

Colistina intraventricular en infección postoperatoria por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: Reporte de un caso.

Intraventricular Colistin in postoperative infection by resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Report of a pediatric case.

Autores:	Dra. Nelly Chávez-Solórzano ¹ Dra. Isis Alcívar-Molina ² Dra. María Fernanda Chavarría-González ² Dr. Yoel Pinto-Mejía ³ Dr. Mario Pinos-Gavilanes ⁴ Dra. Greta Miño-León ⁵
-----------------	--

Recibido para publicación: 18 de junio 2019
Aceptado para publicación: 20 de junio 2019

Resumen

Introducción: El surgimiento de bacterias Gram negativas multiresistentes y la aparición de infecciones postquirúrgicas, ha representado un desafío en el manejo antimicrobiano. Las características estructurales de estas bacterias, la formación de biofilms en los dispositivos internos y la presencia de infecciones en órganos de difícil acceso antimicrobiano como el sistema nervioso central, ha obligado a retomar el uso de antibióticos como Colistina por vías de administración poco utilizadas.

Caso clínico: Presentamos el caso clínico de un paciente de 2 años de edad con meningo-ventriculitis postquirúrgica causada por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente manejado con tratamiento combinado de Colistina intraventricular e intravenoso, resultando en éxito terapéutico para el paciente. No se reportó ninguna reacción adversa a la medicación local ni sistémica. Tampoco se reportó recaídas infecciosas posterior al alta.

Conclusiones: Los aspectos claves en el manejo de este tipo de infecciones deben ser consideradas: eliminación de la derivación ventrículo peritoneal infectada, óptima cobertura antimicrobiana y elección de la vía de administración más efectiva.

Palabras claves: *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, Colistina intraventricular, ventriculitis.

Abstract:

Introduction: The emergence of multi-resistant Gram-negative bacteria and the emergence of post-operative infections has represented a challenge in antimicrobial management. The structural characteristics of these bacteria, the formation of biofilms in internal devices and the presence of infections in organs of difficult antimicrobial access such as the central nervous system, has forced to consider the use of antibiotics such as Colistine through little-used administration routes.

¹ Médico Pediatra, Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador. Correo electrónico: nellychave.md@gmail.com

² Médico residente del postgrado de Pediatría. Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante. Guayaquil, Ecuador.

³ Médico Pediatra. Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador

⁴ Neurocirujano Pediátrico, Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador

⁵ Pediatra Infectóloga, Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador. Correo electrónico: greminol2016@gmail.com

Clinical case: We present the clinical case of a 2-year-old patient with post-surgical meningo-ventriculitis caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* managed with combined treatment of intraventricular and intravenous Colistin, resulting in therapeutic success for the patient. No adverse reaction to local or systemic medication was reported. No infectious relapses were reported after discharge.

Conclusions: The key aspects in the management of this type of infection have been considered: elimination of the infected peritoneal ventricle derivation, optimal antimicrobial coverage and choice of the most effective route of administration.

Keywords: Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, intraventricular colistin, ventriculitis.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no conflictos de interés.

Introducción

La meningitis asociada a la atención de la salud es una enfermedad grave que sin tratamiento adecuado puede tener una mortalidad hasta del 56%¹. Puede ocurrir como complicación de la inserción de dispositivos intraventriculares, como válvulas de derivación ventrículo-peritoneales (VDVP), instaladas en pacientes con hidrocefalia aguda^{2,3,4,5,6}. La incidencia de estas infecciones asociadas a estos dispositivos va desde el 1% al 18%⁷.

La mayoría de estas infecciones se presentan dentro de los dos primeros meses después de la colocación de la derivación y ocurren aproximadamente en un 70%, también pueden presentarse hasta en un 90% cuando ocurren entre los 2 y los 6 meses⁸. El líquido cefalorraquídeo generalmente es colonizado por bacterias grampositivas, pero las estancias en unidades de cuidados intensivos permiten la colonización por bacterias gramnegativas⁷.

El líquido cefalorraquídeo obtenido de la VDVP es el pilar fundamental para la evaluación de posibles infecciones. Las pruebas de laboratorio que se obtienen del líquido con sospecha de infección incluyen cultivo, tinción de Gram, recuento de células, glucosa, proteínas, deshidrogenasa láctica (LDH).

En pacientes con infección asociada a derivación, el LCR puede mostrar aumento en el recuento de leucocitos, aumento de proteínas y disminución de la glucosa. Sin embargo, los resultados de laboratorio pueden encontrarse

normales en pacientes con una infección de la derivación ventriculoperitoneal⁸. Los factores de riesgo para infección están representados por fuga del líquido cefalorraquídeo concomitante a infección del sitio quirúrgico, cirugías prolongadas o repetidas y drenaje ventricular prolongado^{6,9}.

El tratamiento empírico siempre debe considerar la cobertura de *Pseudomonas* y *Estafilococos*. Los esquemas de tratamiento deben ser elegidos de acuerdo a la microbiología local y su sensibilidad.

Las infecciones por bacterias gramnegativas se pueden tratar con carbapenems, antimicrobianos usados para infecciones graves debido a la alta penetración a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, debido a la resistencia creciente a estos antimicrobianos en todo el mundo ha llevado a la reactivación de antibióticos antiguos como polymyxin B y E (Colistina) que son activos contra bacterias gramnegativas^{7,10,11}.

El Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) actualmente ubica a las enterobacterias resistentes a carbapenems entre las amenazas farmacorresistentes de más alto nivel para pacientes hospitalizados en los Estados Unidos¹². Los genes que confieren resistencia a los carbapenems pueden diseminarse a través de propagación clonal o transferencia horizontal de genes tanto a las especies de enterobacterias como a las no enterobacteriáceas como *Pseudomonas* y *Acinetobacter* sp^{6,12}.

Los principales mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* comprenden: presencia de b-lactamasas y alteraciones de la permeabilidad de membrana dadas por la presencia de bombas de expulsión y las mutaciones de las porinas transmembranales^{1,12,13}. La colistina es un antibiótico tipo polimixina, que altera la estructura de las membranas celulares de los organismos gram negativos, este grupo de antimicrobianos son activos contra bacterias seleccionadas, que incluyen *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp¹¹. El uso de Colistina por vía intravenosa no provee concentraciones suficientemente altas para alcanzar el MIC de 2 mcg/ml para bacterias gram negativas multidrogorresistentes en el líquido cefalorraquídeo^{11,14,15}.

Colistina intravenosa atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica por su alto peso molecular y su estructura policatiónica. En las infecciones asociadas a derivaciones intraventriculares, los microorganismos se adhieren a la superficie del dispositivo formando una biopelícula que impide la penetración del antibacteriano, dificultando aún más el tratamiento, por este motivo, el reemplazo del catéter ventricular externo es un factor esencial para destruir el biofilm adherido. Se describe también el uso combinado de la vía intratecal o intraventricular con la vía intravenosa para el tratamiento de las infecciones graves y de difícil control en el sistema nervioso central^{1,7,9,16,17,18,19}.

Presentamos el caso clínico de un paciente pediátrico con meningo-ventriculitis post quirúrgica por *Pseudomonas aeruginosa*, productora de carbapenemasa, manejada exitosamente con colistin intraventricular e intravenoso.

Caso clínico

Paciente masculino de 2 años de edad, con antecedente neuroquirúrgico (6/04/2018) de exéresis de tumor cerebeloso (80%). (Figura 1 y 2). Ingresa el 16/04/2018 por fiebre, vómitos de una semana de evolución.

A la exploración física rigidez de nuca, palidez generalizada, secreción purulenta en herida quirúrgica y salida de líquido a través de la misma.

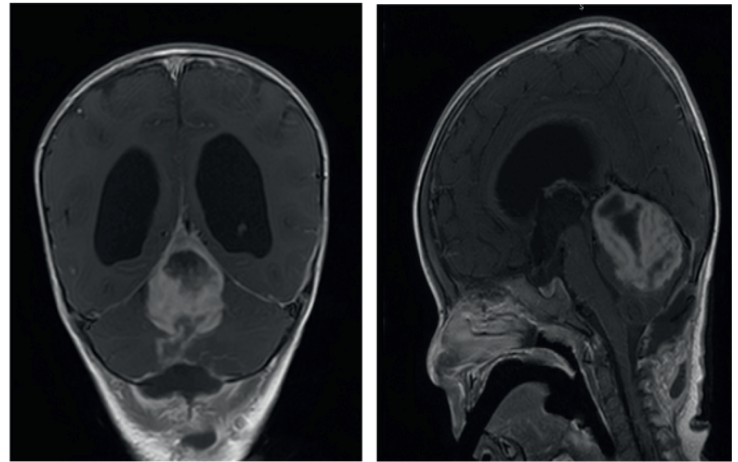


Fig. 1 y 2. La resonancia magnética de cerebro (RMN) revela a nivel de fosa posterior en línea media una masa tumoral sólida con zona de necrosis central que mide 5.2 x 3.8 x 4.0 cm. Marcado efecto de masa sobre el cuarto ventrículo. Signos de herniación transtentorial ascendente y ligero descenso de las amígdalas cerebelosas. Tronco cerebral, hemisferios cerebrales de aspecto normal, dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales.

Laboratorios

Biometría hemática: leucocitos $13.8 \times 10^9/l$, neutrófilos 54.7%, linfocitos 33.5%, monocitos 9.7%, Hemoglobina (Hb) 11.9g/dl, plaquetas 657.000 xmm^3 , PCR cuantitativo $< 0.5 \text{ mg/dl}$, hemocultivos sin crecimiento bacteriano.

Evolución

Inicio de tratamiento empírico con Ceftriaxone y Clindamicina parenteral. A las 24 horas se realiza limpieza de herida y toma de muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), (tabla 1 día: 2). Cultivo *Pseudomonas aeruginosa* sensible a beta-lactámicos, carbapenems, aminoglucósidos, quinolonas y *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasa de espectro extendido. 18/04/2018 Paciente febril, vómito y diarrea. Resonancia magnética de cerebro (RMN): fosa posterior en línea media masa tumoral sólida: 5.2 x 3.8 x 4.0 cm, con zona de necrosis central. Marcado efecto de masa sobre el cuarto ventrículo. Signos de herniación transtentorial ascendente y ligero descenso de las amígdalas cerebelosas. Dilatación del tercer ventrículo y ventrículos laterales. Tronco cerebral y hemisferios cerebrales normales. 20/04/2018 Se coloca válvula de derivación ventriculoperitoneal (VDVP), reparo de fístula y exéresis de tumor cerebeloso restante (fosa posterior). Clínicamente aún febril, biometría con leucocitos $20.7 \times 10^9/l$, neutrófilos 91%, Hb 9.8 g/dl, plaquetas 275.000, se inicia Imipenem, Amikacina. Cuatro días después se mantiene febril, alteraciones neurológicas, movimientos oculares y alteraciones motrices voluntarias.

Tabla 1. Líquido ceforraquídeo: Citoquímico, cultivos y manejo antimicrobiano durante la hospitalización.

16/04/2018 Día 0	Día 2	Día 16	Día 20	Día 23	Día 29	Día 39	Día 42
Glucosa mg/dl	46	20	ND	29	71	37	56
Proteínas mg/dl	105	468	320	90	31	31	26
Aspecto	turbio	turbio	turbio	turbio	turbio	transparente	transparente
Hemáties/mm ³	85	13	200	6	242	10	25
Leucocitos/mm ³	20	128	5200	41	8	2	1
Neutrófilos %	ND	55%	83%	escasos	escasos	SP	SP
Gram	sin bacterias	sin bacterias	ND	sin bacterias	sin bacterias	sin bacterias	sin bacterias
Cultivo	<i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i> BLEE	<i>P. aeruginosa</i> (Mecanismo de impermeabilidad)	<i>P. aeruginosa</i> (Mecanismo de impermeabilidad)	<i>P. aeruginosa</i> , Productora de Carbapenemasa	Negativo	Negativo	Negativo
Tratamiento	Imipenem Amikacina	Meropenem, Colistina, Fluconazol, Retiro de VDVP Colocación ventriculostomía	Se agrega Levofloxacina IV+ Amikacina IVT, sin colistina	Meropenem, Levofloxacina, Fluconazol, Amikacina IVT. Cambio de ventriculostomía	Meropenem, Levofloxacina, Voriconazol*, Colistina IV día 4/12, Colistina IVT día 4/7 Cambio de drenaje**	Se completa 10 días de Voriconazol. Cambio de Ventriculostomía	Colocación de Derivación Ventriculo Peritoneal Alta a las 72 Horas
ND: No hay datos SP: sin polimorfos nucleares VDVP: Válvula Derivación Ventriculo-Peritoneal IVT.: Intraventricular							
* Día 27 Hemocultivos <i>Cándida parapsilosis</i> ** Día 31 Colocación de catéter de Becker							

El 30/04/18 se interconsulta al servicio de Infectología: pálido, marmóreo, movimientos tónicos y temblores, datos de hipertensión endocraneana, hipoventilación basal izquierda. Leucocitos $39.89 \times 10^9/l$, neutrófilos 83%, Hb 9 g/dl, plaquetas $941.000 \times mm^3$, PCR 16.7 mg/dl, Procalcitonina (Pct) 30.3 mg/dl, se cultiva sangre y LCR, cambio de antibióticos a Colistina, Meropenem, Fluconazol. Y se sugiere retiro de VDVP y colocación de ventriculostomía externa salvo consideración de Neurocirugía. A partir de este momento es evaluado por otro profesional de la especialidad (Neurocirugía) hasta su egreso y el 1/05/18 se realiza retiro de VDVP y colocación de ventriculostomía externa. Biometría más alterada, Pct 82.6 mg/dl, LCR (ver tabla 1 día:16)), cultivo de LCR *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a Carbapenems (resistencia probable por impermeabilidad) CIM16 ug/ml para Imipenem, CIM 2 ug/ml para Meropenem. El 2/05/18 Tomografía de cerebro: severa hidrocefalia, severo crecimiento de: ventrículos laterales, tercer ventrículo y cuarto ventrículo, nivel de mayor densidad (por material purulento) en cuernos occipitales, se descarta hipertensión endocraneal (Figura 3)

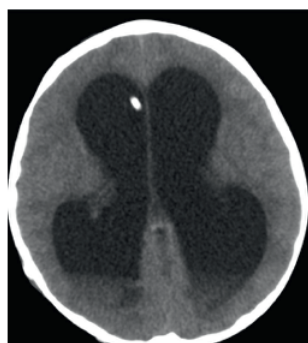


Fig. 3 Tomografía de cerebro, severa hidrocefalia, con severo crecimiento de ventrículos laterales, tercer ventrículo, nivel de mayor densidad en los cuernos occipitales por material purulento.

El 3/05/18 delicado, febrículas, con el último cultivo se suspende Colistina. 5/05/18 LCR (tabla 1: día 20) en cultivo se mantiene el mismo germen, se agrega Levofloxacina intravenosa y Amikacina intraventricular (50 mg/día). Dos días más tarde hay ligera disminución de curva térmica y biometría mejora leucocitos $8.42 \times 10^9/l$, neutrófilos 62.8%, linfocitos 24.2%, Hb 11.8 g/dl, plaquetas $535.000/mm^3$. Pct 2.1 ng/ml. El 8/05/18 se realiza cambio de ventriculostomía. LCR (tabla 1 día: 23) Cultivo en medio enriquecido: *Pseudomonas aeruginosa*, productora de carbapenemasa tipo metalo-betalactamasa. (Imipenem CIM16, Meropenem, Ceftazidima y Cefepime resistente, sensible a Gentamicina, Amikacina, Fosfomicina, Colistina y Ciprofloxacina). Se indica Meropenem a infusión continua.

9/05/2018 Neuroimagen reveló disminución de la hidrocefalia y del contenido purulento. Sin embargo, aún persiste en los cuernos occipitales de los ventrículos el contenido purulento. El 10/05/18 Cultivo de LCR negativo a las 72 horas. 11/05/18 paciente en condiciones clínicas aún delicadas, leucocitos $22.81 \times 10^9/l$, neutrófilos 74.7%, linfocitos 15.4%, Hb 8.9 g/dl. Plaquetas $408.000 \times mm^3$. Pct 1.3 mg/dl, se agrega Colistina intravenoso, se inicia Fluconazol ante la sospecha de Fungemia.

13/05/2018 paciente con deterioro neurológico marcado, (movimientos atáxicos) Biometría hemática: Leucocitos: 12.730 Neutrófilos 60% Linfocitos 26.6 % Plaquetas 472.000. Se tomaron 2 hemocultivos y se reportó *Cándida parapsilosis*, por lo cual el catéter central se retiró y se inició Voriconazol (ya estaba recibiendo Fluconazol). El 14/05/18, paciente se mantiene con picos febriles, menos somnoliento. Se retira el manejo intraventricular de Amikacina, y se inicia de manera empírica colistina intraventricular 10 mg monodosis diaria, por 7 días. 24 horas después biometría mejora, leucocitos $9.33 \times 10^9/l$, neutrófilos 52.1%, linfocitos 36%, Hb 11.4 g/dl, plaquetas $383.000 \times mm^3$. Procalcitonina 1.07ng/ml. El 15/05/18, paciente neurológicamente más despierto, Glasgow 13/15, aún con picos febriles, cambio de ventriculostomía en 24 horas. A partir de cuarta dosis de colistina intraventricular comienza a mejorar el sensorio y se controla la fiebre, 19/05/18 biometría con leucocitos $8.19 \times 10^9/l$, neutrófilos 41.9%, linfocitos 47.6%, Hb 11.4 g/dl, plaquetas $463.000 \times mm^3$. Pct 0.11 ng/ml

20/05/2018 Deterioro neurológico persiste, no hay conexión con el medio, no obedece órdenes verbales. 21/05/2018 Hay mejoría del sensorio, reacciona a estímulos, obedece parcialmente a órdenes y hay más conexión con el medio. La madre indica que sonríe y dice algunas palabras 23/05/18 Apertura ocular espontánea, más reactivo, obedece órdenes sencillas, no picos febriles en los últimos 4 días, se realizó último cambio de ventriculostomía, dos últimos cultivos de LCR sin crecimiento (16 y 19/05/18), se aplica última dosis de colistina intraventricular. LCR (tabla 1 día: 39) Se coloca VDVP el 29/05/18. Clínicamente estable, neurológicamente mejor, control hematológico sin datos de infección se egresa el 7/06/18. (Figura 4).



Fig. 4 Neuroimagen al egreso.

Discusión.

Las infecciones del sistema nervioso central, asociadas al uso de válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP), han sido descritas como ventriculitis, meningitis o ambas. Los microorganismos que pueden causar infecciones a este nivel se adhieren a la superficie del dispositivo y forma un biofilm⁷.

Los síntomas clínicos son frecuentemente inespecíficos, especialmente cuando la infección es causada por un microorganismo de baja virulencia. Síntomas de hipertensión endocraneana atribuible a mal funcionamiento de la válvula pueden estar presentes⁷.

Se requiere un alto índice de sospecha clínica para identificar infección asociada a derivación VDVP, ya que a menudo puede estar oculta, la fiebre es el síntoma que está presente casi universalmente, signos más específicos como cambios neurológicos o convulsiones pueden presentarse en 30 a 40% de los casos^{4,11}. La mayoría de estas infecciones tienen pleocitosis moderada (menos de 200 leucocitos/microlitro)^{8,20}. La presencia de fiebre y pleocitosis (mayor a 5 células/microlitro) tiene un alto valor predictivo positivo (VPP) para infección de la válvula de derivación^{6,8}. McClinton y cols revisaron 12 expedientes de niños ingresados por infecciones por VDVP confirmadas⁶. Encontraron que fiebre y neutrofilia en LCR (mayor a 10%) fue altamente específico para infección en VDVP (especificidad, 99%; Valor Predictivo Positivo (VPP) 93%; Likelihood ratio LR, 91). Sin embargo, el tamaño de muestra de este estudio es pequeño por lo tanto es limitado.

La sensibilidad de la Tomografía de cerebro para reconocer complicación de la derivación varía del 64% al 92%⁸. La mortalidad asociada a meningitis por *P. aeruginosa* es de 15 a 33%. Ante la emergencia de patógenos multidrogorresistentes las opciones terapéuticas son limitadas. Los antibacterianos disponibles no atraviesan adecuadamente la barrera hematoencefálica, con bajas concentraciones en el sistema nervioso central debido a su hidrofobicidad y elevado peso molecular^{1,11}. Debido a la poca concentración que alcanza en el sistema nervioso central por vía intravenosa, la administración intratecal o intraventricular de aminoglucósidos, glucopéptidos, polimixinas, por vía lumbar o ventricular, ha sido más utilizada en las últimas décadas^{1,9}.

Se ha determinado que el uso combinado de Colistina intravenoso (IV) e intraventricular (IVT) obtiene concentraciones estadísticamente más altas del antibiótico en LCR en comparación con el uso intravenoso únicamente¹⁸. Cuando la infección del sistema nervioso central es causada por bacterias Gram negativas multirresistentes, el uso de Colistina por vía intratecal es considerada como efectiva y segura, la dosis que se ha usado va en un rango entre 1.6 y 40 mg (20.000 – 500.000 IU) en una sola dosis o en dosis divididas¹¹. En el 10.2% de los tratamientos para *P.aeruginosa* puede emerger una cepa resistente que antes del tratamiento era sensible, esta inducción de resistencia varía dependiendo de cada antibiótico. Ceftazidima, cefalosporina de tercera generación, antipseudomónica, tiene el más bajo riesgo de inducir resistencia en bacterias previamente sensibles; al contrario, Imipenem presenta la más alta tasa de emergencia de resistencia después del tratamiento²⁰.

En el estudio de Bargiacchi et al¹⁹, se reporta que la duración de la terapia usada es ampliamente variable, y va de una a cuatro semanas de uso de antibiótico intraventricular e intravenoso sin presentar diferencia en la tasa de curación de las infecciones asociadas por *P. aeruginosa* y otras enterobacterias.

Nuestro paciente presentó clínica y laboratorio compatible con meningitis y ventriculitis. Las imágenes fueron compatibles con el diagnóstico de ventriculitis e hipertensión endocraneana acompañadas de colección purulenta abundante. La clínica del paciente predominó en las decisiones terapéuticas, ya que, como la literatura lo ha descrito, los exámenes de laboratorio pueden no reflejar el estado de infección del paciente como lo refiere Bober⁸. Si bien la fiebre podría atribuirse a la Candidemia, con la cual cursó el paciente, el niño tenía deterioro neurológico marcado, que se mantuvo durante una semana. La fiebre remite a los 4 días de inicio de tratamiento empírico simultáneo de Voriconazol (fungemia confirmada posteriormente) y Colistin IVT, habiéndose ya iniciado el Colistin IV.

La toma de decisiones fue: clínica sugestiva de sepsis con fuerte componente neurológico. Además de hallazgos en neuroimagen. El trabajo multidisciplinario del médico clínico, infectólogo y neurocirujano logró el éxito terapéutico del paciente.

Conclusión

Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia de Colistina y los datos clínicos sugieren que el uso intraventricular únicamente, no es suficiente para tratar exitosamente las infecciones del sistema nervioso central causados por bacilos Gram negativos multidrogaresistentes. La acción de Colistina se basa en interrumpir directamente la estructura de las membranas celulares de limitados organismos Gram -negativos.

Se han descrito algunos informes de casos en la literatura sobre el tratamiento exitoso de diversas ventriculitis con la administración intratecal o intraventricular de colistina en combinación con la vía intravenosa. Se han reportado en muchos estudios que el tratamiento antimicrobiano combinado debe ser elegido de acuerdo a los test de sensibilidad de los cultivos.

Según las guías de la Sociedad Americana de Infectología (Infectious Disease Society of America: IDSA) la duración del tratamiento con Colistina sugerida es de 10 - 14 días (125.000UI/día).

Nuestro paciente evolucionó hacia la mejoría con el uso concomitante de Colistina intravenoso e intraventricular luego de haber manejado con otros antimicrobianos con sensibilidad reportada por el laboratorio.

El paciente requirió cambios frecuentes de drenaje ventricular externo por presencia persistente de material purulento debido a *P. aeruginosa*, lo cual se justifica el deterioro neurológico del paciente, pese a que las hematologías y mediadores de respuesta inflamatoria habían mejorado. No se reportó en nuestro paciente ninguna reacción de local inflamatoria con el uso de Colistina, ni tampoco nefrotoxicidad. No se reportó recaída en cuanto al proceso infeccioso (motivo de esta publicación) luego del egreso del paciente. La eliminación de la derivación infectada, junto con la óptima cobertura de antibióticos son las piedras angulares en el manejo de las infecciones graves por gérmenes gramnegativos multirresistentes³.

Referencias

1. Abad-Restrepo J, Díaz-Díaz A, Osorio-Cadavid N. Ventriculitis post-quirúrgica por *Pseudomonas aeruginosa* extensamente resistente tratada con colistina intratecal. Comunicación de un caso pediátrico y revisión de la literatura científica. Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 321-325.
2. Zervos T, Walters BC. Diagnosis of Ventricular Shunt Infection in Children: A Systematic Review. World Neurosurg. 2019 May 14. pii: S1878-8750(19)31331-2.
3. Bokhary A, Kamal HM. Ventriculo-Peritoneal Shunt Infections in Infants and Children. Libyan J Med, 2008 Mar 1;3(1):20-2.
4. Adams DJ, Rajnik M. Microbiology and treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children. Curr Infect Dis Rep. 2014 Oct;16(10):427.
5. Test MR, Whitlock KB, Langley M, Riva-Cambrin J, Kestle JRW, Simon TD. Relationship of causative organism and time to infection among children with cerebrospinal fluid shunt infection. J Neurosurg Pediatr. 2019;3:1-7.
6. McClinton D, Carraccio C, Englander R. Predictors of ventriculoperitoneal shunt pathology. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(6):593-597.
7. Baiocchi M, Catena V, Zago S, Badolati L, Baccarin M. Intrathecal colistin for treatment of multidrug resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* after neurosurgical ventriculitis. Le Infezioni in Medicina, 3, 182-186, 201
8. Bober J, Rochlin J, Marneni S. Ventriculoperitoneal Shunt Complications In Children: An Evidence-Based Approach To Emergency Department Management; Pediatr Emerg Med Pract. 2016;13(2):1-22

9. Bargiacchi O, Rosa F. Intrathecal or Intraventricular colistin: a review. *Le Infezioni in Medicina*, 2016, 1, 3-11.
10. Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Mariana Domínguez M y González-Rocha G, Colistín en la era post-antibiótica, *Rev Chilena Infect* 2016; 33 (2):166-176
11. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M. Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Nov. 2009, p. 4907-4910.
12. Gofman N, To K, Whitman M, García-Morales E. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with i.v. ceftazidime- avibactam and intrathecal amikacin. *Am J Health-Syst Pharm* 2018; 75:953-7
13. Yagmur R, Esen F. Intrathecal colistin for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis: report of a case with successful outcome. *Critical Care* 2006, 10(6):428.
14. Chusri S, Sakarunchai I, Kositpantawong N, Outcomes of adjunctive therapy with intrathecal or intraventricular administration of colistin for post-neurosurgical meningitis and ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 51 (2018) 646-650.
15. Cascio A, Mezzatesca ML, Odierna A, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* ventriculitis successfully treated with intra-ventricular colistin. *International Journal of Infectious Diseases* 20 (2014) 66-67
16. Imberti R, Cusato M, Accetta G et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4416-21.
17. Quinn AL, Parada JP, Belmares J, O'Keefe JP. Intrathecal colistin and sterilization of resistant *Pseudomonas aeruginosa* shunt infection. *Ann Pharmacother.* 2005;39(5):949-52.
18. Karaikos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(6):499-508.
19. Bargiacchi O, Rossati A, Car P, Brustia D, Brondolo R, Rosa F, et al. Intrathecal/intraventricular colistin in external ventricular device-related infections by multi-drug resistant Gram negative bacteria; case reports and review. *Infection* 2014; 42:801-9. DOI: 10.1007/s15010-014-0618-0.
20. [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias gran negativas. Pdf.](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/mecanismos_de_resistencia_a_los_antibioticos_en_bacterias_gran_negativas.Pdf) Consultado el 16 de Junio del 2019.
21. Clark K, Maka D. Ventriculoperitoneal Shunt Infection Caused by *Enterococcus gallinarum* in a Pediatric Patient: A Case Report. *J Pediatr Intensive Care.* 2019 Jun;8(2):100-102.
22. Yakut N, Soysal A, Kepenekli K. et al. Ventriculoperitoneal shunt infections and re-infections in children: a multicentre retrospective study. *Br J Neurosurg.* 2018;32(2):196-200.
23. Karbuz A, Özdemir H, Yaman A, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1): e19-24.
24. Gump WC, Walsh JW. Intrathecal colistin for treatment of highly resistant *Pseudomonas* ventriculitis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2005;102(5):915-7.
25. Sukahadeve K, Apte M, Waghmare P. Colistin for bad bugs. *Pediatr Infect Dis* 2012;4:168-71
26. B Karagoz G, Kadalani A, Dede B, Sahin OT, Comoglu S, Altug SB, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis and meningitis treated with intrathecal colistin. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:93-4
27. Nau R, Sorgel F, Effert H et al. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:858-83.