

INFECCIÓN RELACIONADA CON EL DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO: TRATAMIENTO INTRAVENOSO VERSUS INTRATECAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Roberto A. Villegas¹, Luis A. Camputaro²

¹Servicio de Terapia Intensiva, Hospital "Prof. Dr. Ramón Carrillo", Ciudadela, Buenos Aires & ²Servicio de Terapia Intensiva de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Ante la emergencia de infecciones relacionadas al drenaje ventricular externo por gérmenes multirresistentes y la necesidad de utilizar antibióticos cuya acción en el sistema nervioso central es controvertida, surge la necesidad de emplear terapéuticas para la administración de fármacos cuyos beneficios merecen ser evaluados. Se realizó una búsqueda de la literatura en PUBMED y los datos fueron extraídos de estudios publicados entre 1987-2005. En esta revisión de la literatura se analizaron los resultados obtenidos, comparando: el tratamiento endovenoso con el tratamiento intratecal en pacientes con infección asociada a la ventriculostomía, los antibióticos utilizados y su penetración al líquido cefalorraquídeo (LCR) con cada vía. Finalmente, se propuso que pacientes podrían beneficiarse con cada terapéutica, a pesar de la falta de evidencias claras, sugiriendo la necesidad de realizar un trabajo randomizado prospectivo comparando sus beneficios.

Palabras clave: infección, tratamiento, ventriculitis.

INTRODUCCIÓN

La infección asociada al drenaje ventricular externo (DVE) es una complicación que puede presentarse hasta en el 39% de los pacientes con ventriculostomía según algunas publicaciones^{1,2}. Presenta una tasa de mortalidad y morbilidad variable, que complica la evolución de los pacientes con patologías neuroquirúrgicas. Sin embargo la ventriculostomía continúa siendo un pilar importante en el monitoreo y tratamiento de los pacientes neurocríticos. La prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son temas que deberían ser extensamente estudiados y analizados. Se realizó una búsqueda de la literatura en PUBMED y los datos fueron extraídos de estudios publicados entre 1987-2005. En esta revisión veremos algunos aspectos breves con respecto a incidencia y diagnóstico, y analizaremos en mayor detalle el tratamiento de esta patología.

INCIDENCIA Y AGENTES MICROBIANOS

La incidencia reportada de infección relacionada al DVE³ es amplia dentro de un rango entre 0 y 39%, sin embargo deben considerarse los diferentes criterios que fueron tomados para el diagnóstico de ventriculitis ya que en algunas publicaciones se tomaron en cuenta los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo para el diagnóstico mientras que en otras requirieron además de criterios clínicos.

Entre los gérmenes más frecuentemente hallados se encuentran los cocos gram positivo (*Staphylococcus epidermidis* seguido del *Staphylococcus aureus* coagu-

lasa- negativos). Los bacilos gram negativo son una etiología creciente que complican las posibilidades terapéuticas dada su estrecha relación con multirresistencia⁴⁻⁶. Actualmente hay muchas publicaciones en donde los gérmenes más frecuentes son bacilos gram negativos⁶.

Definición diagnóstica

El diagnóstico de infección asociada al DVE continúa siendo controvertido dada la dificultad para interpretar los cambios fisicoquímicos que sufre el LCR de los pacientes que habitualmente requieren la colocación de un DVE, como lo es el caso de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA), hemorragia intraventricular, o en posquirúrgicos de neurocirugía^{7,8}. En una revisión de la literatura de infección relacionada a la ventriculostomía publicada por Lozier et al⁴ sugirieron el esquema diagnóstico presentado en la tabla 1 para describir las infecciones relacionadas con la ventriculostomía. Como puede observarse el espectro abarca desde un LCR contaminado (cultivo positivo y/o extendido de Gram sin alteraciones citoquímicas del LCR) hasta ventriculitis (alteraciones citoquímicas del LCR junto con signos clínicos de meningitis).

EL diagnóstico diferencial entre ventriculitis química e infecciosa se realizaría en forma retrospectiva una vez obtenido el resultado de los cultivos microbiológicos^{7,8}.

Principios terapéuticos

La eficacia del tratamiento en las infecciones del sistema nervioso central está relacionada con la obtención de concentraciones bactericidas en el sitio de infección, ya que la inhibición bacteriana puede resultar insuficiente en un medio donde los mecanismos fagocíticos están ausentes o, al menos, presentes en

Tabla 1. Definición de infecciones del LCR en pacientes con ventriculostomía.

Término	Definición
Contaminación	Cultivo de LCR positivo y/o extendido de Gram aislado.
Colonización	Múltiples cultivos positivos de LCR y/o extendido de Gram. Perfil químico y recuento celular esperado del LCR. Ausencia de síntomas clínicos salvo fiebre.
Sospecha de infección	Declinación progresiva de los niveles de glucosa en el LCR. Incremento del perfil proteínico en el LCR. Pleocitosis progresiva en el LCR. Ausencia de cultivo positivo o extendido de gram en el LCR.
Infección	Declinación progresiva de los niveles de glucosa en el LCR. Incremento del perfil proteínico en el LCR. Pleocitosis progresiva en el LCR. Uno o más cultivos positivos o extendidos de gram en el LCR. Escasos síntomas clínicos diferentes de fiebre.
Ventriculitis	Bajos niveles de glucosa, altos niveles de proteínas y pleocitosis en el LCR. Fiebre y signos clínicos de meningitis, incluyendo rigidez de nuca, fotofobia, disminución del estado mental, convulsiones, y/o aspecto moribundo.

forma transitoria. Por otro lado, el efecto bactericida de los antimicrobianos, y por lo tanto, la eficacia terapéutica, depende de dos grandes modelos de acción: uno de ellos relaciona el efecto bactericida al tiempo en que la concentración del antimicrobiano se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) entre las dosis (B-lactámicos, vancomicina); el otro modelo, denominado concentración dependiente, relaciona el efecto bactericida a la concentración máxima del antimicrobiano que sobrepasa la CIM (aminoglucósidos, fluorquinolonas). Por lo tanto, la penetración y la concentración obtenida en el LCR son aspectos fundamentales en el momento de elegir un antibiótico y su forma de administración en infecciones del sistema nervioso.

Penetración de los antibióticos al LCR

Entre los factores que afectan la capacidad de los antibióticos de penetrar la barrera hematoencefálica (BHE) se encuentran su lipofilia o hidrofilia, el tamaño de las moléculas, la unión a proteínas plasmáticas, la presencia de sistemas activos de transporte en la BHE y fundamentalmente para los compuestos hidrofílicos el grado de inflamación meníngea.

Por otro lado la vida media de los compuestos en el LCR (ya sea si son administrados por vía endovenosa o intraventricular) no es igual que el observado en el plasma, lo que permitiría administrarlos con intervalos más prolongados⁵.

Si bien hay varias publicaciones de reporte de un caso y series de casos de pacientes con infección asociada al DVE, que fueron exitosamente tratados con antibióticos intratecales (colistin, vancomicina y amikacina) y/o intravenoso, hay escasos datos sobre la farmacocinética de estos antibióticos en el LCR luego de la administración intraventricular o endovenosa.

Lipman et al en su publicación "Penetración en el fluido cerebroespinal de altas dosis de ciproflaxacina en meningitis"⁹, administraron 400 mg de ciproflaxacina en forma intravenosa cada 8 horas y dosaron en forma

horaria su concentración en sangre y LCR en un paciente con meningitis asociada al DVE, mostrando una concentración pico del antibiótico en el LCR muy posterior a la del plasma, y manteniendo luego una concentración constante durante el tratamiento, por arriba de la CIM para el germen involucrado.

Jiménez-Mejías et al¹⁰ dosaron la concentración de colistin en plasma y en LCR en un paciente con ventriculitis luego de la administración de 100 mg cada 6 horas, obteniendo en LCR el 25% de la concentración del plasma, concentración superior a la CIM para el germen involucrado en el caso presentado. Sin embargo, resulta elemental conocer el valor absoluto de la CIM, ya que, como sabemos, nos indica la concentración mínima necesaria del antibiótico para inhibir el desarrollo bacteriano "en el suero", de no conocer este valor podríamos encontrarnos ante un germen sensible a un antibiótico determinado en sangre pero que no consigue la concentración necesaria en el LCR.

¿Por qué elegir un tratamiento intratecal?

En una publicación en la "Revista Argentina de Microbiología": "Sensibilidad a Colistín: evaluación de los puntos de corte disponibles en antibiograma de difusión"¹¹, se determinó la actividad de colistín y la correlación entre las pruebas de difusión y dilución de este antibiótico frente a aislamientos contemporáneos. La conclusión del trabajo fue que sería recomendable la utilización de técnicas cuantitativas o semicuantitativas (dilución) para evaluar la sensibilidad a antibióticos polipeptídicos (polimixinas), en situaciones que infectológicamente lo ameritan, dado el margen de error que se puede presentar a través del método de difusión. Por lo tanto, el hecho de saber que un germen es sensible a colistín pero no conocer la CIM aumenta las posibilidades de error al interpretar que un tratamiento endovenoso podría ser suficiente para tratar una infección del sistema nervioso. Sumado a esto el hecho de que no sabemos con seguridad el pasaje del antibiótico a través de la BHE, si adminis-

tramos un antibiótico directamente en el LCR nos aseguraremos una buena concentración³.

Kasiakou et al¹² reportaron el caso de un paciente que presentó cinco episodios de meningitis posquirúrgica debido a Bacilos Gram negativo, durante siete meses de hospitalización, que solo resolvió luego del tratamiento intraventricular con colistín y amikacina intratecal. Si bien en los cinco episodios se informa susceptibilidad de los gérmenes involucrados al colistín, en ningún caso se especifica la CIM ni las concentraciones obtenidas en suero ni en LCR luego de la administración del antibiótico en forma endovenosa. Solo luego de la administración intratecal refieren mejoría del paciente. La sugerencia de este caso es que a pesar de tratarse de un germen sensible a colistín, este no podía actuar adecuadamente a nivel del LCR sino hasta que fue aplicado directamente en forma intraventricular.

Otro punto que debería considerarse es la posibilidad de realizar un tratamiento intratecal únicamente o en forma combinada intratecal y endovenoso. No cabe duda que ante el aislamiento de un germen en forma simultánea en LCR y en otra muestra de material biológico, si se eligiera la administración de un antibiótico intratecal debería realizarse en combinación con la vía endovenosa. En cuanto al aislamiento únicamente en el LCR, la administración intratecal sin la vía endovenosa consigue altas concentraciones del fármaco utilizado. Pfausler et al³ presentaron un estudio randomizado comparando dos grupos de tratamiento: pacientes con ventriculitis asociada al DVE por cocos gram positivo tratados con vancomicina endovenosa versus vancomicina intratecal. Los resultados fueron favorables para ambos grupos. Sin embargo debe destacarse que en aquellos pacientes que tengan alguna contraindicación relativa para la administración sistémica de un antimicrobiano (por ejemplo: insuficiencia renal aguda), la administración intratecal (ya que se utilizan muy bajas dosis) continúa siendo una opción.

¿Por qué elegir un tratamiento endovenoso?

Ante el diagnóstico de infección asociada al DVE es imperiosa la remoción del foco asociado a la infección, es decir, retirar el catéter ventricular¹³. La cuestión en ese momento es evaluar la necesidad de colocar un nuevo catéter ventricular. Deben considerarse las indicaciones médicas de acuerdo a su enfermedad de base (por ejemplo: para monitoreo de la presión intracraneal -PIC-, para drenaje de LCR en caso de hidrocefalia, etc.), o si solo lo recolocaremos para realizar un tratamiento intratecal y monitorear la evolución del LCR, lo cual sin duda, aumentaría la morbilidad en nuestro paciente y aumentaría la posibilidad de encontrarnos ante reinfecciones asociadas a la ventriculostomía por gérmenes multirresistentes.

El DVE es un sistema que debe permanecer cerrado, ya que la interrupción de dicho sistema y el contacto con el exterior favorece la contaminación, por lo tanto, aún ante la presencia de una ventriculostomía, hay menor

riesgo de infección cuando la administración de los antibióticos es por vía endovenosa. Teniendo en cuenta, por supuesto, que la administración endovenosa puede ser realizada por el personal de enfermería, y la administración intratecal es un acto médico, con todas las medidas de esterilidad y antisepsia necesarias.

Como fue presentado en la sección "Penetración de los antibióticos al LCR", hay publicaciones^{9,10} que demuestran concentraciones superiores a la CIM en el LCR luego de la administración endovenosa de un antibiótico, obteniéndose resultados favorables.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento no ha sido hasta el momento claramente establecida. En la mayoría de las publicaciones el objetivo primario ha sido la obtención de cultivos negativos del LCR, al menos en 2 o 3 oportunidades luego del inicio del tratamiento y la continuación del mismo por 3 días más. Hubo casos en donde dicho objetivo era obtenido en la segunda o tercera aplicación³ y otros con dificultad para negativizar los cultivos de LCR^{12,14} en los cuales se ha extendido el tratamiento hasta 6 semanas. De todos modos la recomendación para cualquiera de los tratamientos elegidos es la esterilización del LCR en dos cultivos al menos y la continuación del tratamiento por tres días más.

CONCLUSIÓN

No hay actualmente en la literatura pruebas que avalen radicalmente el beneficio de una conducta terapéutica con respecto a la otra. Hay publicados muchos casos con buenos resultados en pacientes que recibieron tratamiento endovenoso como otros con tratamiento intratecal. Si bien hay trabajos randomizados comparando ambos tratamientos, con resultados favorables para ambas vías de administración³, un estudio clínico randomizado prospectivo con un mayor número de casos es necesario para determinar qué pacientes se beneficiarían con el tratamiento intratecal y quienes no. Mientras tanto la consideración de cada caso en particular continúa siendo la medida más importante en el momento de elegir un tratamiento.

Como orientación, a continuación se muestran las razones por las cuales podríamos considerar un tratamiento intratecal:

1. En casos en que la remoción o reemplazo del DVE no pueda aplicarse, ya que está demostrado la mejoría al retirar el foco luego del diagnóstico de infección.
2. En los casos de diagnóstico de infección asociada al DVE por gérmenes multirresistentes, en donde los antibióticos necesarios para su tratamiento tienen baja penetración al LCR o la misma es errática y no puede monitorearse (vancomicina, amikacina, colistín).
3. En aquellos pacientes que presenten alguna contraindicación relativa para la administración sistémica del antibiótico requerido.

4. En casos en donde se ha realizado un tratamiento endovenoso con el antibiótico adecuado según sensibilidad y no se obtuvo respuesta favorable, por lo que la combinación de ambas vías aumentaría la llegada del antibiótico al sitio de acción.

Con respecto al tratamiento endovenoso, es indiscutido su indicación en casos en donde se ha aislado el mismo germen en un sitio diferente del LCR, y puede considerarse como primera opción terapéutica en las siguientes situaciones:

1. En casos de infecciones por gérmenes cuya sensibilidad nos permite administrar un antibiótico con buena penetración al LCR;

2. En casos en donde la recolocación de una ventriculostomía sería únicamente para realizar un tratamiento intratecal.

De todos modos puede iniciarse un tratamiento endovenoso únicamente y monitorearse la evolución del paciente y los parámetros del LCR (cultivo y fisicoquímico), y eventualmente combinarse el tratamiento con la administración intratecal de antibióticos.

Finalmente, cabe aclarar que ante la ausencia de una indicación absoluta para alguna de las dos vías de administración, de manera independiente o combinada, es muy importante la experiencia y la disponibilidad de medios del centro tratante en el momento de tomar una decisión.

Bibliografía

1. Bayston R. Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention of cerebrospinal fluid shunt infections. **Neurosurg Clin N Am** 2001; 12: 703-8.
2. Bayston R, Hart CA, Barnicoat M. Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunt and drainage. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1987; 50: 1419-23.
3. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. **J Neurosurg** 2003; 98: 1040-4.
4. Lozier A P, Sciacca R R, Romagnoli M F, Connolly, Jr., E S. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. **Neurosurgery** 2002; 51:170-82.
5. Fica C A. Antibióticos intratecales en pacientes adultos. **Rev Chil Infect** 2003; 20: 89-98.
6. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. **Clin Infect Dis** 2001; 33: 2028-33.
7. Forgacs P, Geyer C A, Freidberg S R. Characterization of chemical meningitis after Neurological surgery. **Clin Infect Dis** 2000; 32: 179-85.
8. Brown E M. Infections in neurosurgery. Using laboratory data to plan optimal treatment strategies. **Drugs** 2002; 62: 909-13.
9. Lipman J, Allworth A. and Wallis S C. Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. **Clin Infect Dis** 2000; 31: 1131-3
10. Jiménez-Mejías M E, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas F J, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón J: Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2002; 21: 212-4.
11. Rodríguez CH, Pautaso J, Bombicino K, Vay C, Famiglietti A. Sensibilidad a Colistín: evaluación de los puntos de corte disponibles en el antibiograma por difusión. **Revista Argentina de Microbiología** 2004; 36: 125-9.
12. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Liaropoulos K, Falagas ME. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant Gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. **J Infect** 2005; 50: 348-52.
13. Rodríguez Guardado A, Maradona JA, Asensi V, Cartón JA, Pérez F, Blanco A, et al. Meningitis postquirúrgica por *Acinetobacter baumannii*: estudio de 22 casos y revisión de la literatura. **Rev Clin Esp** 2001; 201: 497-500.

ABSTRACT

Due to the emergency of external ventricular drainage infections, caused by multiresistant bacterial strains, and the need to treat them with antibiotics, whose action in the central nervous system is controversial, arises the therapeutic necessity to administer antibiotics whose benefits should be evaluated. We searched the Pubmed Library. The data were extracted from published studies between 1987-2005. In this revision the results were analyzed, comparing endovenous versus intrath-

ecal treatment in patients with a ventriculostomy associated infection, the antibiotics that were used and their cerebrospinal fluid (CSF) levels according to each route. Finally, even though there is a lack of clear evidence, we proposed which patients could benefit with each treatment. We conclude that a randomized prospective study, comparing the benefits of each treatment is needed.

Key words: infections, treatment, ventriculitis.