

# Ventriculitis post-quirúrgica por *Pseudomonas aeruginosa* extensamente resistente tratada con colistina intratecal. Comunicación de un caso pediátrico y revisión de la literatura científica

Jasmín Abad-Restrepo, Alejandro Díaz-Díaz y Natalia Osorio-Cadavid

Post-surgical ventriculitis due to extensively resistant *Pseudomonas aeruginosa* treated with intrathecal colistin. Pediatric case report and literature review

Use of Intrathecal colistin has increased in recent years and has become an alternative for the management of infections of the central nervous system caused by multidrug resistant (MDR) bacteria. Evidence of therapeutic success and safety profile is increasing, particularly in MDR *Acinetobacter baumanii* infections in adults. Conversely, evidence in children is limited. We present a case of an 11-year-old female with postsurgical meningitis caused by an extensively resistant *Pseudomonas aeruginosa strain* and treated with venous and intrathecal colistin. The evidence of its use in children with nosocomial meningitis by MDR Gram negative bacteria is reviewed.

Key words: Intraventricular colistin; intrathecal colistin; ventriculitis; Pseudomonas aeruginosa; multiple drug resistance.

Palabras clave: Colistina intraventricular; colistina intratecal; ventriculitis; Pseudomonas aeruginosa, multi-resistencia.

Universidad CES. Medellín, Colombia. (JAR, NOC). Hospital General de Medellín (ADD)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 8 de agosto de 2017 Aceptado: 10 de mayo de 2018

## Correspondencia a:

Jasmín Abad-Restrepo jasminabadrpo@hotmail.com

321

### Introducción

a meningitis nosocomial es una enfermedad grave y potencialmente mortal. Se manifiesta por la presencia de síntomas compatibles con una infección del sistema nervioso central (SNC) y la alteración en los parámetros citoquímicos del LCR, en respuesta a la invasión de un microorganismo o sus productos. Sin un tratamiento adecuado, alcanza una mortalidad hasta 56%<sup>1</sup>. Usualmente ocurre luego de procedimientos invasores, principalmente por la inserción de dispositivos intraventriculares, en donde se constituye una ventriculitis. La etiología varía de acuerdo a la epidemiología de cada hospital, pero cada vez son más comunes las infecciones causadas por bacterias gramnegativas, especialmente Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii, con frecuencia resistentes a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a carbapenémicos<sup>2</sup>. El aumento de las infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores multi-resistentes (MDR) (resistencia a tres o más clases de antimicrobianos) o extensamente resistentes (XDR) (resistentes a todos, excepto a uno o dos clases de antimicrobianos), en localizaciones poco habituales como el SNC, llevan a revisar sus limitadas opciones terapéuticas. Entre éstas se encuentra colistina, polimixina con actividad bactericida frente a bacilos gramnegativos MDR. A pesar que su farmacocinética en LCR no está completamente dilucidada, se conoce que atraviesa escasamente la barrera hemato-encefálica (BHE). Por este motivo se ha recurrido a la vía intratecal para el tratamiento de las infecciones graves y de difícil control en el SNC<sup>3</sup>.

Existen publicaciones que demuestran su éxito terapéutico en el tratamiento de la meningitis nosocomial y ventriculitis; sin embargo, la evidencia es escasa especialmente en niños. Comunicamos el caso clínico de una paciente pediátrica con una ventriculitis post-quirúrgica por *P. aeruginosa*, tratada exitosamente con colistina intratecal y se revisa la evidencia científica de su uso en niños.

### Caso clínico

Niña de 11 años de edad que, por estudio de una cefalea crónica, se diagnosticó un tumor cerebral de la fosa posterior con hidrocefalia secundaria. Se realizó una resección quirúrgica completa y se instaló un dispositivo de derivación ventrículo-peritoneal (DVP) en el mismo procedimiento. La anatomía patológica del tumor fue compatible con un astrocitoma pielocítico. Al séptimo día post-quirúrgico presentó fiebre. Se obtuvo una muestra de LCR que fue compatible con una ventriculitis (Tabla 1),

Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 321-325 www.sochinf.cl



322

Tabla 1. Resultados de líquido cefalorraquídeo y tratamientos utilizados desde el diagnóstico hasta la curación de paciente con ventriculitis por Pseudomonas aeurginosa MDR

	Ciclo 1					Ciclo 2			
	Día 1	Día 7	Día 14	Día 42		Día 1	Día 7	Día 15	Día 42
Glucosa mg/dl	< 20	< 20	90	42	4 días	< 20	39	< 20	33
Proteínas mg/dl	344	395	336	15		233	49	230	19
Color	Amarillo	Amarillo	Lechoso	Incoloro		Xantocrómico	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Eritrocitos/mm³	7	1	5	7		2	3	2	8
Leucocitos/mm³	8.550	900	1.900	6		194	2	ND	10
Neutrófilos %	98	93	92	18		91	11	ND	0
Gram	Sin bacterias	Sin bacterias	BGN	Sin bacterias		Sin bacterias	Sin bacterias	Sin bacterias	Sin bacterias
Cultivo	P. aeruginosa	Negativo	Negativo	Negativo		Negativo	P. aeruginosa	P. aeruginosa	Negativo
Tratamiento	Meropenem + vancomicina	Colistina IV + meropenem Retiro de DVP	Colistina IV + cefepime	Colistina IV + cefepime Reinserción de DVP		Colistina IV + cefepime Retiro DVP	Colistina IT + Colistina /cefepime/ aztreonam IV + rifampicina VO		

BGN: Bacilos gramnegativos; DVP: Derivación ventrículo-peritoneal; IV: intravenoso; IT: intratecal; VO: vía oral; ND: No hay datos.

por lo que se inició meropenem i.v 1 g fraccionado cada 8 h y vancomicina i.v 450 mg cada 6 h. El cultivo mostró crecimiento de P. aeruginosa XDR, con una CIM ( $\mu g/ml$ ) a amikacina  $\geq$  64, ceftazidima  $\geq$  64, imipenem  $\geq$  16, meropenem  $\geq$  16, doripenem  $\geq$  32, piperacilina/tazobactam  $\geq$  128, ciprofloxacina  $\geq$  4, todos informados como resistentes, con resistencia intermedia a aztreonam 16 y cefepime 16, y sensible a colistina 0,5; de acuerdo a los criterios del CLSI.

Se cambió tratamiento a colistina i.v. a una dosis de 2,5 mg de colistina base (CBA) por kg/día, en dos dosis diarias, equivalente a 75.000 UI/kg de colistimetato de sodio (CMS) y se mantuvo meropenem. Adicionalmente se reemplazó la DVP por una derivación externa (DE). El día 14 de terapia se obtuvo una nueva muestra de LCR que demostró persistencia de bacilos gramnegativos, por lo que se decidió modificar la terapia, con un aumento de la dosis de colistín i.v a 5 mg CBA/kg/día fraccionada cada 6 h y adición de cefepime i.v. 1,5 g cada 8 h en infusión prolongada. Se completaron seis semanas de tratamiento con cultivos seriados negativos de LCR. Al finalizar el tratamiento se reinsertó una DVP y fue dada de alta.

Cuatro días después reingresó con fiebre, dolor abdominal e hiperemesis. Se realizó una ecografía abdominal que confirmó un absceso pélvico, por lo que se practicó una laparoscopia terapéutica con retiro de la DVP. En la muestra de líquido peritoneal se aisló nuevamente *P. aeruginosa* con el mismo perfil de resistencia. El estudio citoquímico del LCR se encontró nuevamente alterado, por lo que se reinició colistina 5 mg CBA/kg/

día, fraccionado en cuatro dosis y cefepime 1,5 g cada 8 h. A pesar de la terapia antimicrobiana intravenosa y la externalización de la derivación ventricular la paciente persistió con fiebre, LCR con parámetros bioquímicos y celularidad alterados y cultivos persistentemente positivos al séptimo del segundo ciclo de antibacterianos parenterales. Se decidió la administración de colistina intratecal (IT) 4,2 mg CBA/día (equivalente a 10 mg CMS) con un tiempo de permanencia de 3 h. Se continuó con cefepime y colistina sistémica, con el objetivo de optimizar las concentraciones en LCR y mantener niveles séricos para tratar la peritonitis, y se adicionó aztreonam i.v. 1 g fraccionado cada 6 h y rifampicina 300 mg, dos veces al día. En la primera semana de terapia intratecal presentó una aracnoiditis irritativa que mejoró al disminuir en 20% la dosis de colistina IT y con la administración de dexametasona. No hubo deterioro de la función renal. Al día 24 de terapia se lograron parámetros citoquímicos normales y esterilización del LCR. Con este segundo ciclo de antibacterianos completó seis semanas de tratamiento, incluidos 24 días de terapia IT. Finalizado el tratamiento, se insertó nuevamente una DVP. Se realizaron estudios para evaluar la inmunidad (inmunoglobulinas séricas y subpoblaciones de linfocitos) que fueron normales, así como una serología para VIH que resultó negativa.

La paciente tuvo una recuperación clínica completa y fue dada de alta sin secuelas neurológicas, manteniéndose libre de síntomas por lo menos hasta seis meses después. No fue posible el seguimiento a largo plazo.

www.sochinf.cl Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 321-325



323

### Discusión

La presencia de dispositivos, como los catéteres ventriculares, incrementan el riesgo de meningitis nosocomial hasta en 18%1,4. En el caso de las derivaciones internas, es de 4-17%, principalmente entre la primera y segunda semana post-quirúrgica<sup>4</sup>. Los bacilos gramnegativos multi-resistentes son agentes etiológicos frecuentes de meningitis nosocomial<sup>4,5</sup>. Se ha estimado que la mortalidad asociada a meningitis por P. aeruginosa es de 15 a 33%, mientras que la mortalidad global por infecciones asociadas a A. baumanii MDR, incluida la meningitis, es de 15-71%<sup>5,6</sup>. Ante la emergencia de patógenos MDR causantes de infecciones graves, las opciones terapéuticas son limitadas. Los antibacterianos disponibles no atraviesan adecuadamente la BHE logrando bajas concentraciones efectivas en el SNC<sup>2-5</sup>, dada su hidrofilicidad y elevado peso molecular.

En las infecciones asociadas a derivativas intraventriculares, los microorganismos se adhieren a la superficie del dispositivo formando una biopelícula que impide la penetración del antibacteriano, dificultando aun más el tratamiento<sup>4,5</sup>. Por esta razón, y por la incapacidad de las terapias sistémicas para alcanzar concentraciones suficientes para lograr un efecto bactericida en el LCR, el uso intraventricular y/o intratecal de antimicrobianos es una opción para el tratamiento de infecciones graves del SNC causadas por bacterias MDR<sup>6-8</sup>. La administración intratecal de aminoglucósidos, glicopéptidos, estreptograminas y polimixinas, por vía lumbar o ventricular ha sido comunicada en la literatura especializada; sin embargo, no se han realizado estudios controlados<sup>4-8,16</sup>.

Colistina, descubierta en 1947, se utilizó regularmente hasta la década de los 80 cuando fue descontinuada por sus efectos adversos<sup>9</sup>. Sin embargo, en los últimos años, se ha convertido en una alternativa de tratamiento en pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos MDR <sup>10-12</sup>. El efecto secundario más frecuente es la toxicidad renal, que en niños se presenta hasta en 10% de los casos y se relaciona con el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. La neurotoxicidad está descrita principalmente en adultos y tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas como la meningitis química, convulsiones, hipotonía, y síndrome de cauda equina, entre otras<sup>11,12</sup>.

El uso de colistina como tratamiento para neuroinfecciones había sido abandonado debido a las escasas concentraciones alcanzadas por vía sistémica<sup>4,10,11</sup>. Además, su paso a través de la BHE está limitado por su alto peso molecular y su estructura poli-catiónica<sup>4</sup>. Sin embargo, la adición de colistina intratecal/intraventricular puede aumentar las concentraciones en el LCR y mejorar el éxito terapéutico<sup>4,10,12,13</sup>. Las revisiones de Falagas y cols. <sup>13</sup> y Cascio y cols. <sup>14</sup> demostraron que el uso de colistina intratecal asociada o no a su administración sistémica, tiene un

buen perfil de seguridad, con ausencia de nefrotoxicidad y altas tasas de curación. La administración local en el SNC generalmente es bien tolerada. Los efectos adversos usualmente se presentan como cambios inflamatorios reversibles consistentes con meningitis química, que se controlan con la disminución de la dosis, o al modificar la frecuencia de administración intravenosa<sup>4,10-14</sup>. Nuestra paciente presentó una aracnoiditis química relacionada con la administración de colistina intratecal, que mejoró al disminuir la dosis.

La evidencia del uso intratecal de colistina en niños es limitada. En la revisión de la literatura científica, se encontraron 52 casos de niños con edad mediana de 48 meses, con meningitis por bacilos gramnegativos, que recibieron colistina por vía intratecal (14 por P. aeruginosa, 18 por A. baumanii, y 20 por otros agentes gramnegativos). El 48% de los pacientes tenían antecedente de un procedimiento quirúrgico y 35% tenían una DVP. Todos los pacientes habían recibido diferentes regímenes de antibacterianos sistémicos previamente. Se encontró una gran variación en los esquemas y en la forma de prescripción de la colistina debido al uso de diferentes moléculas y dosis, además esta se utilizó como único medicamento por vía intravenosa o intratecal en casi un tercio de los pacientes. El promedio de duración de colistina intratecal fue de 20 días (rango 5-60 días), pero solo en 14 pacientes se tenía reportado el tiempo de esterilización del LCR, con un promedio de 10 días (5-21 días). La curación microbiológica fue 90,8% y se presentó meningitis química en 11% de los pacientes, sin otros eventos adversos importantes<sup>3,4,7,13</sup>. Un resumen de los casos pediátricos causados por P. aeruginosa tratados con colistina intratecal se presenta en la Tabla 2.

La dosis de colistina intratecal no se ha establecido en población adulta y pediátrica. La *Infectious Disease Society of America* (IDSA), sugiere que la dosis intratecal de colistina en adultos debe ser 10 mg CMS/día (4,2 mg CBA/día) (8). Sin embargo, en la práctica clínica, se han utilizado dosis entre 1,6 y 40 mg CBA/día en adultos y entre 0,16 mg/kg y 10 mg en niños<sup>3,6,7,11,15</sup>. La duración de la terapia tampoco se encuentra estandarizada. En general, se recomienda administrar entre tres y cuatro semanas según la respuesta clínica, o bien dos semanas desde la esterilización del LCR<sup>4,8,12,16</sup>.

En cuanto al uso de colistina combinada con otros antibacterianos para infecciones por bacterias XDR, la evidencia es limitada, pero es una medida sugerida en casos refractarios. Inicialmente decidimos utilizar colistina con meropenem, ya que existe evidencia de sinergismo *in vitro* con esta combinación<sup>17</sup>. Sin embargo, al presentar falla terapéutica con esa asociación se decidió utilizar las opciones que por antibiograma mantenían actividad intermedia (cefepime y aztreonam). Además se optimizó la dosis para mejorar su farmacocinética/farmacodinamia,

Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 321-325 www.sochinf.cl



324

Tabla 2. Infecciones por Pseudomonas aeruginosa en niños tratadas con colistina intratecal Edad Dosis IT/ Ref Género **Enfermedad** Cirugía DVP/ Antibiótico **Tratamiento** Duración Esterilización Desenlace Toxicidad del LCR (días) (meses) de base DE día días previa previo 4 216 Μ Hidrocefalia NR NR Sí Rifampicina, 250.000 UI 18 NR Curación No colistina IV DU, obstructiva. IVT ventriculitis 192 М Craneotomía Sí Sí Sí Amikacina IV. 5mg CBA 21 NR Curación Nο descompresiva colistina IT día 13 72 М Postquirúrgico No No Sí Penicilina IM, 30.000 UI 5 ND Curación No cardiovascular tetraciclina VO, cloramfenicol VO, polimixina IM e IT 13 24 ND ND Sí Cloranfenicol VO. 20.000 UI 31 ND Curación Irritabi-М Meningocele lumbar estreptomicina lidad y IM/IT, polimixina anorexia IM e IT 13 60 М Ependimoblas-No No Sí Polimixina B IM 40.000 UI 35 ND Curación No toma del cordón e IT cervical 204 ND 13 Fiebre por cirugía Nο ND Sí Polimixina R IM 40 000 UI 17 Curación Meningitis abdominal y recaída química e IT 13 3 niños, Μ Neoplasia de 1/3 Sí (1) Sí Polimixina B IT 10.000-ND ND Curación Meningitis 20.000 UI ND sistema nervioso química central 5 niños, NR Mielomenin-2/5 2 No Polimixina B IM, 5.000 UI ND ND Curación No 13 ND gocele (4/5) y IVT o IT 1 meningitis aséptica

IT: Intratecal; IVT: Intraventricular; DVP: Derivación ventriculoperitoneal; DE: Derivación ventricular externa; LCR: Líquido cefalorraquídeo; NR: no reportan; IM: intramuscular; VO: vía oral; UI: unidades internacionales; ND: no hay datos; DU: dosis única; CBA: Colistina base.

y se adicionó rifampicina, que, en combinación con colistina, ha demostrado también sinergismo *in vitro*<sup>17</sup> y eficacia clínica<sup>17,18</sup>. Finalmente, este esquema fue el único con que se logró la cura clínica y microbiológica en la paciente.

Se concluye que, el uso de colistina intratecal es una alternativa de tratamiento en casos de ventriculitis por bacilos gramnegativos MDR en niños, en las cuales la terapia sistémica convencional no ha logrado controlar la infección. El principal efecto secundario es la meningitis química, que puede manejarse con la modificación de la dosis. Es necesario realizar más estudios que permitan determinar la farmacocinética y farmacodinamia de este medicamento administrado por esta vía, así como para definir la dosis más adecuada y la duración del tratamiento.

### Resumen

El uso de colistina por vía intratecal se ha consolidado como una opción terapéutica para el manejo de infecciones del sistema nervioso central causadas por bacilos gramnegativos multi-resistentes. La evidencia del éxito terapéutico y del perfil de seguridad es creciente, particularmente en infecciones por *Acinetobacter baumanii* multi-resistente en adultos. La evidencia en niños es escasa. Se presenta el caso clínico de una niña de 11 años de edad, con una ventriculitis post-quirúrgica por *Pseudomonas aeruginosa* extensamente resistente tratada con colistina intravenosa e intratecal. Se revisa su uso en niños con meningitis nosocomial causada por bacilos gramnegativos multi-resistentes.

www.sochinf.cl Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 321-325

# **Caso Clínico**



# Referencias bibliográficas

- van de Beek D, Drake J M, Tunkel A R. Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med 2010; 362: 146-54. doi: 10.1056/ NEJMra0804573.
- Sukhadeve K, Apte M, Waghmare P.
  Colistin for bad bugs. Pediatr Infect Dis 2012;
   4: 168-71.
- Karaiskos 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 baumanii* ventriculitis and meningitis. A literature review. Int J Antimicrob Agents 2013; 41: 499 508. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006.
- 4.- 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.
- 5.- Adarsh Bhimraj A, Drake J M, Tunkel A R. Chapter 94: Cerebrospinal fluid shunt and drain infections. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Bennett J E, Dolin R, Blaser M J, eds. Philadelphia. 8th Edition. 2015; 1237-45.
- Kralinsky K, Svetlansky I, Kovacicova G, Filka J, Huttova M, Kremery V. Nosocomial meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa* in children. J Chemother 2000; 12: 538-9.
- 7.- Yagmur R, Esen F. Intrathecal colistin for

- treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis: report of a case with successful outcome. Crit Care 2006; 10: 428.
- Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Kaufman B A, Roos K L, Scheld W M, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-84.
- Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M.
  Colistin: new lessons on an old antibiotic.
  Clin Microbiol Infect 2012; 18: 18-29.
  doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03734.x
- 10.- Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marino V, Procaccio F, Del Gaudio A, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 4416-21. doi: 10.1128/ AAC.00231-12.
- 11.- Tran T B, Velkov T, Nation R L, Forrest A, Tsuji B T, Bergen P J. Pharmacokinetics/ pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? Int J Antimicrob Agents. 2016; 48: 592-7. doi: 10.1016/j. ijantimicag.2016.09.010.
- 12.- Karagoz G, Kadalani A, Dede B, Sahin O T, Comoglu S, Altug S B, et al. Extensively drugresistant *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis and meningitis treated with intrathecal colistin. Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 93-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.007.
- 13.- Falagas M, Bliziotis I A, Tam V H. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available

- evidence. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 9-25.
- 14.- Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri F F, Stassi G, et al. Postneurosurgical multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. Int J Infect Dis 2010; 14: e572-9. doi: 10.1016/j.ijid.2009.06.032.
- 15.- Piparsania S, Rajput N, Bhatambare G. Intraventricular polymyxin B for the treatment of neonatal meningo-ventriculitis caused by multi-resistant *Acinetobacter baumannii* – case report and review of literature. Turk J Pediatr 2012; 54: 548-54.
- 16.- Cascio, A, Mezzatesta M L, Odierna A, Di Bernardo F, Barberi G, Iaria C, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* ventriculitis successfully treated with intraventricular colistin. Int J Infect Dis 2014; 20: 66-7. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.012.
- 17.- Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. Antimicro Agents Chemother 2013; 57: 5014-11. doi: 10.1128/AAC.01230-13.
- 18.- Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas M E. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological animal and clinical studies. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 816-27. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02061.x

325

Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 321-325 www.sochinf.cl