

## Eficacia del tratamiento profiláctico de vancomicina intraventricular en pacientes con derivación ventricular al exterior

Víctor Daniel Morales-García, Román Garza-Mercado, Dagoberto Tamez-Montes, Ángel Martínez-Ponce de León

### RESUMEN

Determinar la eficacia de la administración profiláctica de vancomicina intraventricular en pacientes con derivación ventricular al exterior. *Material y métodos:* de diciembre del 2003 a noviembre del 2004, se realizó este estudio prospectivo con grupo control, aleatorizado, doble ciego aplicando 10 mg de vancomicina intraventricular en pacientes con ventriculostomía estéril una vez al día por máximo de 10 días. Se evalúa la seguridad y eficacia profiláctica. *Resultados:* se incluyeron 10 pacientes del grupo caso y 17 pacientes control. La causa más común de hidrocefalia para ambos grupos fue hemorragia intraventricular. A los 10 días de la aplicación de vancomicina, hubo 0% de infectados del grupo caso y 47% del control. El agente más común fue *staphylococcus*. No se documentó efectos secundarios directamente relacionados a la aplicación de la vancomicina. *Conclusiones:* El tratamiento profiláctico de la aplicación intraventricular de la vancomicina en pacientes con derivación ventricular al exterior es efectiva y segura.

**Palabras clave:** vancomicina, ventriculostomía, vancomicina profiláctica, derivación ventricular.

*Recibido: 25 abril 2005 Aceptado: 6 mayo 2005*

Servicio de Neurocirugía y Terapia Endovascular Neurológica, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Correspondencia: Víctor Daniel Morales-García. Servicio de Neurocirugía y Terapia Endovascular Neurológica, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Ave. Madero y Gonzalitos S/N. Col. Mitras Centro. 64460 Monterrey, Nuevo León. México.

### EFFICACY OF PROPHYLACTIC INTRAVENTRICULAR VANCOMYCIN IN PATIENTS WITH VENTRICULOSTOMY

#### ABSTRACT

To determine the efficacy of administration prophylactic Intraventricular vancomycin in patients with ventriculostomy. *Material and method:* from December 2003 to November 2004. The study was performed randomized, blind and prospective with case control. Patients with sterile hydrocephaly were administered 10 mg of vancomycin per application into ventriculostomy for no more than 10 days. Prophylactic efficacy and security were evaluated. *Results:* 10 patients in case group and 17 in control group were included. Intraventricular hemorrhage was the most common cause of hydrocephalus. No infection was reported in the group case but 47% were infected in the control group. *Staphylococcus* was the most common cause of infection. No secondary effect was documented for application of intraventricular vancomycin. *Conclusion:* the prophylactic treatment of intraventricular vancomycin on patients with ventriculostomy was effective and secure.

**Key words:** vancomycin, ventriculostomy, prophylactic vancomycin.

Los catéteres intraventriculares de corto tiempo son en particular útiles para el manejo de pacientes con presión intracraneal elevada secundaria a hidrocefalia aguda causado por hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, hemorra-

gia intraventricular y neoplasias que obstruyan la circulación del LCR.

El concepto de ventriculitis asociada a ventriculostomía se define como un proceso inflamatorio agudo del sistema ventricular la cual se refleja en alteraciones del líquido cefalorraquídeo caracterizada por niveles bajos de glucosa, proteínas elevadas, pleocitosis y cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo asociado a signos clínicos de meningitis incluyendo rigidez de nuca, fotofobia, deterioro del estado mental y/o convulsiones<sup>1</sup>.

La incidencia de infecciones en ventriculostomías se ha reportado entre 10 y 24% y cuando son de 10 días o mas hay un riesgo de infección que se acerca al 100%<sup>2</sup>. En los últimos años, se ha hecho mucho énfasis en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario en los cuidados de las ventriculostomías, incluyendo la técnica estéril para el manejo de los sistemas y la monitorización rutinaria del LCR. A pesar de esto, la incidencia de ventriculitis en estos pacientes es no menor al 60%, aunque no esté documentado.

Debido a que la ventriculitis es una consecuencia devastadora de las infecciones relacionadas a ventriculostomías, optamos por la opción práctica de usar antibióticos profilácticos. De los estudios controlados que se han ensayado la utilidad de profilaxis antimicrobiana en pacientes con ventriculostomías, los catéteres impregnados con antibióticos (minociclina y rifampicina) disminuyen significativamente la colonización bacteriana e infecciones relacionadas a catéteres<sup>3</sup>.

Se han reportado varias series de pacientes del tratamiento exitoso de ventriculitis asociado a ventriculostomías con vancomicina intraventricular a dosis de 10 a 20 mg sin toxicidad del LCR con seguimiento neurológico, electroencefalográfico y de neuroimagen de hasta 6 meses<sup>4</sup>.

Además, se ha utilizado la vancomicina intraventricular en forma profiláctica en aquellos pacientes quienes el LCR está en condiciones y en espera de colocación de la derivación permanente<sup>5</sup>.

El objetivo del presente estudio es determinar la eficacia profiláctica de la administración de vancomicina intraventricular en pacientes con derivación ventricular al exterior.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio clínico experimental, prospectivo, aleatorizado y controlado. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con las siguientes con-

sideraciones: pacientes con hidrocefalia aguda estéril a quienes se les colocó derivación ventricular al exterior y aceptación por escrito del paciente o familiar. Se excluyeron pacientes con diagnóstico meningitis o ventriculitis infecciosa, embarazo, alergia conocida a vancomicina, dermatitis o infección en el sitio de inserción del catéter, colocación de ventriculostomía dentro de los 30 días previos, infección sospechada o conocida de LCR, coagulopatía no corregida y no aceptación por parte del paciente o familiar para firmar el consentimiento informado.

Se eliminaron pacientes con cultivo positivo del líquido cefalorraquídeo recolectado al momento de la inserción de la ventriculostomía, pacientes a quienes hubo interrupción del sistema cerrado de la ventriculostomía y en aquellos con tiempo de permanencia de la ventriculostomía menor de 24 horas. Se dividieron en forma aleatorizada dos grupos por medio de alternancia de pacientes: al grupo caso se le aplicó vancomicina intraventricular a partir del momento de colocación a dosis de 10 mg una vez al día por un máximo de 10 días, además de cefalotina (1g intravenoso cada 8 hs por un máximo de 10 días). Al grupo control se le aplicó cefalotina a dosis de un g intravenoso cada 8 hs por un máximo de 10 días. La técnica de aplicación de la ventriculostomía fue la habitualmente utilizada<sup>6</sup>. En la figura 1 se ilustra el sistema de derivación.

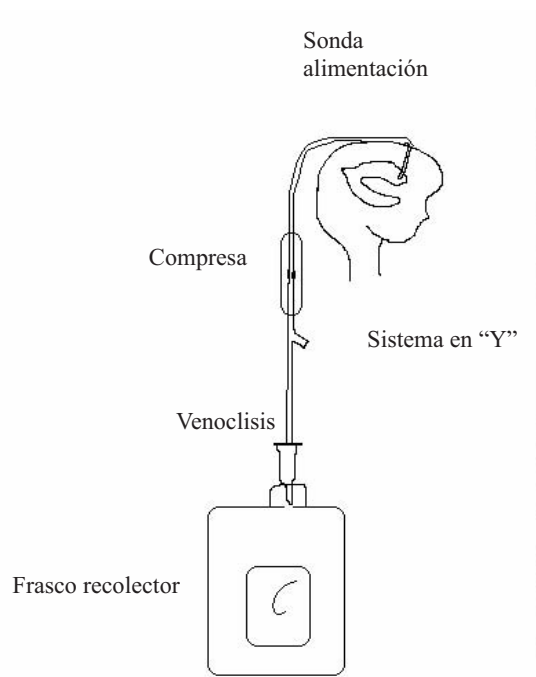


Figura 1. Sistema de derivación al exterior utilizado en el estudio.

La vancomicina se instiló a dosis de 10 mg diluido en 1 ml de solución salina al 0.9% directamente en el conector en "Y" del sistema de canalización de venoclisis y "empujándolo" con 2 ml de solución salina al 0.9% manteniendo cerrada la derivación por una hora. Se envió citoquímico y cultivo del LCR al momento de la colocación de la ventriculostomía y después diariamente.

Se definió ventriculitis cuando hubo niveles de bajos de glucosa, proteínas elevadas y pleocitosis de LCR, fiebre, uno o más cultivos positivos de LCR, tinción de gram positivo del LCR y signos clínicos de meningitis.

Se utilizó la prueba de chi cuadrada, prueba de riesgo relativo y riesgo atribuible. Se consideró de valor significativo estadístico cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Desde diciembre de 2003 a noviembre del 2004, se colocaron 54 ventriculostomías en 42 pacientes por hidrocefalia de distinta etiología. Fueron excluidos 7 pacientes por haber ingresado con proceso infeccioso activo. Se eliminaron 8 pacientes (todos del grupo control), tres de ellos por haber tenido menos de 24 horas con el sistema de derivación al exterior, un paciente se trasladó a otro nosocomio y en cuatro pacientes, hubo pérdida del sistema cerrado ya sea por desconexión de la sonda de alimentación al sistema de venoclisis o por ruptura del frasco recolector. Se incluyeron 10 pacientes con 10 ventriculostomías en el grupo caso y 17 pacientes con 17 ventriculostomías del grupo control (ver figura 2).

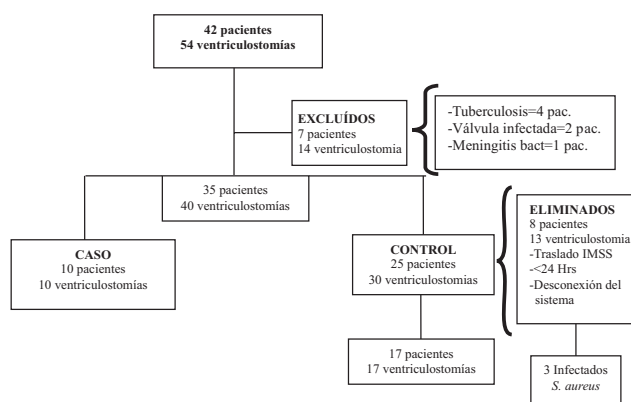


Figura 2: Algoritmo de inclusión de pacientes en estudio.

El promedio de edad fue de 55 años para el grupo caso y 56 años para el grupo control. El 47% de los pacientes del grupo caso fueron masculinos vs

60% del control. La causa más común de hidrocefalia en ambos grupos fue la hemorragia intraventricular en 8 pacientes (80%) del grupo caso y 6 pacientes del control (35%), hubo 5 pacientes con hidrocefalia secundaria a neoplasia intracraneal en el grupo control siendo el 29%. Otras causas menos comunes en ambos grupos fue hidrocefalia secundaria a hemorragia subaracnoidea (10% vs 23%), traumatismo craneoencefálico y disfunción valvular.

Los motivos del retiro de la ventriculostomía fue prueba de oclusión y retiro en el 20% del grupo caso vs 29% del grupo control y colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal en 10 y 11% respectivamente. Hubo un 40% de pacientes con operaciones neuroquirúrgicas en el grupo caso y un 35% del grupo control. El porcentaje de fallecimiento fue igual en ambos grupos con un 70%, incluso cuando el paciente tenía ventriculitis asociado (30% vs 29%). El tiempo de estancia del sistema ventricular al exterior fue de 3 a 36 días para el grupo caso (promedio 13 días) y de 3 a 65 días para el grupo control (promedio 15 días). Hubo un 60% en ambos grupos con ventriculostomías de duración igual o menor de 10 días (tabla 1).

Tabla 1. Descripción de pacientes incluidos en el estudio.

| Descripción                           | Control   | Caso      |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| # pacientes                           | 17        | 10        |
| % hombres                             | 8 (47%)   | 6 (60%)   |
| Edad promedio                         | 55        | 56        |
| Motivo de ventriculostomía            |           |           |
| -Tumor                                | 5         | 0         |
| -Hemorragia intraventricular          | 6         | 8         |
| -Hemorragia subaracnoidea             | 4         | 1         |
| -Disfunción valvular                  | 1         | 0         |
| -Trauma craneal                       | 1         | 1         |
| Motivo retiro                         |           |           |
| - Prueba oclusión/retiro              | 5 (29%)   | 2 (20%)   |
| - Válvula ventrículo-peritoneal       | 2 (11%)   | 1 (10%)   |
| Operación por neurocirugía            | 6 (35%)   | 4 (40%)   |
| Fallecimiento                         | 12 (70%)  | 7 (70%)   |
| - Asociado con ventriculitis          | 5 (29%)   | 3 (30%)   |
| Días ventriculostomía                 | 3-65 (15) | 3-36 (13) |
| Duración de ventriculostomía <10 días | 10 (58%)  | 6 (60%)   |
| Ventriculitis antes de 10 días        | 8 (47%)   | 0         |

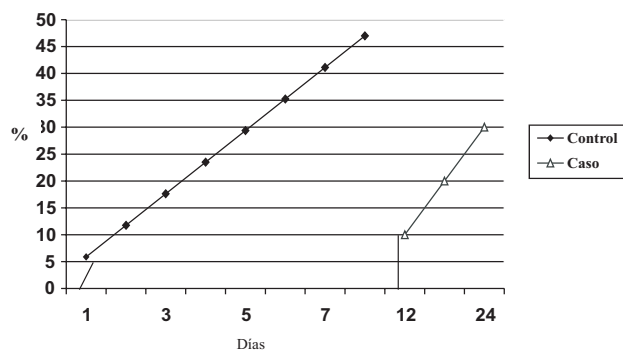
Al término de 10 días de aplicación de la vancomicina intraventricular, no hubo ventriculitis en los pacientes del grupo caso y si en 8 pacientes del grupo control (47%) ( $p < 0.001$ ). Durante el seguimiento de todos los pacientes en quienes permaneció la ventriculostomía por más de 10 días, hubo 3 pacientes con ventriculitis del grupo caso (30%) y 8 pacientes del grupo control (47%), siendo este resultado no significativo ( $p < 0.8$ ). El tiempo en el que el líquido cefalorraquídeo resultó con cultivo positivo, fue desde las primeras 48 horas para el grupo control y a partir del día 12 del grupo caso (figura 3). El riesgo relativo

de padecer ventriculitis con la vancomicina es de 1.56 y riesgo atribuible de 0.17.

En el seguimiento de los pacientes con ventriculitis, los agentes infecciosos aislados del grupo caso fueron todos gram negativos (*A. baumannii*, *M. morgagnii*, *P. aureginosa* y *E. cloacae*) todos ellos multirresistentes a los antibióticos ensayados. Contrario al grupo control, el 60% de las bacterias aisladas fueron cocos gram positivos (*S. aureus* más común con el 50%, *S. coagulasa* negativo y *E. faecalis*), el resto fueron gram negativos (*P. aureginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgagnii*, *A. baumannii*) todos ellos multirresistentes a los antibióticos ensayados (tabla 2).

**Tabla 2:** Agentes infecciosos aislados.

| Caso                   | Control                   |
|------------------------|---------------------------|
| - <i>A. baumannii</i>  | • <i>S. aureus</i>        |
| - <i>M. morgagnii</i>  | • <i>S. coagulasa</i> neg |
| - <i>P. aureginosa</i> | • <i>E. faecalis</i>      |
| - <i>E. cloacae</i>    | • <i>P. aureginosa</i>    |
|                        | • <i>K. pneumoniae</i>    |
|                        | • <i>P. mirabilis</i>     |
|                        | • <i>M. morgagnii</i>     |
|                        | • <i>A. baumannii</i>     |



**Figura 3:** Tiempo en desarrollar ventriculitis.

No hubo efectos secundarios directamente relacionados a la aplicación de la vancomicina.

## DISCUSIÓN

Las infecciones ventriculares en los pacientes con ventriculostomías son un serio problema para el control de infecciones intrahospitalarias. El tratamiento de estos pacientes requiere el manejo multidisciplinario, con un alto costo tanto para el paciente como para el hospital en función de la cantidad de días de antibióticoterapia y de estancia hospitalaria, así como aumento en la morbi-mortalidad.

Bering en 1951 fue el primero en reportar la ocurrencia de infecciones del LCR en pacientes con ventriculostomías y factores de riesgo en su desarrollo<sup>9</sup>.

En México, son pocos los reportes hospitalarios

del porcentaje de infecciones relacionadas a ventriculostomías. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se publicó recientemente un 57% de infecciones en pacientes con sistema de ventriculostomía habitual (de trayecto corto)<sup>7</sup>. Este el presente estudio, el porcentaje de ventriculitis es del 47%, siendo los agentes más comunes las bacterias cocos gram positivos en un 60% (*S. aureus* en un 50%), seguido de las bacterias bacilos gram negativos como *pseudomonas aureginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

Los pacientes con vancomicina profiláctica no desarrollaron ventriculitis a los 10 días de la aplicación, siendo este resultado estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ); sin embargo, en el seguimiento de estos pacientes se infectaron en un 30%. A pesar de la reducción de un 17% comparado al grupo control, este resultado no es significativo.

Los resultados de este estudio son de gran importancia debido a que el medicamento realmente es efectivo para prevenir infecciones ventriculares mientras se esté aplicando; sin embargo, una vez que se suspende, la curva comportamiento de las infecciones es semejante al grupo control, es decir no existe factor de protección mayor de 10 días.

Existe una relación directamente proporcional al tiempo de estancia de la ventriculostomía y la aparición de la ventriculitis. En el presente estudio clínico experimental, el tiempo que tardó en que los líquidos cefalorraquídeos resultasen con cultivos positivos fue grandemente espaciado mientras el antibiótico se aplicaba al sistema de derivación, tardándose no menos de 12 días hasta 24 días, contrario al grupo control que fue desde las 48 horas. La mayoría de los pacientes tuvieron igual o menos de 10 días con la ventriculostomía (60%); no obstante, en pacientes quienes desarrollaron ventriculitis, se les prolongó los días de hasta 36 grupo caso y 65 días del control.

La persistencia del sangrado, concentración de proteínas ( $> 200$  mg/dl), falta de recursos para adquirir el sistema valvular permanente y/o malas condiciones generales del paciente (neumonía y/o insuficiencia respiratoria) son los motivos por los que se prolongó la estancia de la ventriculostomía.

Con estos resultados, se puede afirmar que la profilaxis con vancomicina disminuye significativamente el riesgo de padecer ventriculitis mientras se esté aplicando el medicamento. Además de que esta investigación sirve para cuestionar la posibilidad del beneficio profiláctico de la vancomicina por más de 10 días.

Este estudio clínico experimental aleatorizado es

el primer estudio prospectivo en donde se demuestra el beneficio de la profilaxis de la vancomicina intraventricular en pacientes con ventriculostomías, sin efectos secundarios.

### CONCLUSIÓN

El tratamiento profiláctico de la aplicación intraventricular de la vancomicina en pacientes con derivación ventricular al exterior es efectiva y segura.

### AGRADECIMIENTOS

A los doctores Paulo Rubio, Luis Ramos, David Peña, Samuel Pérez, Eduardo Cabañas por su colaboración técnica. Al licenciado Porfirio Lira de PISA farmacéutica, por el patrocinio de la vancomicina.

### REFERENCIAS

1. Lozier AP, Sciacca R, Romagnoli M, Connolly E. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2002; 51:170-82.
2. Zingale A, Ippolito S, Pappalardo P, Chibbaro S, Amoroso R. Infections and re-infections in long-term external ventricular drainage. *J Neurosurg Sci* 1999; 43:125-33.
3. Zabramski J, Whiting D, Daroiche R, Horner T, Olson J. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg* 2003; 98:725-30.
4. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampfl A, Engelhardt K. 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.
5. Brown FM. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg* 2000; 14:7-12.
6. Myhall C, Aecher N, Lamb A, Spadora A, Baggett J. Ventriculostomy-related infections. *N Engl J Med* 1984; 310:553-9.
7. Alemán-Guzmán J, Herrera-Guerrero M, Revuelta-Gutiérrez R. Utilidad de la ventriculostomía de trayecto subcutáneo largo para disminuir la incidencia de ventriculitis nosocomial. *Arch Neurocién (Mex)* 1999; 4:117-22.