., Lipman, J., Shorr, A., & Shankar, A. (2015). A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC infectious diseases*, 15, 3. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0712-z>
- Governale, L. S., Fein, N., Logsdon, J. & Black, P. M. (2008). Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. *Operative Neurosurgery*, 63(4), 379–384. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000327023.18220.88>
- Walti, L. N., Conen, A., Coward, J., Jost, G. F. & Trampuz, A. (2013). Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *Journal of Infection*, 66(5), 424–431. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.12.010>
- 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>



- Brouwer, M. C., Thwaites, G. E., Tunkel, A. R. & van de Beek, D. (2012). Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*, 380(9854), 1684–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61185-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61185-4)
- Kim, H.-I., Kim, S.-W., Park, G.-Y., Kwon, E.-G., Kim, H.-H., Jeong, J.-Y., Chang, H.-H., Lee, J.-M., & Kim, N.-S. (2012). The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 27(2), 171–179. <https://doi.org/10.3904/kjim.2012.27.2.171>
- Motta, F. & Antonello, C. E. (2014). Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *Journal of Neurosurgery Pediatric*, 13(3), 301–306. <https://doi.org/10.3171/2013.11.PEDS13253>
- Fjelstad, A. B., Hommelstad, J. & Sorteberg, A. (2009). Infections related to intrathecal baclofen therapy in children and adults: frequency and risk factors. *Journal of Neurosurgery Pediatric*, 4(5), 487–493. <https://doi.org/10.3171/2009.6.PEDS0921>
- Ghosh, D., Mainali, G., Khera, J. & Luciano, M. (2013). Complications of intrathecal baclofen pumps in children: experience from a tertiary care center. *Pediatric Neurosurgery*, 49(3), 138–144. <https://doi.org/10.1159/000358307>
- Hester, S. M., Fisher, J. F., Lee, M. R., Macomson, S. & Vender, J. R. (2012). Evaluation of salvage techniques for infected baclofen pumps in pediatric patients with cerebral palsy. *Journal of Neurosurgery Pediatric*, 10(6), 548–554. <https://doi.org/10.3171/2012.9.PEDS12121>

- Wunderlich, C. A. & Krach, L. E. (2006). Gram-negative meningitis and infections in individuals treated with intrathecal baclofen for spasticity: a retrospective study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48, 450–455.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2006.tb01294.x>
- Malheiro, L., Gomes, A., Barbosa, P., Santos, L. & Sarmiento, A. (2015). Infectious complications of intrathecal drug administration systems for spasticity and chronic pain: 145 patients from a tertiary care center. *Neuromodulation*, 18(5), 421–427.  
<https://doi.org/10.1111/ner.12265>
- Kourbeti, I. S., Vakis, A. F., Ziakas, P., Karabetsos, D., Potolidis, E., Christou, S. & Samonis, G. (2015). Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *Journal of Neurosurgery*, 122(5), 1113–1119. <https://doi.org/10.3171/2014.8.JNS132557>
- Chen, H.-P., Lai, C.-H., Chan, Y.-J., Chen, T.-L., Liu, C.-Y., Fung, C.-P. & Liu, C.-Y. (2005). Clinical significance of *Acinetobacter species* isolated from cerebrospinal fluid. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(9), 669–675.  
<https://doi.org/10.1080/00365540510044076>
- Hader, W. J. & Steinbok, P. (2000). The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery*, 46(5), 1149–1153.  
<https://doi.org/10.1097/00006123-200005000-00025>

- Wiberg, K., Birnbaum, A. & Gradon, J. (2008). Causes and presentation of meningitis in a Baltimore community hospital 1997–2006. *Southern Medical Journal*, 101(10), 1012–1016. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31817e3544>
- Oostenbrink, R., Moons, K. G., Theunissen, C. C., Derksen-Lubsen, G., Grobbee, D. E. & Moll, H. A. (2001). Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatric Emergency Care*, 17(3), 161–164. <https://doi.org/10.1097/00006565-200106000-00003>
- Forgacs, P., Geyer, C. A. & Freidberg, S. R. (2001). Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clinical Infectious Diseases*, 32(2), 179–185. <https://doi.org/10.1086/318471>
- Palabiyikoglu, I., Tekeli, E., Cokca, F., Akan, O., Unal, N., Erberktas, I., Lale, S. & Kiraz, S. (2006). Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect*, 62(1), 94–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.06.010>
- Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M. & Whitley, R. J. (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 39(9), 1267–1284. <https://doi.org/10.1086/425368>
- Rybak, M., Lomaestro, B., Rotschafer, J. C., Moellering, R., Jr, Craig, W., Billeter, M., Dalovisio, J. R. & Levine, D. P. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health- System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of

- Infectious Diseases Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy, 66(1), 82–98. <https://doi.org/10.2146/ajhp080434>
- Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., Kaplan, S. L., Karchmer, A. W., Levine, D. P., Murray, B. E., Rybak, M. J., Talan, D. A. & Chambers, H. F. (2011). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clinical Infectious Diseases, 52(3), 285–292. <https://doi.org/10.1093/cid/cir034>
- Gill, C. J., Murphy, M. A. & Hamer, D. H. (2002). Treatment of *Staphylococcus epidermidis* ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid. Journal of Infection, 45(2), 129–132. <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.0979>
- Milstone, A. M., Dick, J., Carson, B., & Siberry, G. K. (2007). Cerebrospinal fluid penetration and bacteriostatic activity of linezolid against *Enterococcus faecalis* in a child with a ventriculoperitoneal shunt infection. Pediatric Neurosurgery, 43(5), 406–409. <https://doi.org/10.1159/000106392>
- Yilmaz, A., Dalgic, N., Müslüman, M., Sancar, M., Colak, I. & Aydin, Y. (2010). Linezolid treatment of shunt-related cerebrospinal fluid infections in children. Journal of Neurosurgery Pediatric, 5(5), 443–448. <https://doi.org/10.3171/2009.12.PEDS09421>

- Maranich, A. M. & Rajnik, M. (2008). Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcal ventriculitis in a pediatric patient with linezolid. *Military Medicine*, 173(9), 927–929. <https://doi.org/10.7205/MILMED.173.9.927>
- Antony, S. J., Hoffman-Roberts, H. L. & Foote, B. S. (2012). Use of daptomycin as salvage therapy in the treatment of central nervous system infections including meningitis and shunt infections. *Infectious Disease in Clinical Practice*, 20(2), 161–163. <https://doi.org/10.1097/IPC.0b013e318230238a>
- Foster, D. R. & Rhoney, D. H. (2005). Enterobacter meningitis: organism susceptibilities, antimicrobial therapy and related outcomes. *Surg Neurol*, 63(6), 533–537. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.06.018>
- Wolff, M. A., Young, C. L. & Ramphal, R. (1993). Antibiotic therapy for Enterobacter meningitis: a retrospective review of 13 episodes and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 16(6), 772–777. <https://doi.org/10.1093/clind/16.6.772>
- Kim, B. N., Peleg, A. Y., Lodise, T. P., Lipman, J., Li, J., Nation, R., & Paterson, D. L. (2009). Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter species*. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(4), 245–255. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70055-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70055-6)
- Moon C, Kwak YG, Kim BN, Kim ES, Lee CS. Implications of postneurosurgical meningitis caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Chemother* 2013; 19:916–9.

- Falagas, M. E., Tansarli, G.S., Ikawa, K. & Vardakas, K. Z. (2013). Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 56(2), 272–282. <https://doi.org/10.1093/cid/cis857>
- Capitano, B., Nicolau, D. P., Potoski, B. A, Byers, K. E., Horowitz, M., Venkataramanan, R. & Paterson, D. L. (2004). Meropenem administered as a prolonged infusion to treat serious gram-negative central nervous system infections. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 24(6), 803–807. <https://doi.org/10.1592/phco.24.8.803.36070>
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(4), e1–e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Groll, A. H., Giri, N., Petraitis, V., Petraitiene, R., Candelario, M., Bacher, J. S., Piscitelli, S. C. & Walsh, T. J. (2000). Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *The Journal of Infectious Diseases*, 182(1), 274–282. <https://doi.org/10.1086/315643>

- Patterson, T. F., Thompson, G. R., 3rd, Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., Morrison, V. A., Nguyen, M. H., Segal, B. H., Steinbach, W. J., Stevens, D. A., Walsh, T. J., Wingard, J. R., Young, J. A., & Bennett, J. E. (2016). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(4), e1–e60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
- CLSI. (2014). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Cornaglia, G., Hryniewicz, W., Jarlier, V., Kahlmeter, G., Mittermayer, H., Stratchounski, L. & Baquero, F., on behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (ESGARS). (2004). European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(4), 349-383. <https://doi.org/10.1111/j.1198-743X.2004.00887.x>
- Gibert, D. N., Eliopoulos, G. M., Chambers, H. F., Saag, M. S. & Pavia, A. T. (2018). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 (48th ed.). Antimicrobial Therapy.
- Fraimow, H. S. & Tsigrelis, C. (2011). Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens. *Crit Care Clin*, 27(1), 163–205. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2010.11.002>

Delcour, A. H. (2009). Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1794(5), 808–816.

<https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005>

Donnenberg, M. S. (2010). Enterobacteriaceae. In: Mandell, G. L. Editor, Bennett, J. E. Editor & Dolin, R. Editor (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (7th ed., pp. 2815-2817). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.

Chambers, H. F. (2010). Penicillins and b-lactam inhibitors. In: Mandell, G. L. Editor, Bennett, J. E. Editor & Dolin, R. Editor (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (7th ed., pp. 309-322). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.

Poole, K. (2004). Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(17), 2200–2223. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4060-9>

Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969–976.

<https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>

Paterson, D. L. (2006). Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *The American Journal of Medicine*, 119(6), S20–S28.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.013>



- Livermore, D. M. (2008). Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(1), S3–S10. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01857.x>
- Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657–686. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
- Strahilevitz, J., Jacoby, G. A., Hooper, D. C., & Robicsek, A. (2009). Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 664–689. <https://doi.org/10.1128/CMR.00016-09>
- Poole, K. (2005). Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 479–487. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.479-487.2005>
- Nation, R. L., & Li, J. (2009). Colistin in the 21st century. *Current opinion in infectious diseases*, 22(6), 535–543. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328332e672>
- Giamarellou, H. & Poulakou, G. (2009). Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs*, 69(14), 1879–1901. <https://doi.org/10.2165/11315690-000000000-00000>
- Pitout, J. D. (2010). Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*, 70(3), 313–333. <https://doi.org/10.2165/11533040-000000000-00000>

- Paterson, D. L., Ko, W. C., Von Gottberg, A., Mohapatra, S., Casellas, J. M., Goossens, H., Mulazimoglu, L., Trenholme, G., Klugman, K. P., Bonomo, R. A., Rice, L. B., Wagener, M. M., McCormack, J. G. & Yu, V. L. (2004). Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical Infectious Diseases*, 39(1), 31–37.  
<https://doi.org/10.1086/420816>
- Endimiani, A., Luzzaro, F., Perilli, M., Lombardi, G., Coli, A., Tamborini, A., Amicosante, G. & Toniolo, A. (2004). Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clinical Infectious Diseases*, 38(2), 243–251. <https://doi.org/10.1086/380645>
- Kang, C. I., Kim, S. H., Park, W. B., Lee, K. D., Kim, H. B., Kim, E. C., Oh, M. D., & Choe, K. W. (2004). Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(12), 4574–4581.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.48.12.4574-4581.2004>
- Zanetti, G., Bally, F., Greub, G., Garbino, J., Kinge, T., Lew, D., Romand, J. A., Bille, J., Aymon, D., Stratchounski, L., Krawczyk, L., Rubinstein, E., Schaller, M. D., Chiolerio, R., Glauser, M. P., Cometta, A., & Cefepime Study Group, (2003). Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in

intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(11), 3442–3447.

<https://doi.org/10.1128/aac.47.11.3442-3447.2003>

McGowan, J. E., Jr. (2006). Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *The American Journal of Medicine*, 119(6), S29–S36.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.014>

Lister, P. D., Wolter, D. J., & Hanson, N. D. (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 582–610.

<https://doi.org/10.1128/CMR.00040-09>

Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538–582.

<https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>

Denton, M., & Kerr, K. G. (1998). Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(1), 57–80.

Streit, J. M., Jones, R. N., Sader, H. S. & Fritsche, T. R. (2004). Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents*, 24(2), 111–118.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.12.019>

- Livermore, D. M. (2001). Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(3), 247–250. <https://doi.org/10.1093/jac/47.3.247>
- Bonomo, R. A. & Szabo, D. (2006). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, 43(2), S49–S56. <https://doi.org/10.1086/504477>
- Toleman, M. A., Bennett, P. M., Bennett, D. M., Jones, R. N., & Walsh, T. R. (2007). Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerging Infectious Diseases*, 13(4), 559–565. <https://doi.org/10.3201/eid1304.061378>
- Kallen, A. J., Hidron, A. I., Patel, J. & Srinivasan, A. (2010). Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(5), 528–531. <https://doi.org/10.1086/652152>
- Mandell, L. (2009). Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection. *Clinical Infectious Diseases*, 49(1), S1–S3. <https://doi.org/10.1086/599809>

**IX. Anexos**

**Ficha de Recolección de Datos**

**ETIOLOGÍA Y PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA DE LA VENTRICULITIS  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO ENTRE ENERO Y DICIEMBRE DEL  
2019**

FECHA \_\_ / \_\_ / \_\_

FICHA N°: .....

**I. FILIACIÓN**

Apellidos y Nombres .....

Edad: ..... Sexo: .....

Historia clínica: .....

**II. EXÁMEN AUXILIAR: CULTIVO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

Fecha de toma de muestra: .....

Fecha de publicación de resultado:.....

Germen aislado: .....

Sensible a:

.....

Resistente a

.....

Características de resistencia:

.....



## Matriz de consistencia

TÍTULO: ETIOLOGÍA Y PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA DE LA VENTRICULITIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO ENTRE ENERO Y DICIEMBRE DEL 2019.							
AUTOR: Porras Niño Oswaldo Jesús							
PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES E INDICADORES				METODOLOGÍA	
<p><b>Problema General:</b></p> <p>¿Cuál es la etiología, patrones de resistencia bacteriana y especies productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?</p> <p><b>Problemas Específicos:</b></p> <p>Problema específico 1</p> <p>¿Cuál es la etiología más frecuente de las infecciones por Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?</p>	<p><b>Objetivo General:</b></p> <p>Determinar la etiología, los patrones de resistencia bacteriana y especies productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.</p> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <p>Objetivo Específico 1</p> <p>Identificar los principales agentes causantes de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.</p>	Variable independiente: Ventriculitis					<p><b>Tipo de investigación</b></p> <p>Esta tesis es de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo</p> <p><b>Ámbito temporal y espacial</b></p> <p>Ubicación temporal: Desde el 01 de Enero del 2019 hasta 31 de Diciembre del 2019.</p> <p>Ubicación espacial: Instituto Nacional de Salud del Niño ubicado en el distrito de Breña, Ciudad de Lima – Perú</p> <p><b>Población y muestra</b></p> <p>La población de estudio fueron los cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos de</p>
		<b>Indicadores</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Definición de la categoría</b>	
		Etiología	Cualitativo	Nominal	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Propionibacterium acnes</i> Otros		
		Cultivo de líquido cefalorraquídeo	Cualitativo	Nominal	Positivo	Un cultivo de líquido cefalorraquídeo es positivo cuando se aísla algún agente patógeno causante.	
			Negativo	Un cultivo de líquido cefalorraquídeo es negativo cuando no se			

<p>Problema Específico 2</p> <p>¿Cuáles son los patrones de resistencia más frecuentes de los microorganismos causantes de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?</p> <p>Problema Específico 3</p> <p>¿Cuáles son las bacterias que producen con mayor frecuencia Betalactamasas de Espectro Extendido en Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019?</p>	<p>Objetivo Específico 2</p> <p>Conocer los patrones de resistencia de los principales agentes causantes de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.</p> <p>Objetivo Específico 3</p> <p>Identificar las principales bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido causante de Ventriculitis en pacientes hospitalizados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.</p>					<p>aísla algún agente patógeno causante.</p>	<p>pacientes menores de 18 años de edad del Servicio de Neurocirugía – Instituto Nacional de Salud del Niño entre Enero y Diciembre del 2019.</p> <p><b>Instrumentos</b> El instrumento de investigación empleado fue una ficha de recolección de datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas y una tabla en formato Excel.</p> <p><b>Procedimientos</b> Se hizo una revisión de los cultivos de líquido cefalorraquídeo de las historias clínicas, que se ubicaron entre Enero del 2019 y Diciembre del 2019, en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño.</p>
Variable dependiente: Patrones de resistencia bacteriana							
		<b>Indicadores</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Definición de la categoría</b>	
		Antibiograma	Cualitativo	Nominal	Sensible	Se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando no supera la CIM propuesta por el CLSI - y EUCAST.	
					Resistente	Se considera que una bacteria es resistente a un antibacteriano cuando no supera la CIM propuesta por el CLSI y EUCAST (se especifica si existe betalactamasas de espectro extendido y otros).	