

Datos Clínicos

ADMINISTRACION DE AMIKACINA INTRATECAL EN MENINGITIS POR KLEBSIELLA BLEE; A PROPOSITO DE UN CASO

Dra. Elizabeth Dupleich Lloza

Médico Internista Hosp. "Dr. Jaime Mendoza" - Sucre

Dr. Hipólito G. Ramírez Muñoz

Neurocirujano Hosp. "Dr. Jaime Mendoza" - Sucre

Dr. Juan Carlos Calvo Pinaya

Médico Internista Hosp. "Dr. Jaime Mendoza" - Sucre

Dr. Carlos Baldivieso Jines

Médico Internista

Dra. Dora A. Cano Arenas

Med. Res. I Medicina Interna "Hosp. "Dr. Jaime Mendoza" - Sucre

Palabras Clave: Meningitis bacteriana, antibióticos intratecales, aminoglucocidos.

Key Words: Bacterium meningitis, intrathecal antibiotic, aminoglucocidos.

RESUMEN

Los antimicrobianos administrados por vía intratecal son necesarios en algunas infecciones del sistema nervioso central (SNC) para proveer, en un medio carente de mecanismos fagocíticos, concentraciones bactericidas de compuestos que tienen una baja penetración por la barrera hematoencefálica, la meningitis causada por *Klebsiella* spp, es una causa poco frecuente de meningitis bacteriana, en general asociada a servicios de salud y procedimientos neuroquirúrgicos; este reporte trata del caso de una paciente de 60 años internada en el Hosp. "Dr. Jaime Mendoza" por infarto cerebral y que en el curso de su internación desarrolla Meningitis, aislándose en el cultivo de líquido cefalorraquídeo *Klebsiella*

BLEE, inicialmente con pobre respuesta a antibioterapia dirigida por vía sistémica y deterioro del nivel de conciencia; ante la falta de respuesta se decide el uso de Amikacina intratecal en dosis y tiempo descritas en el ámbito mundial, asociada a tratamiento sistémico de acuerdo a cultivo y antibiograma, por doce días con evolución favorable clínica, hematológica y bacteriológica.

SUMMARY

Antimicrobials administered through intrathecal, those are necessary in some central nervous system's infections (CNS) to provide a medium phagocytic,

compound of bactericidal concentrations which has low penetration through the blood-brain barrier, meningitis is caused by *Klebsiella* ssp, usually associated with health and neurosurgical procedures; this report is a case of a patient 60 years old who is admitted in the Jaime Mendoza hospital stroke and in her/his admission course develop meningitis, culturing associate in the fluid cefalorraquídeo *klebsiella* BLEE, originally with a poor response through systemic antibiotic therapy and deteriorated of level conscience; nonresponse they decided using intrathecal Amikacin doses at time described worldwide, it associated with systemic treatment according culture sensitivity, in 12 days with a favorable clinical evaluation, hematological and bacteriological.

INTRODUCCION:

Los antimicrobianos administrados por vía intratecal son necesarios en algunas infecciones del sistema nervioso central (SNC) para proveer, en un medio carente de mecanismos fagocíticos, concentraciones bactericidas de compuestos que tienen una baja penetración por la barrera hematoencefálica; la administración intratecal considera la administración intralumbar o intraventricular de medicamentos y no reemplaza la terapia sistémica para controlar la infección fuera del SNC. (1)

Los compuestos intratecales más utilizados corresponden a aminoglucósidos y vancomicina debido a la existencia y emergencia de infecciones asociadas a bacilos Gram negativos o cocos Gram positivos resistentes; estos procesos incluyen meningitis o ventriculitis, en general de carácter nosocomial y asociadas a procedimientos neuroquirúrgicos y/o derivaciones ventriculares externas o internas.

Las intervenciones quirúrgicas para efectuar drenaje del LCR en pacientes con hidrocefalia hipertensiva se han expandido y las complicaciones infecciosas agregan una morbilidad o mortalidad considerable, de allí la relevancia de conocer esta forma terapéutica. (1)

La meningitis aguda bacteriana (MAB) es una enfermedad infecciosa que ocasiona inflamación de las leptomeninges, tejidos de alrededor y la médula espinal. Constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico rápido (aunque sea de sospecha) para iniciar tratamiento inmediato, se afirma que producen anualmente 1,2 millones

de casos, originando 135.000 muertes al año. (2)

ETIOPATOGENIA MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB).

La etiología de la MAB está condicionada no sólo por el lugar y la forma de adquisición de la infección, sino también por determinados factores de riesgo. Por tanto, realizaremos la siguiente distinción:

- **Infección adquirida en la comunidad:** *Streptococcus pneumoniae* (en caso de TEC u otitis supurada), *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* (en pacientes ancianos, alcohólicos o inmunodeprimidos). Hasta hace pocos años, *Haemophilus influenzae* era el tercero en frecuencia. Cabe destacar en este subgrupo la meningitis tuberculosa que en realidad se trata de una enfermedad que cursa de forma crónica subaguda.
- **Infección nosocomial:** herida quirúrgica, traumática o por derivación del sistema nervioso central (SNC): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, ***Klebsiella pneumoniae***, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*. (2)

DIAGNOSTICO.

La sospecha diagnóstica debería realizarse a partir de una completa anamnesis, que tendría que incluir el tiempo de evolución de la sintomatología, probable exposición reciente a otro paciente, antecedentes próximos de otitis, otorrea, sinusitis, rinorrea, odinofagia, historia de TEC o consumo reciente de drogas y/o antibióticos.

La evaluación inicial del paciente son sospecha de MAB debe incluir:

- Valoración del estado de conciencia: utilización de la escala Glasgow.
- Signos indicativos de irritación meníngea: Kerning, Brudzinski.
- Exploración neurológica completa: prestar especial atención a los pares craneales.
- Exploración cutánea: para descartar sepsis meningocócica, sepsis, shock, CID.
- Resto de exploración física, incluida exploración otorrinolaringológica y fondo de ojo. (2)

Los estudios Complementarios deben incluir:

- Analítica general: bioquímica, hemograma, coagulación, electrolitos.
- Hemocultivos.
- Punción lumbar (PL): debe realizarse en todos los pacientes en los que haya la mínima sospecha de MAB. No obstante, nunca deberá demorarse la instauración de tratamiento antibiótico empírico. Deberá replantearse la realización de una PL en caso de alteraciones graves de la coagulación, sospecha de hipertensión intracraneal e inestabilidad hemodinámica, ya que en estos casos debemos estabilizar previamente al paciente.
- Antes de la PL deberá realizarse una TAC cerebral, en casos de historia previa de lesión central (tumor, hemorragia, etc.), historia de convulsiones, papiledema, déficit neurológico y/o coma. En todas estas circunstancias, la sospecha de hipertensión intracraneal

obliga a la práctica previa de la TAC y a realizar posteriormente la PL con las medidas apropiadas si es pertinente; En caso de que no haya respuesta al tratamiento empírico pasadas 48 hrs, ausencia de mejoría de la fiebre en 48-72 h o empeoramiento progresivo con inestabilidad hemodinámica es conveniente plantear la realización de una nueva PL. (2)

TRATAMIENTO.

Todo paciente con sospecha de meningitis bacteriana debe recibir rápidamente (en menos de 30 min) y de forma empírica un tratamiento antibiótico dirigido a los microorganismos causales más probables. Ello no es óbice para que se obtengan 2 hemocultivos y se practique una PL si no hay causas que justifiquen la demora de ésta. El antibiótico deberá de ser elegido en función del diagnóstico etiológico de presunción más probable y ofrecer una cobertura suficiente. En este sentido, es necesario conocer la flora prevalente en cada situación clínica y el nivel de resistencia antibiótica en un área determinada. (2)

En la meningitis nosocomial, posquirúrgica o traumática, o en pacientes inmunodeprimidos graves, deben cubrirse *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella P*, y enterobacterias. (2)

PENETRACION DE ANTIBIOTICOS al LCR.

El volumen de LCR alcanza aproximadamente a 130 ml en pacientes adultos y se recambia 4 a 5 veces cada día. La penetración de los antimicrobianos administrados por vía sistémica depende fundamentalmente de su lipofilia o hidrofilia. Otros factores contribuyentes incluyen la magnitud de la inflamación

meníngea, sistemas de transporte activo hacia el LCR, la unión a proteínas plasmáticas o el efecto de los corticosteroides.

Compuestos lipofílicos como quinolonas y rifampicina penetran fácilmente al LCR, en forma independiente al grado de inflamación meníngea. En contraste, la penetración de β -lactámicos, aminoglucosidos y vancomicina depende de la existencia de una barrera hematoencefálica inflamada. (1, 3)

Los antimicrobianos no son metabolizados en el SNC y la concentración de los compuestos administrados por vía sistémica depende de su penetración y eliminación. Las concentraciones máximas no son alcanzadas al mismo tiempo que las logradas en el plasma, aunque la vida media de estos compuestos (ya sea si son aplicados vía sistémica o intraventricular) es, en general, superior a la observada en el plasma y ello permite intervalos de administración más prolongados. (1, 3)

ASPECTOS FARMACOCINETICOS y FARMACODINAMICOS.

Los principios terapéuticos de las infecciones del SNC señalan que la eficacia está relacionada con la obtención de concentraciones bactericidas apropiadas en el sitio de infección, ya que la inhibición bacteriana es insuficiente en un ambiente con mecanismos fagocíticos ausentes o a lo más, presentes en forma transitoria. Sin embargo, el efecto bactericida de un antimicrobiano no se logra de la misma forma para todos los antibióticos.

Dos grandes modelos de acción han emergido sobre el efecto bactericida y la eficacia terapéutica. Uno de ellos, propio de los β -lactámicos, relaciona

el efecto bactericida al tiempo en que la concentración del compuesto está sobre la CIM entre 2 dosis ($T > CIM$). Para un efecto apropiado y dependiendo del agente y antimicrobiano específico, deben estar sobre la CIM al menos 40 a 60% del intervalo de tiempo entre 2 dosis. (1, 4)

El otro modelo, denominado concentración dependiente, indica que el efecto bactericida está determinado por la cantidad de veces que la concentración máxima o pico del antimicrobiano sobrepasa la CIM (C pico/CIM). Este modelo es propio de los aminoglucosidos y de las fluoroquinolonas. (1, 4)

AMINOGLUCOCIDOS INTRA-TECAL.

Como se ha mencionado, el efecto bactericida de los aminoglucosidos es dependiente de la concentración del antimicrobiano y ella debe sobrepasar la CIM ~ 8 a 10 veces para asegurar un efecto bactericida adecuado. Este principio es vital para lograr la erradicación microbiológica y permitir la curación. El valor de CIM ante gentamicina para cepas susceptibles de bacilos Gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, es de $4 \leq \mu\text{g/mL}$ y para *amikacina*, de $16 \mu\text{g/mL}$. (5, 6)

En el caso de amikacina, la dosis intraventricular recomendada es de 30 mg al día o $0,3 \mu\text{g/mL}$ estimado de LCR. Estas dosis han permitido alcanzar concentraciones superiores a los $140 \mu\text{g/mL}$. En contraste, la terapia sistémica con estos compuestos no permite alcanzar concentraciones bactericidas en el LCR ($\leq 3 \mu\text{g/mL}$ para gentamicina o $\leq 6 \mu\text{g/mL}$ de amikacina). Diferentes series de casos han demostrado la eficacia terapéutica de gentamicina o amikacina intratecal para el tratamiento de

infecciones por agentes susceptibles y la seguridad y baja toxicidad de este antimicrobiano. (5, 6)

VARIACION EN LA CONCENTRACION LOCAL DE ANTIMICROBIOTICOS EN LCR.

El LCR es un ultrafiltrado del plasma, producido en los plexos coroideos y que circula en un sentido céfalo-caudal. Esta dirección determina varios aspectos que modifican la concentración local de antimicrobianos, de acuerdo a su lugar de administración:

- La concentración de un antimicrobiano en los ventrículos cerebrales es mayor cuando el compuesto se administra directamente en ellos. En contraste, su concentración es notoriamente menor cuando el compuesto se aplica por vía intralumbar. (7, 8)
- La llegada de antimicrobianos hacia caudal está limitada desde el territorio ventricular en aquellos casos donde hay obstrucciones al flujo del LCR.
- La existencia de limitaciones al flujo céfalocaudal del LCR prolonga la vida media de los compuestos administrados en el compartimiento donde fueron administrados.
- La existencia de un drenaje ventricular externo facilita la eliminación de un antimicrobiano determinado, disminuyendo su vida media. (7, 8)

TOXICIDAD.

La información sobre la toxicidad de los aminoglucósidos intraventriculares es discordante, numerosos otros estudios señalan que los aminoglucósidos administrados por vía intratecal se asocian en general a escasos

efectos adversos y que se consideran compuestos relativamente seguros. En particular no están asociados a nefrotoxicidad cuando son utilizados en forma intratecal aislada y los posibles efectos ototóxicos han sido inconstantes y sólo observados en algunos reportes. (8, 9)

FORMAS DE ADMINISTRACION.

Los antimicrobianos intratecales deben ser administrados diluidos en solución salina al 0,9% estéril y sin preservantes. El volumen habitual a utilizar es de 2 ó 5 ml y se debe remover inicialmente un volumen similar antes de colocar la dosis, para evitar aumentos de la presión intracerebral. Para asegurar la entrada del antimicrobiano, la dosis administrada puede ser seguida de un volumen equivalente de solución salina (por ejemplo 2 ml de solución con antimicrobiano seguido de 2 ml de solución salina).

Parte del volumen extraído puede ser enviado a cultivo y/o estudio citoquímico, teniendo cuidado de no enviar los primeros 2 ml de muestra que representan el espacio muerto del drenaje. Para asegurar la distribución adecuada del antimicrobiano en todo el LCR, se debe interrumpir el circuito por 1 a 3 horas aproximadamente. (10)

Los antimicrobianos intratecales han sido mayoritariamente usados hasta obtener una mejoría clínica y varios cultivos negativos de LCR, aunque la duración precisa del tratamiento no ha sido establecida. Las dosis habituales y las diluciones para los tres antimicrobianos más usados se señalan en la tabla a continuación:

CASO CLINICO.

Paciente femenina de 60 años de edad, de profesión maestra, con residencia actual en Sucre, internada en el servicio de Medicina Interna del Hospital "Dr. Jaime Mendoza" Sucre – Bolivia.

Motivo de Consulta:

- Hemiparesia Braquio-Crural izquierda.
- Disartria, Dislalia.
- Desorientación temporoespacial.

Antecedentes:

- Hipertensión Arterial tratamiento intermitente.

Enfermedad Actual:

Cuadro clínico que inicia 4 días previos a su internación, caracterizado por disartria, dislalia, que evoluciona con desorientación temporoespacial y hemiparesia fascio braquiocrural, por lo que es internada en el servicio

COMPUESTO	INDICACION POTENCIAL	DOSIS HABITUAL
Gentamicina	Infecciones por bacilos Gram negativos resistentes	2-5 mg cada 24 h; 2 mg/mL
Amikacina	Infecciones por bacilos Gram negativos resistentes	30 mg cada 24 h; 10 mg/mL
Vancomicina	Infecciones por estafilococos resistentes a cloxacilina	20 mg cada 24 h; 10 mg/mL

* Las diluciones en solución salina al 9% deben prepararse para un volumen final a instilar de 2 a 5 mL. (1)

de Medicina interna para estudio y tratamiento.

Semiología de ingreso con parámetros hemodinámicos estables, afebril, se revisa exhaustivamente sistema cardio respiratorio que se encuentra en parámetros normales.

Al examen neurológico Glasgow 13-14/15, foco motor con hemiparesia braquio crural izquierda, signos meníngeos negativos, actividad de tronco preservada.

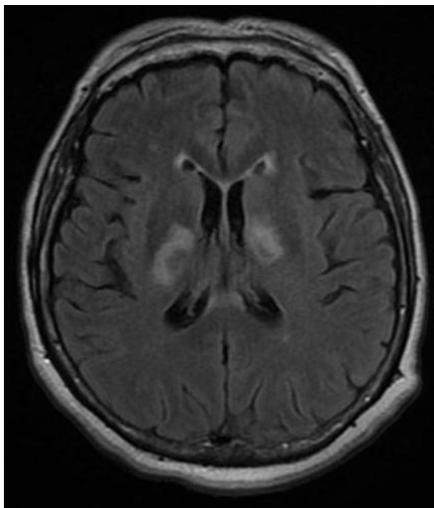
Exámenes de Laboratorio y Gabinete:

Cuadro hemático, química sanguínea en parámetros normales.

TAC cerebral simple: sin evidencia de lesiones isquémicas ni hemorrágicas.

Ex. Orina: compatible con infección no complicada.

RNM cerebral: compatible con lesiones isquémicas en globus pallidum.



Diagnóstico de Admisión:

- Accidente Vascular Cerebral Isquémico.
- Infección Urinaria no complicada.

Evolución y Tratamiento:

A las 72 hrs de internación paciente presenta deterioro del nivel de conciencia, fiebre con pico de 38,5°C, diaforesis y aparición de signos meníngeos (Kerning y Brudzinsky positivo), Glasgow 12/15, procediéndose a punción lumbar y cultivo de LCR, en el contexto de Meningitis Aguda Bacteriana (MAB), se inicia antibióticos Imipenem 500 mg. c/6 hrs. EV y Vancomicina 1gr. c/12 hrs. EV; a los cuatro (4) días se recibe reporte de cultivo de LCR con proliferación de Klebsiella spp, con sensibilidad a imipenem por lo que se mantiene antibioterapia empírica iniciada hasta los diez (10) días, mismo que se suspende por presentar rash alérgico importante; a los cinco (5) días posteriores paciente presenta nuevo episodio de deterioro de conciencia, picos febriles, aparición de signos meníngeos, Glasgow

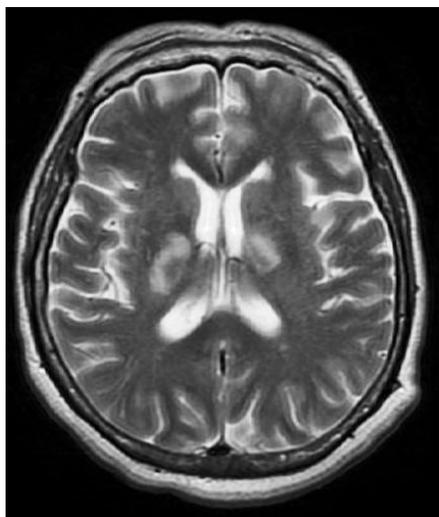
9/15, se procede a TAC cerebral sin evidencia de lesión, procediéndose a nueva punción lumbar y cultivo, estudio físico químico compatible con meningitis, se mantiene esquema antibiótico; tres (3) días posteriores se recibe cultivo de LCR que reporta Klebsiella BLEE sensible a gentamicina, amikacina e imipenem; ante recurrencia del cuadro de MAB a pesar de antibioterapia dirigida por vía parenteral es que se decide inicio de Amikacina 1 gr. c/24 Hrs. EV y Amikacina 20 mg. c/24 Hrs. intratecal a través de catéter lumbar (perifix); al quinto (5) día de iniciado el esquema paciente muestra franca mejoría neurológica con mejor movilidad y mayor fuerza en extremidades, mejor articulación verbal y remisión de la fiebre. Se mantuvo el esquema terapéutico por doce (12) días, obteniéndose cultivo de LCR intra tratamiento (en el día 4to, 8vo y 12do), mismos que son negativos, la evolución de la paciente clínica y laboratorial fue francamente favorable siendo dada de alta del servicio hospitalario.

DIAGNOSTICO FINAL:

- Meningitis Aguda Bacteriana por Klebsiella BLEE.
- Accidente Vascular Cerebral Isquémico Secuellar.

CONCLUSIONES:

- Los antimicrobianos intratecales son una alternativa terapéutica en aquellos pacientes afectados por infecciones del SNC por agentes resistentes y en los cuales existe una baja penetración de antibióticos activos a través de la barrera hematoencefálica



- Antes de ser indicados se debe analizar si el caso es susceptible de ser tratado con cefalosporinas de tercera o cuarta generación o meropenem por vía sistémica.
- Las indicaciones potenciales de antimicrobianos intraventriculares incluyen aquellos pacientes con infecciones del SNC (infección o ventriculitis) por alguna de las siguientes situaciones: bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera o cuarta generación y a meropenem o cocos Gram positivas resistentes a β -lactámicos; pacientes sin una respuesta apropiada a un tratamiento sistémico con un fármaco activo; pacientes en los que no se ha conseguido esterilizar el LCR a pesar de una terapia sistémica prolongada.
- En la mayor parte de los casos, estos antimicrobianos son: gentamicina, amikacina y vancomicina; las dosis de estos antimicrobianos deben ser apropiadas para optimizar su efecto bactericida. La vida media prolongada de ellos en el LCR permite una administración diaria.
- No hay información clara sobre la duración de este tratamiento, aunque habitualmente se efectúa hasta obtener unos 3 ó 4 cultivos consecutivos negativos de LCR. Tampoco existe claridad sobre la necesidad de una terapia sistémica asociada en ausencia de infección diseminada.

BIBLIOGRAFIA:

1. FICA C. ALBERTO, Revista Chilena de Infectología 2003; 20 (2) 89-98. "Infectología al Día: Antibióticos Intratecales en el Adulto".
2. CAPDEVILA MOREL JA, Protocolo de Enfermedades Infecciosas 2010 Cap. 2 "Meningitis Aguda Bacteriana en Adultos" pag. 19-32.
3. LUTZAR I, MCCRACKEN G H, FRIEDLAND I R. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 1998; 27: 1117-29.
4. CRAIG W A. Pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
5. WALD S L, MCLAURIN R L. Cerebrospinal fluid antibiotic levels during treatment of shunt infections. J Neurosurg 1980; 52: 41-6.
6. YOUNG R F, YOSHIMORI R N, MURRAY D L, CHOU P J. Postoperative neurosurgical infections due to *Bacillus species*. Surg Neurol 1982; 18: 271-3.
7. KAISER A B, MCGEE Z A. Aminoglycoside therapy of Gram negative bacillary meningitis. N Engl J Med 1975; 293: 1215-20.
8. WRIGHT P F, KAISER A B, BOWMAN C M, MCKEE K T JR, TRUJILLO H, MCGEE Z A. The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycoside administered into the cerebral ventricles in neonates: Implications for further evaluation of this route of therapy in meningitis. J Infect Dis 1981; 143: 141-7.
9. WIRT T C, MCGEE ZA, OLDFIELD E H, Meacham W F. Intraventricular administration of amikacin for complicated Gram-negative meningitis and ventriculitis. J Neurosurg 1979; 50: 95-9.
10. PFAUSLER B, HARING H P, KAMPFL A, WISSEL J, SCHOBBER M, SCHMUTZHARD E. Cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in patients with staphylococcal ventriculitis associated with external CSF drainage. Clin Infect Dis 1997; 25: 733-5.