

Meningitis por Listeria: administración de gentamicina intraventricular y monitorización de concentraciones en líquido cefalorraquídeo

DÍEZ VALLEJO C, LÓPEZ NOGUERA Q, TORO BLANCH C, GRATACÓS SANTANACH L
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España)

Fecha de recepción: 02/02/2022 - Fecha de aceptación: 04/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400019>

RESUMEN

La Listeria continúa siendo una posible etiología de meningitis bacteriana en nuestro medio, siendo causa más frecuente en neonatos, ancianos o pacientes inmunodeprimidos. Debido a la gravedad y la mortalidad asociada, resulta de gran interés disponer de nuevas herramientas que permitan un manejo clínico y farmacológico más eficaz.

Presentamos un caso de meningitis por Listeria que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos. Dada la escasa penetración de la gentamicina en el sistema nervioso central y

siendo ésta uno de los tratamientos de elección en las guías clínicas de referencia, se decide la administración de gentamicina intraventricular llevando a cabo una monitorización de concentraciones de gentamicina en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Debido a la alta variabilidad farmacocinética del paciente crítico, la monitorización de concentraciones en LCR de gentamicina tras su administración intraventricular puede resultar de gran utilidad para asegurar el alcance de concentraciones de fármaco que permitan una mayor eficacia del tratamiento.

Palabras clave: **Farmacocinética, administración intraventricular, gentamicina, Listeria, meningitis.**

Listeria meningitis: administration of intraventricular gentamicin and monitoring of concentrations in cerebrospinal fluid

SUMMARY

Listeria is currently a possible etiology of bacterial meningitis in our society, being one more frequent cause in neonates, elderly or immunosuppressed patients. Due to the severity and mortality associated, it is therefore very useful to have new tools that allow a more effective

clinical and pharmacological management.

We present a case of Listeria meningitis admitted to the Intensive Care Unit. Given the low penetration of gentamicin into the central nervous system and being one of the treatments of choice in the clinical reference guidelines, the

administration of intraventricular gentamicin was decided by monitoring the concentrations of gentamicin in cerebrospinal fluid (CSF).

Due to the high pharmacokinetic variability of the critically ill patient, monitoring CSF concentrations of gentamicin after intraventricular administration can be very useful to ensure the achievement of drug concentrations that allow greater treatment efficacy.

Key words: **Pharmacokinetics, intraventricular infusions, gentamicin, Listeria, meningitis.**

INTRODUCCIÓN

En España la meningitis bacteriana está causada principalmente por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, aunque también están descritos otros microorganismos causantes como es la *Listeria spp*, siendo ésta más habitual en neonatos, ancianos o adultos inmunodeprimidos¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Hombre de 62 años (98 kg, 1,71 m), sin factores de riesgo asociados, que consulta en Urgencias por cuadro de 3 días de evolución presentando malestar general, vómitos, diarrea, disartria, incontinencia urinaria, tendencia a la somnolencia e inestabilidad de la marcha.

Se realiza una analítica que objetiva leucocitosis (14,8 K/mcl), hiponatremia (127 mmol/l) y PCR elevada (8,0 mg/dl). La gasometría es normal, antígenos de *legionella* y *neumococo* en orina son negativos y PCR-SARS-CoV2 negativa. La radiografía de tórax muestra signos de neumonía bacteriana y se inicia ceftriaxona intravenosa (IV) 2g/24h. El segundo día de ingreso, debido a la escasa mejoría clínica, se realiza una punción lumbar observándose salida de líquido turbio, que resulta positivo a las 24h por *Listeria monocytogenes* (LM), motivo por el cual, el tercer día de ingreso, se cambia el tratamiento antibiótico a ampicilina 2g/6h y gentamicina 200 mg/12h.

Debido a un empeoramiento respiratorio y disminución de consciencia en las horas siguientes, se intuba al paciente e ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con trata-

miento IV con ceftriaxona 2g/24h (por sospecha de broncoaspiración), ampicilina 2g/4h y gentamicina 240 mg/24h.

Al ingreso del paciente en UCI se decide cambio de vía de administración de gentamicina a vía intraventricular, realizándose a través del drenaje ventricular externo (DVE) colocado para monitorizar presiones intracraneales. La pauta prescrita fue de 8 mg/2ml c/24h, dosis obtenida a partir de la dilución del vial de gentamicina de 40 mg/2ml con suero fisiológico (SF). En la primera administración vía intraventricular, se administra esta preparación de gentamicina 8 mg/2ml lentamente a través del DVE seguida de 2ml de SF para purgar la alargadera y se pinza el catéter durante 2 horas. Posteriormente se obtiene una muestra (1,5 ml) de líquido cefalorraquídeo (LCR) y se analiza la concentración de gentamicina, obteniéndose un resultado inesperadamente elevado de 480,26 mcg/ml. Ante la sospecha de que el volumen de purga sea insuficiente y la muestra analizada sea una parte de la dosis administrada que ha quedado en la alargadera, a partir de la siguiente administración se añade una segunda purga de 2 ml después de mantener pinzado el catéter durante 2 horas. Esta purga se retiene durante 1 hora más y al cabo de ese tiempo se extrae la muestra de LCR, obteniendo en esta ocasión una concentración de gentamicina de 12,86 mcg/ml (valor dentro de los límites de referencia¹). El día 5 de tratamiento se realiza una nueva monitorización para confirmar que el modo de administración es adecuado y que la concentración de gentamicina en LCR se encuentra dentro del rango deseado, obteniéndose un valor de 12,74 mcg/ml.

Tras 8 días de tratamiento con gentamicina (2 IV y 6 intraventriculares) y 6 semanas con ampicilina IV, el paciente evolucionó favorablemente, sin detectarse efectos adversos asociados al tratamiento. El paciente fue dado de alta de UCI después de 31 días considerando resuelta la meningitis por LM.

DISCUSIÓN

El tratamiento antibiótico de elección en meningitis por LM es ampicilina IV 2g/4h (3-6 semanas) considerando la adición sinérgica de gentamicina IV 5-7 mg/kg/día (durante la primera semana de tratamiento)².

Debido a la hidrofilia de los aminoglucósidos, la gentamicina no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, por lo que en este caso la administración intraventricular se considera adecuada para lograr concentraciones eficaces de gentamicina en sistema nervioso central (SNC)^{3,4}. Por otra parte, el volumen de distribución en el LCR en SNC es muy variable, ya que depende del tamaño ventricular y presenta alta variabilidad en el paciente crítico. La administración intraventricular asegura la distribución en todo el compartimento de LCR^{4,5}.

El concepto farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de antibióticos concentración y/o tiempo-dependientes es

también válido para su comportamiento en el SNC. Siendo la gentamicina un antibiótico concentración-dependiente, una concentración máxima (C_{max}) en LCR 10 veces igual o superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI) se considera suficiente para asegurar su eficacia^{4,5}. El índice PK/PD utilizado en aminoglucósidos es C_{max}/CMI >8-10²⁻⁴. Por tanto, los niveles de gentamicina obtenidos nos permitirían alcanzar un índice PK/PD adecuado para microorganismos con CMI igual o inferior a 1.

La posología recomendada de gentamicina intraventricular es de 4-10 mg/24h²⁻⁴. Algunos estudios sugieren que la distribución de gentamicina en el espacio intraventricular transcurre en 2h aproximadamente, motivo por el cual el DVE debe permanecer cerrado durante este tiempo. La extracción de muestra para analizar la C_{max} se debe realizar en el momento de su apertura^{4,6}.

La administración intraventricular logra concentraciones adecuadas en SNC con pequeñas dosis de fármaco, y por ello, la toxicidad esperada es menor³⁻⁵. La toxicidad más frecuentemente descrita es pérdida de audición, convulsiones, meningitis aséptica, eosinofilia en LCR y radiculitis^{3,4}. En nuestro caso no se detectaron efectos adversos, aunque la toxicidad podría ser subestimada en un paciente sedado.

Los antibióticos intraventriculares pueden conducir a una rápida esterilización del LCR en pacientes con meningitis y ventriculitis. Debido a la variabilidad farmacocinética del paciente crítico, la monitorización de antibióticos en LCR es una herramienta de gran utilidad para conseguir concentraciones eficaces y seguras.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Codina G, Cueto M, Echevarría JE, Vicente D. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Procedimientos en Microbiología clínica. 36 Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema Nervioso Central. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011;29(2):127-134. ISBN 9788461431472.
- Mensa J, Soriano A, Marco F, López-Suñé E, et al. Guía Mensa de Terapéutica Antimicrobiana 2021. 31º Ed. Antares, 2021. ISBN 9788488825339.
- Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(1):27-36. Doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04080.
- Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies. Clin Microbiol Rev. 2020 Apr 29;33(3):e00190-19.
- Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65.
- Kaiser AB, McGee ZA. Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. N Engl J Med. 1975 Dec 11;293(24):1215-20.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.