

Uso compasional de tigeciclina intraventricular en pacientes con ventriculitis causada por *Enterococcus faecium*. Reporte de seis casos pediátricos

Gloria Celeste Samudio-Domínguez^{1,*}, Lidia María Ortiz-Cuquejo¹

Resumen

Introducción: La Tigeciclina es un fármaco de uso restringido en pediatría. El uso de este antibiótico por vía intraventricular es una decisión de uso compasivo en casos de bacterias altamente resistentes, y para los casos en que no exista otra alternativa.

Caso clínico: Se presenta seis casos de pacientes con diagnóstico de ventriculitis a *Enterococcus faecium* que recibieron tigeciclina intraventricular con evolución bacteriológica exitosa. Se discute las dosis utilizadas por vía endovenosa e intraventricular.

Conclusiones: el uso de este antibiótico por vía intraventricular puede ser una alternativa exitosa en casos de gérmenes altamente resistentes y cuando no exista otra alternativa terapéutica.

Palabras clave: ventriculitis, *Enterococcus faecium*, tigeciclina intraventricular

Compassional use of Intraventricular Tigecycline in ventriculitis caused by *Enterococcus faecium*. Six pediatric cases

Abstract

Introduction: Tigecycline is a drug of restricted use in pediatrics. The use of this antibiotic intraventricularly is a decision of compassionate use in cases of highly resistant bacteria, and in cases where there is no other alternative.

Clinical case: We present six cases of patients with a diagnosis of ventriculitis caused by *Enterococcus faecium*, who received intraventricular tigecycline with successful microbiological evolution. The doses used intravenously and intraventricularly are discussed.

Conclusions: the use of this antibiotic intraventricularly can be a successful alternative in cases of highly resistant germs, when there are not alternative options.

Key words: ventriculitis, *Enterococcus faecium*, tigecycline, intraventricular

Introducción

La ventriculitis es una forma grave de presentación de infección del sistema nervioso central, que a menudo requiere largos periodos de antibióticos endovenosos. Los criterios para inicio de terapia intraventricular son relacionados al fracaso terapéutico luego de haber utilizado drogas por vía endovenosa¹.

La terapia intraventricular ha sido utilizada con éxito. Entre los antibióticos utilizados por vía intraventricular se citan principalmente vancomicina y colistina²⁻⁴.

Las dosis recomendadas de tigeciclina en pediatría no están muy bien establecidas, ya que se han reportado fracasos de tratamiento con dosis de 2,5 mg/k/día, aunque se citan dosis ma-

yores de hasta 6 mg/k/día^{5,6}. Por otro lado, su penetración en sistema nervioso central no es óptima. El aumento de la dosis no asegura el éxito en el tratamiento de las infecciones del SNC^{6,7}.

Reportamos aquí el uso de tigeciclina intraventricular en seis casos de ventriculitis ocasionada por *Enterococcus faecium*, resistente a vancomicina(EVR) y a otros antibióticos.

Presentación de casos

Se presentan seis casos de ventriculitis causada por *Enterococcus faecium*, resistente a vancomicina. Todos ellos con antecedente de procedimiento neuroquirúrgico previo a la infección en más de una oportunidad, uso de antibióticos de amplio espectro y colonización rectal por EVR.

1 Departamento de Pediatría. Hospital Nacional de Itaugua Guazú. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Paraguay

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsamudio.samudio@gmail.com

Av. Bruno Guggiari #2125 casi Eliodoro González. Barrio Palomar. Lambaré – Paraguay. CP: 2420

Recibido: 27/06/2018; Aceptado: 17/01/2020

Cómo citar este artículo: G.C. Samudio-Domínguez, et al. Uso compasional de tigeciclina intraventricular en pacientes con ventriculitis causada por *Enterococcus faecium*. Reporte de seis casos pediátricos. Infectio 2020; 24(3): 169-172

Todos ellos con secuelas neurológicas importantes. No se detectó tabiques en el espacio ventricular en la Tomografía Computarizada Cerebral en ningún paciente.

El diagnóstico de ventriculitis se estableció según criterios de Lozier y cultivo positivo en todos los casos⁸.

El *Enterococcus faecium* aislado fue sensible a cloranfenicol, linezolid y quinupristin-dalfopristin y tigeciclina en diversos porcentajes. (Tabla 1) Los criterios de sensibilidad y resistencia de los gérmenes se establecieron según criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

De estas opciones terapéuticas, la única que se encuentra disponible en nuestros centros asistenciales es la tigeclina.

El primer caso detectado fue tratado al inicio con tigeciclina EV a 2,5 mg/kp/día en dos dosis y la dosis intraventricular fue de 2,5 mg/día. Este fue el único caso que presentó recaída a los ocho días de finalizado el primer ciclo de tratamiento, razón por la cual se incrementó la dosis del antibiótico a 4 mg/kp/día por vía EV y a 4 mg/día por vía intraventricular, dosis que se mantuvieron para la recaída del caso número uno y los cinco siguientes casos. Todos fueron tratados con tigeciclina por vía endovenosa a 4 mg/k/día en dos dosis y ante la persistencia del crecimiento bacteriano en líquido ventricular, a pesar de la terapia endovenosa se decidió el inicio de la terapia intraventricular previo consentimiento informado a los padres, con tigeciclina a 4 mg/día, repetidos cada 24 horas.

Tabla 1. Sensibilidad del *Enterococcus faecium*. Puntos de corte establecidos por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). N= 6

Antibiótico	Sensible		Resistente		Total cepas testadas por ATB
	n	%	n	%	
Ampicilina	6	0	6	100	6
Gentamicina de alta carga	3	50	3	50	6
Tigeciclina*	6	100	0	0	6
Ciprofloxacina	0	0	6	100	6
Estreptomicina de alta carga	1	33	2	66	3
Cloramfenicol	4	100			4
Vancomicina	0	0	6	100	6
Quinupristin-dalfopristin	2	100			2
Linezolid	3	100	0	0	3

ATB: antibióticos

*corte <0,25

Protocolo de aplicación de tigeciclina

Se reconstituyó la tigeciclina liofilizada con cloruro de sodio (0,9%), de manera a obtener una concentración de 10 mg del antibiótico por cada centímetro cúbico de la solución. De esta mezcla, se tomó 4 mgr a ser diluidos en 2,5 cc de líquido cefalorraquídeo (LCR) del mismo paciente, tomado a través del catéter de derivación ventricular externo (VDE). Una vez que la mezcla del antibiótico y LCR se realizara, se procedió a la instilación intraventricular de la misma, cerrando la VDE por espacio de una hora.

El inicio de la terapia intraventricular se decidió en base a consentimiento de los padres y cultivos persistentemente positivos para EVR en LCR a pesar de terapia EV. Las muestras de LCR se tomaron cada 48 a 72 horas para los cultivos pertinentes.

Todos ellos mejoraron y presentaron criterios citoquímicos de curación en el LCR. El tratamiento con tigeciclina intraventricular se prolongó por cinco a siete días más luego de la obtención del primer cultivo de LCR negativo. Sólo un caso presentó recaída con crecimiento del germen luego de ocho días de terminado el primer ciclo de tratamiento, por lo que se procedió a reinicio de la terapia endovenosa e intraventricular, con lo cual se logró la curación en forma rápida.

Los datos de los pacientes pueden observarse en la tabla 2.-

Luego de la terapia, no se detectó empeoramiento de los pacientes con respecto a su estado neurológico basal. No encontramos efectos o eventos neurológicos atribuibles a la terapia intraventricular tales como empeoramiento del estado de alerta, convulsiones o focalizaciones.

Discusion

La tigeciclina es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro, del grupo de las gliciliclinas. Ha sido aprobado para uso en adultos, pero su utilización en pediatría aún se encuentra restringida⁹.

Tiene pasaje deficiente a través de la barrera hematoencefálica, lo que podría dificultar la esterilización del LCR cuando se administra sólo por vía endovenosa.

Ha sido utilizada por diversos expertos, en casos de gérmenes multirresistentes, sobre todo en casos de bacteriemias^{6,7}.

Los cálculos de las dosis para vía endovenosa para pacientes pediátricos se reportan de 2,5 mg/k/día, pero existen reportes diversos acerca de la dosis correcta, yendo de 2 a 6,5 mg/k/día¹⁰.

Existen reportes de uso de tigeciclina intraventricular utilizada a diferentes dosis; así, algunos autores iniciaron con 2 mg intraventricular; pero se vieron obligados a doblar la dosis ante fracaso del tratamiento en el día 10 de terapia. Con dosis de 4 mg, se logró la cura¹¹.

Tabla 2. Características de los pacientes que recibieron tigeciclina intraventricular

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Edad	70 DDV	145DDV	9 años	6 meses	3 años	3 meses
Sexo	Femenino	Femenino	masculino	masculino	femenino	femenino
Patología de base	Mielomeningocele abierto Hidrocefalia secundaria	Mielomeningocele abierto Hidrocefalia no comunicante Sepsis a SAMR Abscesos cerebrales	Abscesos cerebrales Hidrocefalia no comunicante	Hidrocefalia secundaria a mielomeningocele abierto	Meduloblastoma Post operado	Hidrocefalia congénita con colocación de VDVP
Forma de dx. De la ventriculitis	Cultivo de LCR Alteración de citoquímico	Cultivo de LCR Alteración de citoquímico	Cultivo de LCR Alteración de citoquímico	Cultivo de LCR Alteración de citoquímico	Cultivo de LCR Alteración de citoquímico	Cultivo de LCR Alteración de citoquímico
Atb previo	1- Cefotaxima + Oxacilina 2- Ceftazidima + Vancomicina	1- Imipenen + Amikacina + Vancomicina	1- Cefotaxima + Vancomicina + Metronidazol 2- Imipenen + Vancomicina + Amikacina	Meropenem + vancomicina	Meropenem + vancomicina	Meropenem + vancomicina
Intervenciones neuroquirurgica	Corrección de mielomeningocele Tres recambios de Catéter de Derivación Externa	Corrección de mielomeningocele Cuatro recambios de catéter de Derivación externa	Cinco punciones de abscesos Una craneotomía descompresiva	Resección de tumor. Cuatro recambios de VDE	Resección de meduloblastoma cerebral	VDVP, retirada y con colocación de VDE
Medio de estudio en el que se cultivo el lcr	Frasco seco estéril. Frasco con inhibidores de antibiótico.	Frasco seco estéril. Frasco con inhibidores de antibiótico.	Frasco seco estéril.	Frasco seco estéril. Frasco con inhibidores de antibióticos.	Frasco seco estéril. Frasco con inhibidores de antibióticos.	Frasco seco estéril Frasco con inhibidores de antibióticos
Tratamiento de la ventriculitis por enterococcus	1- Tigeciclina Intraventricular 21 días + Tigeciclina endovenoso 28 días. * 2- RECAIDA: Tigeciclina Intraventricular 8 días + Rifampicina vía oral 7 días + Tigeciclina endovenoso 8 días.	Tigeciclina Intraventricular 11 días + Tigeciclina endovenosa por 14 días + Rifampicina vía oral 6 días	Tigeciclina EV 21 días + tigeciclina intraventricular por 10 días	Tigeciclina EV 21 días + colistina EV + Tigeciclina Intraventricular por 12 días	Tigeciclina EV por 21 días + Tigeciclina intraventricular 11 días	Tigeciclina + colistina EV por 18 días + Tigeciclina Intraventricular 10 días
Numero de cultivos de lcr positivos antes de inicio de la terapia intraventricular	Tres en primer episodio. Uno en la recaída	dos	tres	dos	cuatro	cuatro
Tiempo de negativización de los cultivos luego de terapia intraventricular	Dos días	Tres días	Dos días	Dos días	Dos días	Tres días

d: día

VDE: válvula de derivación externa

*caso inicial en el que se utilizó 2,5 mg intraventricular en el primer episodio., subiendo a 4 mg/día para tratamiento de la recaída.

Otros autores presentan casos de uso de este antibiótico bajo dos modalidades distintas: dosis intraventricular simple (similar a la utilizada en nuestros casos) y la infusión ventricular continua. En ambos casos la utilizan a 4 mg en una o dos dosis¹².

Independientemente de la dosis o modalidad utilizada para administrar la tigeciclina intraventricular, todos los autores mantienen la terapia EV, en conjunto con la intraventricular.

En nuestra casuística, utilizamos dosis de 4 mg/k/día EV solo por vía EV en el primer caso. Aun con esta dosis, hubo fracaso en la esterilización del LCR, por lo que se planteó el uso de tigeciclina intraventricular de forma compasiva.

A la terapia endovenosa, se agregó la terapia intraventricular a dosis de 4 mg/día, en forma concomitante en todos los casos. La duración del tratamiento fue variable, retirándose el tratamiento Intraventricular cinco días después del primer

cultivo de LCR negativo. La terapia EV se mantuvo 21 días en promedio. En el primero de los casos se presentó recaída, por lo que se tuvo que repetir el tratamiento.

Hemos observado que la esterilización del LCR de nuestros pacientes se produjo más rápido que lo reportado por Long y colaboradores, los cuales presentan de 21 a 23 días de terapia antes de obtener cultivos negativos en el LCR en casos de ventriculitis por acinetobacter. No podemos saber si la esterilización más rápida podría deberse a una mayor efectividad del antibiótico cuando se administra toda la dosis una sola vez al día o a la respuesta del germen al antibiótico. Se debe hacer un esfuerzo para medir los niveles de la droga y correlacionarlos con la esterilización del LCR. Lastimosamente, nosotros no contamos con la tecnología adecuada para poder realizarlo.

Si bien se citan efectos adversos hematológico y pancreático en la literatura¹³, no los presentaron ninguno de nuestros pacientes. Desafortunadamente no pudo realizarse la medición de la droga ni en sangre ni en LCR, lo cual habría sido fundamental para conocer la dosis óptima que permita la esterilización del LCR.

Las dosis de tigeciclina en niños debería revisarse, ya que la misma es importante para asegurar la curación¹⁴.

Estos casos se suman a otros, en los cuales de uso exitoso de tigeciclina intraventricular fue exitoso^{15,16}.

En conclusión, la tigeciclina intraventricular puede ser una opción de tratamiento exitoso en pacientes y lugares que no poseen otra alternativa terapéutica. Recomendamos que la terapia intraventricular sea acompañada de la terapia endovenosa y seguimiento estricto de los cultivos de LCR, a fin de retirar el antibiótico a la brevedad posible. La presencia de efectos adversos, debe ser monitorizada y, cuando sea factible, las dosis del antibiótico en LCR deben ser medidas a fin de establecer las dosis más adecuadas para el tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de interés. Los autores declaran no poseer conflicto de interés con entidad pública, privada u organizaciones sin fines de lucro.

Fuente financiación. La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

- Seidelman J, Lewis SS. Neurosurgical Device-Related Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Dec;32(4):861-876.
- Remeš F1, Tomáš R, Jindrák V, Vaniš V, Setlík M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. *J Neurosurg.* 2013 Dec;119(6):1596-602.
- Karaiskos I, Galani L, Baziaki F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Jun;41(6):499-508.
- Tsimogianni A, Alexandropoulos P, Chantziara V, Vassi A, Micha G, Lagiou F, et al. Intrathecal or intraventricular administration of colistin, vancomycin and amikacin for central nervous system infections in neurosurgical patients in an intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Mar;49(3):389-390.
- Hurtado Isabel C, Trujillo Mónica, Restrepo Andrea, Garcés Carlos, Tamayo Carolina, Mesa Juan G. Experiencia con el uso compasivo de tigeciclina en pacientes pediátricos infectados por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2012 Jun [citado 2019 Mayo 24]; 29(3): 317-321
- Iosifidis E1, Violaki A2, Michalopoulou E2, Volakli E2, Diamanti E3, Kolioukas D4, et al.. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017 Jun 1;6(2):123-128.
- Pankey, George A. MD; Steele, Russell W. Tigecycline: A Single Antibiotic for Polymicrobial Infections. *Pediatr Infect Dis Journal.* 2007 - Volume 26 (1): 77-78
- Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculo-tomy-related infections: a critical review of the literature. *Neuro-surgery* 2002;51:170-81.
- Stein GE, Babinchak T Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Apr;75(4):331-6.
- Zeng J, Zhang L, Gao M, Wu J, Wu H, Chen J et al. Tigecycline treatment in an infant with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *International Journal of Infectious Diseases* 61 (2017) 23-26.
- Lauretti L, D'Alessandris QG, Fantoni M, D'Inzeo T, Fernandez E, Pallini R, et al. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Neurosurg.* 2017;127(2):370-373.
- Long W, Yuan J, Liu J, Liu J, Wu M, Chen X et al. Multidrug Resistant Brain Abscess Due to *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis Cleared by Intraventricular and Intravenous Tigecycline Therapy: A Case Report and Review of Literature *Front Neurol.* 2018; 9: 518. Published online 2018 Jun 29. doi: 10.3389/fneur.2018.00518
- Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011 ;11(11):834-44.
- Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Once daily high dose tigecycline - pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Mar;15(3):257-267.
- Pratheep, Rathna, MD; Ray, Somosri, MD; Mukhopadhyay, Kanya, MD, DM; Gautam, Vikas, PhD, MD et al. First Case Report of Intraventricular Tigecycline in a Neonate With Extensively Drug-resistant *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis *The Pediatric Infectious Disease Journal.* April 25, 2019 - Volume Online First - Issue - p4.
- Deng ZW, Wang J, Qiu CF, Yang Y, Shi ZH, Zhou JL. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15139.