

Dosificación de fármacos en administración cerebroespinal

G. Gil Luján, S. Clemente Bautista, M. Oliveras Arenas, M. J. Cabañas Poy, E. Hidalgo Albert

Servicio de Farmacia. Área Maternoinfantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

Objetivo: Revisar las dosis y las vías más adecuadas dentro de la administración cerebroespinal -intratecal, intraventricular y epidural- de los fármacos más usados en la práctica clínica diaria, descritos en la literatura, con especial énfasis en la utilización pediátrica.

Método: Búsqueda sistemática y secuencial, consultando en primer lugar fuentes terciarias y posteriormente fuentes primarias a través de repetidas búsquedas en *Medline (Pubmed)* y en el buscador *Google*, cruzando el nombre de cada uno de los fármacos con "intrathecal OR intraventricular OR epidural" y diferenciando los datos referidos a la población pediátrica y a la adulta.

Resultados: Se describen 28 fármacos, divididos en 5 grupos: antiinfecciosos, analgésicos, antineoplásicos, corticoides y otros. Las dosis se clasifican según población: pediátrica (neonatos, lactantes y niños) y adulta.

Conclusiones: La importancia de esta vía de administración y sus usos potenciales no se correlacionan con la escasa bibliografía publicada. Son excepción: antiinfecciosos, analgésicos y citostáticos. Tan sólo cinco de los fármacos citados tienen reconocida oficialmente la vía de administración cerebroespinal en la ficha técnica (polimixina B, colistina, citarabina, baclofeno y morfina). De ellos, sólo polimixina B y colistina la tienen en la totalidad de la población pediátrica.

Palabras clave: Cerebroespinal. Intratecal. Intraventricular. Epidural. Administración de fármacos. Pediatría.

Summary

Objective: To review the most appropriate doses and routes within cerebrospinal – intrathecal, intraventricular, epidural – administration for drugs most commonly used in daily practice as reported in the literature, with particular emphasis on pediatric use.

Method: A systematic, sequential, repetitive search of tertiary sources primarily and then primary sources in MEDLINE (Pubmed) and GOOGLE by combining each individual drug name with "intrathecal OR intraventricular OR epidural", and then differentiating between data referring to the pediatric and adult populations.

Results: In all, 28 drugs within 5 groups are described: anti-infectious, analgesic, and anti-neoplastic agents, corticoids, and other. Doses are categorized by population type: pediatric (newborns, infants, children) and adult.

Conclusions: The relevance of this administration route and its potential use do not correlate with its scant reporting in the literature, except for anti-infectious, analgesic and cytostatic agents. Only five of these drug types are officially approved for cerebrospinal administration according to their prescribing information (polymyxin B, colistin, cytarabine, baclofen and morphine). Of these, only polymyxin B and colistin are indicated for the whole of the pediatric population.

Key words: Cerebrospinal. Intrathecal. Intraventricular. Epidural. Drug administration. Pediatrics

Gil Luján G, Clemente Bautista S, Oliveras Arenas M, Cabañas Poy MJ, Hidalgo Albert E. Dosificación de fármacos en administración cerebroespinal. Farm Hosp 2005; 29: 185-190.

Recibido: 15-11-2004
Aceptado: 01-04-2005

Correspondencia: Gabriel Gil Luján. Servicio de Farmacia. Área Maternoinfantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. e-mail: ggil@vhebron.net

INTRODUCCIÓN

En muchas ocasiones, las propiedades fisicoquímicas intrínsecas del fármaco, liposolubilidad y estado de ionización, limitan su acceso a ciertas regiones del organismo. Con el fin de superar estos inconvenientes, se han desarrollado técnicas de administración específicas. Es el caso de la administración cerebroespinal, cuyo objetivo es hacer llegar al sistema nervioso central (SNC) fármacos

cos que atraviesan mal la barrera hematoencefálica, o bien conseguir concentraciones particularmente elevadas de fármaco en zonas determinadas¹.

Los fármacos destinados a la administración por vía cerebroespinal deben reunir una serie de requisitos en cuanto a su formulación y preparación, muy acordes con las características del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Fig. 1)^{2,3}, debido a que el tejido nervioso es especialmente sensible a cualquier agresión física y química. Su dilución debe efectuarse en solución salina isotónica. El volumen habitualmente utilizado, tanto en niños como en adultos, es de 2 ó 5 mL, no obstante, se pueden utilizar volúmenes superiores y extraer un volumen similar al que posteriormente se va a administrar, para evitar aumentos de la presión intracraneal. Para asegurar la disponibilidad completa del fármaco, la dosis administrada puede ser seguida de un volumen equivalente o inferior de solución salina isotónica⁴.

En términos generales, las soluciones deberán ser⁵: a) estériles y apirógenas, por lo que se deben elaborar en cabinas de flujo laminar horizontal o vertical, en función del tipo de preparado; b) libres de partículas sólidas, por lo que se recomienda una filtración a través de filtros esterilizantes de 0,22 micras; c) isoosmóticas con el LCR, por lo que el preparado debe tener una osmolaridad semejante al LCR (292-297 mOsm/l); d) de pH próximo al del LCR, por lo que se debe ajustar el pH de forma que sea lo más cercano posible a este (pH 7,32); y e) sin conservantes, debido a la toxicidad que pueden provocar estas sustancias en el SNC.

En la actualidad, la administración cerebroespinal de fármacos es una práctica cada vez más generalizada. No obstante, son escasas las fuentes bibliográficas y guías de administración que incluyen la posología y la vía adecuada en la administración cerebroespinal, tanto en el adulto

Aspecto: cristalino
 Osmolaridad: 292-297 mOsm/l
 Densidad: 1,0005-1,0007 g/ml
 pH: 7,32
 Presión (en decúbito): 130 mmH₂O (10 mmHg)
 pCO₂: 48 mm Hg
 Celularidad: < de 3-5 células/ml
 Proteínas: 20-40 mg/100 ml (básicamente albúmina)
 Electrolitos:
 Na⁺: aproximadamente igual que el plasma
 Cl⁻: 15% más que el plasma
 K⁺: 40% menos que el plasma
 Glucosa: 30% menos que el plasma

Fig. 1.- Propiedades físico-químicas del LCR.

como en el paciente pediátrico. Por este motivo, el objetivo del presente trabajo es efectuar la revisión de las dosis y de las vías más adecuadas dentro de la administración cerebroespinal –intratecal (IT), intraventricular (ITV) y epidural (ED)– de los fármacos más usados en la práctica clínica diaria.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática y secuencial, consultando en primer lugar fuentes terciarias^{2,6-10} para identi-

Tabla I. Dosificación de fármacos por vía cerebroespinal

Fármaco	Dosis pediátrica	Dosis adulto	Vía
<i>Antibióticos, antifúngicos y antiviricos</i>			
Anfotericina B ^{5,8,12}	Neonatos, lactantes y niños: 25-100 µg/48-72 h D máx.: 500 µg	D inicial: 25-50 µg/48-72 h D usual: 50-250 µg/48-72 h D máx.: 500-1.000 µg	IT ITV
Amikacina ^{4,6,11,13-16}	Lactantes: 2,5-4 mg/24 h Niños: 5-10 mg/24 h	5-20 mg/24 h (descritos hasta 40 mg/24 h)	IT ITV
Flucitossina ⁶	Seguridad y efectividad no establecida en el paciente pediátrico	100 mg 2 veces por semana	IT ITV
Gentamicina ^{4,6,11,17}	Neonatos: 1 mg/24 h Lactantes y niños: 1-3 mg/24 h	4-10 mg/24 h D máx.: 20 mg	IT ITV
Levofloxacin ¹⁴	Lactantes: 0,3-0,4 mg/24 h Niños: 0,5-1 mg/24 h	1-1,6 mg/24 h	IT ITV
Miconazol ^{6,18-21}	Lactantes y niños: 3-5 mg/24 h	5-20 mg/24 h	IT ITV

(Continúa en la pág. siguiente)

Tabla I. Dosificación de fármacos por vía cerebroespinal (continuación)

Fármaco	Dosis pediátrica	Dosis adulto	Vía
<i>Antibióticos, antifúngicos y antivíricos (continuación)</i>			
Polimixina B ²²	Neonatos y lactantes: 20.000 UI/24 h (3-4 días) o 25.000 UI/48 h Niños: 50.000 UI/24 h (3-4 días), después a días alternos	50.000 UI/24 h (3-4 días), después a días alternos	IT ITV
Polimixina E o colistina ²³	Lactantes y niños: 10.000-20.000 UI/24 h	1 ^{er} día: 20.000 UI 2 ^o día: 40.000 UI 3 ^{er} día y siguientes: 60.000 UI	IT ITV
Ribavirina ²⁴	Niños: 5-20 mg/24 h (panencefalitis esclerosante subaguda)	Información no disponible	IT ITV
Teicoplanina ²⁵⁻²⁹	Lactantes: 5 mg/24 h Niños: 10 mg/24 h	20 mg/24 h	IT ITV
Tobramicina ^{5,11}	Neonatos: 1 mg/24 h Lactantes y niños: 1-3 mg/24 h	4-10 mg/24 h	IT ITV
Vancomicina ^{4,6,8,30,31}	Neonatos y lactantes: 5-10 mg/24 h Niños: 5-20 mg/24 h	10-20 mg/24 h	IT ITV
<i>Analgésicos</i>			
Clonidina ^{7,8,32,33}	Epidural: D inicial: 0,5 µg/kg/h Intervalo terapéutico: 0,5-2 µg/kg/h D máx.: 40 µg/h	Epidural: D inicial: 30 µg/h D máx.: 40 µg/h Intratecal: Artroplastia de rodilla: 75 µg (+ 15 mg de bupivacaína hiperbárica) o 25 µg (+ con 250 µg de morfina IT) Bypass de arteria coronaria: 1 µg/kg (+ 4 µg/kg de morfina IT)	ED IT
Fentanilo ⁷	Epidural: 5-10 µg/kg/día	Epidural: Bolus: 0,025-0,15 mg Infusión: 0,05-0,1 mg/h Intratecal: 0,01-0,05 mg	ED IT
Metadona ⁷	Infusión: 0,3 mg/kg/día (reducir la velocidad a 0,2 mg/kg/día 48 horas después de iniciar el tratamiento)	<i>Bolus</i> : 5 mg en la zona lumbar Infusión: 0,25-0,5 mg/h, o bien 0,3 mg/kg/día (reducir la velocidad a 0,2 mg/kg/día 48 horas después de iniciar el tratamiento)	ED
Morfina ⁷	Epidural: <i>Bolus</i> : 30-50 µg/kg D máx.: 100 µg/kg o 5 mg/24 h Infusión: 30-40 µg/kg/h	Epidural: <i>Bolus</i> : 5 mg en la zona lumbar; si el control del dolor es inadecuado, administrar 1-2 mg más al cabo de 1-2 mg más al cabo de 1 h D max: 10 mg/24 h Infusión: 0,1-0,5 mg/h PCA (dosis basal): 10-25 µg/kg/h Intratecal: (1/10 parte de la dosis epidural) 0,2-1 mg/dosis. No se recomienda repetir la administración	ED IT
Petidina ⁷	Seguridad y efectividad no establecida en el paciente pediátrico	Epidural: <i>Bolus</i> : 20-150 mg Infusión: 5-20 mg/h Intratecal: 10-30 mg. Se han usado dosis de 0,7-1,5 mg/kg	ED IT
Tramadol ⁷	1 mg/kg	<i>Bolus</i> : 50-100 mg o 0,5-1,5 mg/kg Infusión: 8 mg/h PCA: 10 mg/h	ED

(Continúa en la pág. siguiente)

Tabla I. Dosificación de fármacos por vía cerebroespinal (*continuación*)

Fármaco	Dosis pediátrica	Dosis adulto	Vía
<i>Antineoplásicos</i>			
Carmustina ⁸	Seguridad y efectividad no establecida en el paciente pediátrico	8 implantes intracraneales de 7,7 mg (61,6 mg) en la resección, si la forma y el tamaño lo permiten	Implantación intracraneal
Citarabina ^{8,34-39}	< 1 año: 20 mg 1-3 años: 30 mg 2-3 años: 50 mg > 3 años: 70-75 mg (variación según protocolo)	30 mg/m ² D máx.: 75 mg	IT
Metotrexato ^{8,34-40}	≤ 3 meses: 3 mg 4-11 meses: 6 mg 1-2 años: 8 mg 2-3 años: 10 mg > 3 años: 12-15 mg (variación según protocolo)	12 mg/m ² D máx.: 15 mg	IT
Tiotepa ⁴¹⁻⁴³	5-11,5 mg/m ²	D usual: 10 mg	IT
<i>Corticoides</i>			
Hidrocortisona ^{34-40,44}	15 mg/m ² (descritos hasta 60 mg)	15 mg/m ² (descritos hasta 100 mg)	IT
Metilprednisolona ^{45,46}	Seguridad y efectividad no establecida en el paciente pediátrico	60 mg 1 vez por semana, durante 4 semanas (neuralgias postherpéticas)	IT
<i>Antiespástico</i>			
Baclofeno ^{*8}	≤ 12 años: 100-300 µg/24 h (descritos hasta 1.000 µg/24 h) > 12 años: 300-800 µg/24 h (descritos hasta 2.000 µg/24 h)	300-800 µg/24 h (descritos hasta 2.000 µg/24 h)	IT
<i>Otros fármacos</i>			
Inmunoglobulina antitetánica ^{47,48}	Seguridad y efectividad no establecida en el paciente pediátrico	250-1.000 UI	IT
Interleuquina 2 ⁴⁹⁻⁵¹	3,2 x 10 ⁶ UI (D total) en dos ciclos de tres semanas con un intervalo de 7 meses (D semanal: 1,2 x 10 ⁵ UI) (metástasis leptomenígeas)	1,2 x 10 ⁶ UI / 24 h, durante 5 días. Después 2-3 veces por semana (metástasis leptomenígeas)	IT
Interferón α ⁵²⁻⁵⁵	1-3 x 10 ⁶ UI, 2-3 veces por semana (panencefalitis esclerosante aguda)	Información no disponible	IT ITV

*Lioresal intratecal® (presentación intratecal).

IT: intratecal; ITV: intraventricular; ED: epidural; D: dosis; D máx.: dosis máxima; PCA: *patient-controlled analgesia*.

ficar los fármacos sobre los que existe información de su administración cerebroespinal, obteniendo datos sobre la dosificación de algunos de ellos. En segundo lugar, la recopilación de artículos originales se hizo a través de búsquedas repetidas en la base de datos *Medline (PubMed)* (intervalo: enero 1966-octubre 2004) y en el buscador *Google*, cruzando el nombre de cada uno de los fármacos con los términos “*intrathecal OR intraventricular OR epidural*”. Para la obtención de dosis pediátricas se hizo la misma búsqueda, pero cruzando también el término “*children OR pediatric*”.

Tras realizar la búsqueda se decidió excluir del análisis al grupo de anestésicos locales, por presentar la suficiente

complejidad como para realizar una revisión independiente, puesto que las dosis varían en función del tipo de cirugía, de la asociación con otros fármacos, del tipo de población, etc.

Se identificaron las vías de administración cerebroespinal descritas en la bibliografía para cada fármaco. Se buscaron dosis para la población pediátrica y adulta. El apartado de dosificación pediátrica se subdividió en: neonatos, lactantes y niños. En la tabla I sólo se reflejan las dosis en los grupos de edad en los que existe bibliografía publicada. Tan sólo se hizo extrapolación de las dosis conociendo el volumen de LCR según la edad del paciente y la concentración deseada del fármaco en LCR, en el

caso de levofloxacino (a propósito de un caso de tuberculosis multirresistente que hubo en nuestro hospital). El volumen de LCR que se cogió de referencia para el cálculo de la dosis fue el de la tabla II. Otra forma de calcular el volumen de LCR sería por kg de peso, ya que este es aproximadamente de 2 ml/kg³.

Tabla II. Variación del volumen del LCR en función de la edad⁶

Neonatos	5-8 ml
Lactantes	40 ml
Niños	60-100 ml
Adultos	110-160 ml

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se encontraron trabajos que describían pautas de administración cerebroespinal sólo para 28 fármacos (Tabla I), encuadrados en los siguientes grupos: antiinfecciosos, analgésicos, antineoplásicos, corticoides y otros.

Este escaso número de medicamentos referenciados pone de manifiesto que la importancia de las diferentes vías de administración cerebroespinal y su creciente interés desde el punto de vista terapéutico por sus usos potenciales, no va acompañado de un aumento de la información bibliográfica publicada.

Por otro lado, gran parte de los fármacos para los que se ha encontrado dosificación, no tienen legalmente reconocida la administración cerebroespinal. De hecho, tan sólo cinco de las especialidades revisadas tienen aprobada oficialmente alguna de las diferentes vías cerebroespinales: polimixina B (especialidad americana), polimixina E o colistina (la especialidad francesa Colimycine®; no la especialidad inglesa, Colomycin®) y por último, las especialidades españolas que contienen citarabina, baclofeno y morfina. El resto no presentan aprobación por parte de las autoridades sanitarias.

De los cinco fármacos indicados anteriormente, tan sólo polimixina B y colistina tienen aprobado su uso en la totalidad de la población pediátrica, lo que no hace más que corroborar la falta de estudios en este grupo de pacientes. Este hecho limita aún más la terapéutica en pediatría.

Uno de los motivos por los cuales la información acerca de la administración de fármacos por vía cerebroespinal es escasa, es el aparente desinterés de la industria farmacéutica en realizar ensayos clínicos que confirmen la eficacia de estos fármacos administrados por esta vía dado su uso minoritario en relación a otras vías de administración. El problema todavía se agrava más en la población pediátrica por la mayor dificultad de incorporar niños a los ensayos clínicos. Creemos que los organismos sanitarios correspondientes deberían tomar cartas en el asunto regulando este vacío terapéutico.

Bibliografía

1. Sandro E, Bustamante D. Vías de administración de fármacos (en línea). Disponible en internet: <http://farmafitolab.med.uchile.cl/download/Odonto/vias.pdf> (consulta: 30 de marzo de 2004).
2. Guyton AC, Hall JE, editores. Tratado de fisiología médica. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana de España, 1996.
3. Lacassie HJ, de la Cuadra JC. Anestesia regional neuraxial (en línea). Disponible en internet: <http://escuela.med.puc.cl/departamentos/anes-tesia/home/docencia/Alumnos/AnestesiaRegional.pdf> (consulta: 2 de abril de 2004).
4. Fica A. Antibióticos intratecales en pacientes adultos. Rev Chil Infect 2003; 20: 89-98.
5. Grupo de formulación magistral del Colegio de Farmacéuticos de Bizkaia. Formulación magistral de medicamentos. Bilbao: Colegio de Farmacéuticos de Vizcaya, 1997.
6. Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. The use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. 5th rev ed. Oxford: Bath Press, 1997.
7. Torres LM. Dolor postoperatorio para cirujanos. Madrid: Ergon, 2003.
8. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. 10th rev ed. Hudson, OH: Lexi-Comp's, 2003.
9. Isada CM, Kasten BL, Goldman HP, Gray LD, Aberg JA. Infectious diseases handbook. 5th rev ed. Hudson, OH: Lexi-Comp's, 2003.
10. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook. 11th rev ed. Hudson, OH: Lexi-Comp's, 2003.
11. Mediavilla A. Antibióticos aminoglicósidos y glucopéptidos. En: Florez. 3^a ed. Farmacología Humana. p. 1107-21
12. Alexander, Hodding GC, Salter FJ and Drugdex®. Amphotericin B (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2004. vol. 120.
13. Gilbert VE, Beals JD, Natelson S, Tyler WA. Treatment of cerebrospinal fluid leaks and gram-negative bacillary meningitis with large doses of intrathecal amikacin and systemic antibiotics. Neurosurgery 1986; 18: 402-6.
14. Berning SE, Cherry TA, Iseman MD. Novel treatment of meningitis caused by multidrug-resistant, mycobacterium tuberculosis with intrathecal levofloxacin and amikacin: case report. Clin Infect Dis 2001; 32: 643-6.
15. Preston SL, Briceland LL. Intrathecal administration of amikacin for treatment of meningitis secondary to cephalosporin-resistant Escherichia Coli. Ann Pharmacother 1993; 27: 870-2.
16. Patterson LE, Siskin SB and Drugdex®. Amikacin (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2004. vol. 120.
17. Tsion G and Drugdex®. Gentamicin (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2004. vol. 120.
18. Sung JP, Campbell GD, Grendahl JG. Miconazole therapy for fungal meningitis. Arch Neurol 1978; 35: 443-7.
19. Harrison HR, Galgiani JN, Reynolds AF Jr, Sprunger LW, Friedman AD. Amphotericin B and imidazole therapy for coccidoidal meningitis in children. Pediatr Infect Dis 1983; 2: 216-21.
20. Shindo K. Treatment of cryptococcal meningitis with five anti-fungal drugs: the role of amphotericin B. Drug Exp Clin Res 1990; 16 (7): 327-32.
21. Sugawara A, Ebina K, Hirano T, Ohi H, Yoshimura S, Akabane M, et

- al. Multiple aspergillus brain abscess complicated with systemic lupus erythematosus-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1991; 31: 986-90.
22. Polymyxin B for injection. Prospecto de la especialidad. Lab Bedford. Octubre, 2001.
23. Colimycine®. Prospecto de la especialidad. Lab Rhone-Poulenc Rorer. Noviembre, 1997.
24. Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Hamada A, Ohmura T, Hosoya M, et al. Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Dev* 2003; 25: 514-17.
25. Colaluca DM, Patterson LE and Drugdex®. Teicoplanin (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2004, vol. 120.
26. Maserati R, Cruciani M, Azzini M, Carnevale C, Suter F, Concia E. Teicoplanin in the therapy of staphylococcal neuroshunt infections. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987; 7: 207-13.
27. Fernández Guerrero ML, de Gorgolas M, Fernández Roblas R, Campos JM. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections with teicoplanin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 1056-8.
28. Beenen LF, Touw DJ, Hekker TA, Haring DA. Pharmacokinetics of intraventricularly administered teicoplanin in Staphylococci ventriculitis. *Pharm World Sci* 2000; 22 (4): 127-9.
29. Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, Andreoni M, Danzi MC, Concia E, et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 285-9.
30. Alexander MR, Trudeau TW, Wright W and Drugdex®. Vancomycin (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2004, vol. 120.
31. Nagl M, Neher C, Hager J, Pfausler B, Schmutzhard E, Allerberguer F, et al. Bactericidal activity of vancomycin in cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1932-4.
32. Lena P, Balarac N, Arnulf JJ, Teboul J, Bonnet F. Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2003; 90: 300-3.
33. Sites BD, Beach M, Biggs R, Rohan C, Wiley C, Rassias A, et al. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2003; 96: 1083-88.
34. Kim H. Cancer Care Handbook 7th rev ed. (en línea). Disponible en internet: <www.krcc.on.ca/CancerGuideBook/CancerCareHandbook.pdf> (consulta: 6 de junio de 2004).
35. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer S, Steuber P, Camitta B. Intensification with intermediate-dose intravenous methotrexate is effective therapy for children with lower-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1285-94.
36. Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Ikuta K, Okimoto Y, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1508-16.
37. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung Jy, Kim DW, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 608-12.
38. Ruggiero A, Conter V, Milani M, Biagi E, Lazzareschi I, Sparano P, et al. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 237-46.
39. Trissel L, King M, Zhang Y, Wood A. Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone in Elliott's B solution for intrathecal use. *J Oncol Pharm Practice* 2002; 8: 27-32.
40. Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002; 95: 576-80.
41. Orlando L, Curigliano G, Colleoni M, Fazio N, Nole F, Martinelli G, et al. Intrathecal chemotherapy in carcinomatous meningitis from breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 3057-9.
42. Gutin PH, Weiss HD, Wiernik PH, Walker MD. Intrathecal N, N', N''-triethylenephosphoramidate [thio-TEPA (NSC 6396)] in the treatment of malignant meningeal disease: phase I-II study. *Cancer* 1976; 38: 1471-5.
43. Witham TF, Fukui MB, Meltzer CC, Burns R, Kondziolka D, Bozick ME. Survival of patients with high grade glioma treated with intrathecal thiotriethylenephosphoramidate for ependymal or leptomeningeal gliomatosis. *Cancer* 1999; 86: 1347-53.
44. Finkelstein Y, Zevin S, Heyd J, Bentur Y, Zigelman Y, Hersch M, et al. Emergency treatment of life-threatening intrathecal methotrexate overdose. *Neurotoxicology* 2004; 25: 407-10.
45. Santee JA. Corticosteroids for herpes zoster: what do they accomplish? *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 517-24.
46. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1514-9.
47. Miranda-Filho DB, Ximenes RA, Barone AA, Vaz VL, Vieira AG, Albuquerque VM. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ* 2004; 328: 615.
48. Agarwal M, Thomas K, Peter JV, Jeyaseelan L, Cherian AM. A randomized double-blind sham-controlled study of intrathecal human anti-tetanus immunoglobulin in the management of tetanus. *Natl Med J India* 1998; 11: 209-12.
49. Herrlinger U, Weller M, Schabet M. New aspects of immunotherapy of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998; 38: 233-9.
50. Silvani A, Salmaggi A, Parmiani G, Boiardi A. Successful adoptive immunotherapy with Lymphokine-activated killer cells in treatment of medulloblastoma disseminated via cerebrospinal fluid: case report. *Neurosurgery* 1994; 34: 1078-81.
51. Papadopoulos NE, Gerber DL, Eton O, Plager C, Bedikian AY. The role of intrathecal (IT) use of interleukin-2 (IL-2) in the treatment of leptomeningeal disease (LMD) in patients with melanoma. Meeting: 2002 ASCO Annual Meeting. Abstract n°: 1408.
52. Hosoya M, Shigeta S, Mori S, Tomoda A, Shiraishi S. High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 943-5.
53. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan MD, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993; 15: 346-55.
54. Gascon GG. International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol* 2003; 18: 819-27.
55. Lassaletta A, Cebrero M, Martino R, González-Santiago P, García-Frías E. Panencefalitis esclerosante subaguda: una enfermedad que todavía existe. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 594-8.