

Administración de colistina intraventricular para el tratamiento de la meningoencefalitis por *Stenotrophomonas maltophilia*



Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia meningoencephalitis* with intraventricular colistin

Sr. Director:

La meningoencefalitis es una infección del sistema nervioso central (SNC) que puede ocurrir en pacientes sometidos a neurocirugía, con gran trascendencia clínica ya que se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Los carbapenemes constituyen los antibióticos de primera elección para el tratamiento de este tipo de infecciones, sin embargo debido al progresivo aumento de bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN-MR) las opciones terapéuticas que existen son limitadas. Las polimixinas son los únicos compuestos que han demostrado cierta eficacia en muchos de estos casos¹.

Se describe el caso de una paciente con meningoencefalitis por *Stenotrophomonas maltophilia* multirresistente, con una expresión heterogénea del patrón de resistencia, que recibió tratamiento con colistina intravenosa e intraventricular. Se revisa la literatura sobre la administración de colistina intraventricular, así como el fenómeno de "heterorresistencia". Se trataría del primer caso clínico publicado sobre heterorresistencia a colistina en *S. maltophilia*.

Caso clínico

Mujer de 46 años que ingresa en el Servicio de Neurocirugía por un hematoma cerebral secundario a rotura de aneurisma de la arteria cerebral media izquierda. Se realiza un clipaje de aneurisma de urgencia para la evacuación del hematoma y una craniectomía frontotemporal izquierda descompresiva, dejándose un drenaje ventricular externo. Desde el día de la intervención presenta fiebre persistente, siendo diagnosticada de un posible Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica con sospecha de un foco pulmonar, posiblemente por neumonía aspirativa. Recibe tratamiento antibiótico con vancomicina 1.000 mg/12 h durante 7 días y meropenem 1.000 mg/8 h durante 14 días.

A las dos semanas de la intervención, es diagnosticada de una infección por *Enterococcus faecalis* de la

herida de la craniectomía y 7 días después se le practica una resonancia magnética nuclear cerebral cuyo resultado es compatible con meningoencefalitis, pese a que los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) son negativos. La paciente es tratada con vancomicina 1.000 mg/8 h y cefepima 2.000 mg/8 h durante 23 días. A los 45 días de la intervención se diagnostica, tras extraer nuevos cultivos de LCR, una ventriculitis por *E. faecalis* asociada a la derivación externa y es tratada con meropenem 1.000 mg/8 h durante 13 días y ampicilina 2.000 mg/24 h durante 24 días. Tras 59 días de ingreso se aísla *Candida albicans* en LCR con candidemia asociada y se añade al tratamiento fluconazol 400 mg/12 h durante 17 días.

Los cultivos posteriores de LCR y sangre para los patógenos mencionados resultan negativos, por lo que se infiere la resolución de las infecciones previas; sin embargo la paciente vuelve a presentar fiebre elevada y el día +70 se aísla, en un cultivo de las secreciones respiratorias, *P. aeruginosa* multirresistente, sensible únicamente a ceftazidima (CMI \leq 4 mg/L) y a colistina (CMI \leq 2 mg/L) (EUCAST-2012, www.eucast.org). Asimismo, el día +73 se aísla en LCR *Stenotrophomonas maltophilia*, resistente a betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, sensible solo a cotrimoxazol (CMI \leq 2/38 mg/L) y con una CMI de colistina \leq 2 mg/L. Debido a la falta de punto de corte para este último antimicrobiano frente a *S. maltophilia* se utilizó el definido por EUCAST para *Acinetobacter* spp (sensibilidad, \leq 2 mg/L). Tras tratamiento con cotrimoxazol iv 800/160 mg/12 h y con ceftazidima iv 2.000 mg/8 h, el día +75 la paciente continúa con fiebre, por lo que se plantea un tratamiento de rescate con colistina iv 2 MUI/8 h, colistina intraventricular 60.000 UI/12 h y cotrimoxazol iv 1.600/320 mg/12 h. Transcurridos 7 días con dicho tratamiento, el día +82 crece, en un cultivo de LCR, *S. maltophilia* sensible a minociclina (CMI \leq 4 mg/L, CLSI-2012) y resistente a colistina (CMI $>$ 4 mg/L)². Tras la confirmación de este valor mediante una tira de gradiente preformado de CMI, se observa que se debe al crecimiento de una subpoblación diferente de la mayoritaria. Ante esta situación se suspende colistina y se administra minociclina 200 mg/12 h por sonda nasogástrica, además de cotrimoxazol iv 1.600/320 mg/12 h. Posteriormente, ante la necesidad de dieta absoluta como consecuencia de una hemorragia digestiva, el día +94 se suspende minociclina y se pauta tigeciclina iv 50 mg/12 h. Finalmente la paciente fallece a los 95 días del ingreso por infecciones intercurrentes.

Discusión

Las polimixinas son agentes tensioactivos que se unen a la membrana externa bacteriana de los gramnegativos y alteran su permeabilidad causando la muerte celular. Existen cinco tipos aunque solo las poli-

mixinas B y E (colistina) se utilizan en la práctica clínica¹ y han sido "recuperadas" ante la creciente aparición de infecciones por BGN-MR y la falta de otros antibióticos activos en estas situaciones^{1,3}. La colistina se emplea en el tratamiento de infecciones nosocomiales incluyendo neumonías, infecciones del tracto urinario, bacteriemia, infecciones asociadas a catéteres venosos, peritonitis, infecciones de heridas quirúrgicas y meningitis por BGN-MR, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y enterobacterias¹. En el caso de nuestra paciente, este antimicrobiano fue prescrito para el tratamiento de meningoencefalitis por *S. maltophilia*.

S. maltophilia se caracteriza por una elevada resistencia intrínseca a los antibióticos debido a distintos mecanismos entre los que se encuentran la producción de betalactamasas, la impermeabilidad de la membrana externa y la expresión de bombas de expulsión activa⁴.

La meningoencefalitis por *S. maltophilia* es poco frecuente, se asocia generalmente a procedimientos neuroquirúrgicos y se ha relacionado con ciertos factores predisponentes, entre ellos la presencia de catéteres venosos centrales, ventilación mecánica, hospitalización prolongada y especialmente el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro, fundamentalmente cefalosporinas y carbapenemes⁴. En la paciente que nos ocupa, concurrían todos los factores de riesgo mencionados.

La paciente fue tratada con colistina tanto por vía intravenosa como intraventricular, en esta última forma debido a su escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica, que impide obtener concentraciones adecuadas en LCR, alcanzando solo el 5% de los niveles plasmáticos⁵. Dicha vía de administración fue autorizada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital y el Servicio de Farmacia preparó una solución de 60.000UI de colistimetato de sodio en 5mL de suero salino para su administración⁶.

Si bien las polimixinas se presentan a menudo como la única alternativa terapéutica en infecciones debidas a BGN-MR, para el caso de *S. maltophilia* su eficacia puede resultar limitada ya que la resistencia in vitro llega a ser, en algunas series, hasta del 30%⁴. En este caso, tras una semana de tratamiento con cotrimoxazol y colistina, el Servicio de Microbiología informó que el aislado, a diferencia del recuperado inicialmente, era resistente a colistina (> 4 mg/L) pero con un patrón de heterorresistencia poblacional solo observado tras la determinación de la CMI mediante difusión empleando una tira de gradiente preformado.

El fenómeno de la heterorresistencia para colistina ha sido descrito tanto en grampositivos como en gramnegativos. Esencialmente se trata de la presencia de subpoblaciones resistentes a un determinado antibiótico incluso

en cepas sensibles. La expresión heterogénea de la resistencia podría explicar, en el caso de esta paciente, las diferentes CMIs observadas para colistina en los sucesivos aislados de *S. maltophilia* recuperados, asumiendo que se trató siempre de la misma cepa, ya que esto no se confirmó a nivel molecular^{7,8}.

Cada vez son más numerosas las publicaciones en las que se demuestra la eficacia terapéutica de la colistina intraventricular para el tratamiento de infecciones por microorganismos sensibles³. Aunque la experiencia clínica sea aun limitada, consideramos que debe ser una opción a tener en cuenta ya que, en el caso de patógenos multirresistentes, suele ser una de las pocas alternativas disponibles. Para *S. maltophilia*, pese a que en el caso presentado es difícil evaluar la verdadera implicación de la posible heterorresistencia a colistina en la evolución clínica desfavorable de la paciente, quizás sería adecuado tener presente la posibilidad de que pueda ocurrir este fenómeno.

Bibliografía

1. Michalopoulos AS, Karatza DC. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:1009-17.
2. Wayne, PA. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Second informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S22. USA, 2012.
3. Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri FF, Stassi G, David T, Versaci A, Iaria M, David A. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:572-9.
4. Nyc O, Matejková J. *Stenotrophomonas maltophilia*: Significant contemporary hospital pathogen - review. *Folia Microbiol (Praha)*. 2010;5:286-94.
5. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaris N, Karatzas S, Alamanos I, Dimopoulou E, Baltopoulos G. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4907-10.
6. Gil Luján G, Clemente Bautista S, Oliveras Arenas M, Cabañas Poy M.J, Hidalgo Albert E. Dosificación de fármacos en administración cerebrospinal. *Farmacia Hospitalaria*. 2005;29:185-190.
7. Martínez-Martínez L. Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:481-4.
8. Hernán Rodríguez C, Barberis C, Nastro M, Bombicino K, Granados G, Vay C, Famiglietti A. Impact of heteroresistance to colistin in meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infection*. 2012;64:119-21.

V. Romero Díaz-Maroto, C. Pérez Martínez-Conde, M.^a I. Morosini Reilly y T. Bermejo Vicedo

Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vanessa.romero@salud.madrid.org
(Vanessa Romero Díaz-Maroto).

Recibido el 29 de enero de 2014; aceptado el 31 de marzo de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.7304