

Tesis Doctoral

**DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN
RELACIONADA CON CATÉTER DE DRENAJE
VENTRICULAR EXTERNO**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Lucía López Amor



Universidad de Oviedo

Tesis Doctoral

**DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN
RELACIONADA CON CATÉTER DE DRENAJE
VENTRICULAR EXTERNO**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Lucía López Amor



Universidad de Oviedo



Universidad de Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Diagnóstico de la infección relacionada con catéter de drenaje ventricular externo	Inglés: Diagnosis of external ventricular drain-related infection
2.- Autor	
Nombre: Lucía López Amor	
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

Establecer el diagnóstico de IRDVE es complejo y su confirmación diagnóstica se retrasa porque se basa, entre otros datos, en el resultado del cultivo microbiológico que requiere al menos 24-48 horas. Además, el cultivo puede arrojar resultados falsos positivos por contaminación o falsos negativos por la obtención de la muestra bajo tratamiento antibiótico.

El presente trabajo se ha diseñado con el fin de estudiar el diagnóstico de la infección en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) desde una perspectiva holística. Para ello se analizó una cohorte ambispectiva de pacientes portadores de DVE en la UCI del Hospital Universitario Central de Asturias en el periodo 2017-2020. Se estudiaron sus características clínicas y el uso de los catéteres, la epidemiología de la IRDVE y sus factores de riesgo, las implicaciones del diagnóstico en cuanto a requerimiento de recursos en UCI y la utilidad diagnóstica de los valores analíticos más habituales en sangre y LCR. Además, se realizó un estudio de casos y controles anidado para estudiar la validez diagnóstica de un kit de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple diseñado para hemocultivos (*blood culture identification* o BCID de FilmArray®) aplicado en muestra directa de LCR.

Se incluyeron en el estudio de cohorte 142 pacientes, 177 DVE y 245 muestras diagnósticas, identificándose 26 casos de IRDVE. La tasa de incidencia de IRDVE fue de 12 episodios por cada 1000 días de catéter. Los microorganismos del género *Staphylococcus* causaron casi la mitad de los casos.

Se identificaron como factores de riesgo de infección el diagnóstico previo de diabetes, el antecedente de enfermedad oncológica no hematológica, el precisar más de un DVE un mismo paciente, la existencia de fístula de LCR y la colonización por gérmenes multirresistentes.

El diagnóstico de IRDVE implicó para los pacientes que ingresaban en situación de coma un aumento significativo de los días de DVE, catéter arterial, vía central, intubación orotraqueal, ventilación mecánica, sonda urinaria, sonda nasogástrica y tratamiento antibiótico.

Los parámetros diagnósticos estudiados en sangre (glucemia, leucocitos y procalcitonina) tienen poco poder diagnóstico. El descenso de la ratio de glucosa LCR/suero en LCR destacó por su elevado valor predictivo positivo, mientras que el resto de los parámetros en LCR (leucocitos, índice de celularidad de Pfausler y lactato) presentaron un valor predictivo negativo adecuado.

La tinción de Gram presentó un valor predictivo positivo excelente, aunque una sensibilidad baja. En el cultivo de LCR, tanto la sensibilidad como la especificidad superaron el 95%.

Para intentar predecir la infección con parámetros clínicos y analíticos que se pueden obtener de forma urgente, se desarrolló un modelo predictivo pero la sensibilidad obtenida en el mismo fue baja. El valor predictivo mejoraba notablemente al incorporar el resultado del cultivo, pero la inclusión de esta variable retrasa el diagnóstico.

En el estudio casos-controles se comparó el resultado del análisis de LCR mediante el panel BCID de FilmArray® con el resultado del cultivo como *gold standard*. La sensibilidad de la PCR fue del 73,5%, y mejoraba hasta el 79,4% con un análisis visual de las curvas de *melting*. Su especificidad se mantuvo por encima del 95%. La incorporación del panel de PCR rápida puede anticipar el resultado del cultivo y aportar información útil en el diagnóstico y manejo precoz de la IRDVE.

En base a todo lo anterior, de la presente Tesis podemos concluir que el diagnóstico de la IRDVE no debe basarse en un único parámetro clínico, analítico o microbiológico y debe establecerse como el análisis de un conjunto de datos. Los parámetros citoquímicos en LCR tienen una alta fiabilidad para descartar el diagnóstico de IRDVE pero no para confirmar su diagnóstico. El cultivo tiene un papel fundamental e insustituible en el algoritmo diagnóstico, pudiendo complementarse con el uso de técnicas moleculares que pueden adelantar la información necesaria para decidir el inicio de tratamiento antibiótico de forma precoz.

RESUMEN (en Inglés)

The external ventricular drain (EVD) is a cerebrospinal fluid (CSF) evacuation device, being one of its more frequent complications its infection (EVDRI), also called ventriculitis.

Diagnosis of this entity remains complex and the confirmation diagnosis is delayed because is based, among others, on the microbiological culture that requires at least 24-48 hours to get results. Also, it can yield false-positive results due to contamination/colonization of EVD, or false-negative results due sampling under antibiotic treatment.

This work was designed to study the EVDRI diagnosis in an intensive care unit (ICU) from a holistic perspective. For that purpose, an ambispective cohort of patients carrying EVD in the Central University Hospital of Asturias ICU during the period 2017-2020 was studied. Their clinical features, the EVD usage, EVDRI epidemiology and its risk factors, the possible implications of the infection diagnosis (resource requirements in ICU) and the diagnosis utility

of the most frequent analytical parameters in blood and CSF were studied. In addition, a nested case-control study was performed to investigate the diagnostic accuracy of a multiplex polymerase chain reaction (PCR) panel (*blood culture identification* o BCID, FilmArray®) designed to blood culture identification performed in a CSF sample.

In the cohort study 142 patients, 177 EVD and 245 samples were included and 26 cases of EVDRI were diagnosed. The incidence rate was 12 episodes per 1000 EVD-days. Almost half the cases were caused by *Staphylococcus* spp.

Diabetes, non-hematologic oncologic disease, needing more than one EVD per patient, CSF leak or colonization by multidrug resistant microorganisms were identified as risk factors of EVDRI.

For the patients who were admitted in coma, EVDRI diagnosis involved a significant increase of EVD, arterial catheter, central venous catheter, intubation, mechanical ventilation, urinary catheter, nasogastric tube and antibiotic days.

Concerning to classic diagnostic test accuracy, the studied blood parameters (glycaemia, leukocytes and procalcitonin) displayed low diagnostic usefulness. Decreased glucose CSF/serum ratio showed an elevated positive predictive value (92,3%), while the remaining CSF parameters (leukocytes, Pfausler cell index and lactate) revealed negative predictive values over 90%.

Gram stain was positive in more than two thirds of the EVDRI cases, with a positive predictive value of 100% but a low sensitivity was achieved (72%). The CSF culture yielded a sensitivity and specificity higher than 95%.

An infection predictive model was developed aimed to predict EVDRI by using clinical and analytical parameters which can be obtained immediately, but the sensitive achieved was low. The predictive value improved when the culture result was added to the model, but using this parameter diagnosis is delayed.

In the case-control study the result of CSF analysis using BCID panel was compared with culture result as gold standard. Sensitivity of multiplex PCR was of 73.5%, and improved to 79.4% when a visual analysis of melting curves was performed. Its specificity was over than 95%. The BCID real-time PCR panel may anticipate the culture result and provide useful information in the EVDRI diagnosis an early management.

On the basis of all the above, in the present thesis we can conclude that EVDRI diagnosis should be not based on a single clinical, analytical or microbiological parameter, and must be established based on the analysis of multiple data. Cytochemical parameters are reliable to exclude EVDRI diagnosis but not to confirm it. The microbiological culture has a fundamental and indispensable role in the EVDRI diagnosis algorithm, and can be complemented by molecular techniques that can provide prompt information to decide to initiate early antibiotic treatment.

Agradecimientos

*A mis Directores, por su inestimable atención y dedicación.
A todos los compañeros del HUCA por su toda su ayuda y colaboración.*

*A mi familia y amigos por perdonarme el tiempo robado.
En especial a mis padres, por enseñarme el camino.
A ti, por llevarme de la mano.
Al irlandés, por mecer cada palabra con su ronquido.
Al círculo redondo por regar mis ideas buscando cerezos.*

Índice

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	La infección relacionada con la asistencia sanitaria	1
1.2	El drenaje ventricular externo	3
1.3	Infección relacionada con drenaje ventricular externo	4
1.3.1	Definición	4
1.3.2	Epidemiología de la infección relacionada con drenaje ventricular externo	4
1.3.3	Patogenia	5
1.3.4	Etiología	6
1.3.5	Factores de riesgo y prevención de la IRDVE	7
1.3.6	Manifestaciones clínicas	8
1.3.7	Tratamiento	8
1.3.8	Pronóstico y consecuencias	10
1.4	Diagnóstico de la infección relacionada con drenaje ventricular externo	10
1.4.1	El problema de los criterios diagnósticos	10
1.4.2	Marcadores en LCR	12
1.4.3	Marcadores sistémicos	15
1.4.4	Pruebas de imagen	16
1.4.5	Estudios microbiológicos	17
2	OBJETIVOS	23
3	METODOLOGÍA	25
3.1	Diseño del estudio	25
3.2	Participantes	26
3.2.1	Estudio de cohorte	26
3.2.2	Estudio casos controles anidado	28
3.3	Procedimientos de laboratorio	28
3.4	Recogida de información y variables	31
3.5	Tamaño de la muestra	33
3.6	Análisis estadístico	33
3.6.1	Análisis descriptivo	34
3.6.2	Estadística analítica	34

3.7	Limitaciones metodológicas.....	36
3.8	Ética	37
4	RESULTADOS	39
4.1	Participantes.....	39
4.2	Objetivo 1: Describir las características clínicas, variables de ingreso y manejo de los pacientes portadores de DVE en la UCI del Hospital universitario Central de Asturias en el periodo 2017-2020.....	40
4.3	Objetivo 2: Describir la epidemiología, tasa de incidencia y etiología de la IRDVE y valorar los factores de riesgo asociados.....	42
4.4	Objetivo 3: Valorar el efecto de la IRDVE sobre la necesidad de recursos en UCI, días de estancia en UCI y hospitalaria y mortalidad.	49
4.5	Objetivo 4: Evaluar la utilidad diagnóstica del análisis clínico, así como de los parámetros citoquímicos y microbiológicos en sangre y LCR de los pacientes con IRDVE..	52
4.6	Objetivo 5: Evaluar la validez diagnóstica del test de PCR múltiple BCID de FilmArray® utilizado en muestra de LCR comparado con el cultivo microbiológico y aplicado al diagnóstico de IRDVE.....	61
4.6.1	Aplicación de panel BCID de FilmArray® en el diagnóstico de IRDVE	64
5	DISCUSIÓN.....	65
5.1	Objetivo 1: Describir las características clínicas, variables de ingreso y manejo de los pacientes portadores de DVE en la UCI del Hospital Universitario Central de Asturias en el periodo 2017-2020.....	65
5.1.1	Características clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte	65
5.1.2	Variables de ingreso en UCI	67
5.1.3	Variables dependientes de DVE	70
5.1.4	Características clínicas en la toma de muestras de LCR.....	72
5.2	Objetivo 2: Describir la epidemiología, tasa de incidencia y etiología de la IRDVE y valorar los factores de riesgo asociados.	72
5.2.1	Epidemiología, tasa de incidencia y etiología de la IRDVE	72
5.2.2	Factores de riesgo de infección relacionados con el paciente	74
5.2.3	Factores de riesgo de infección relacionados con el ingreso	76
5.2.4	Factores de riesgo de infección relacionados con el catéter	79
5.2.5	Factores de riesgo relacionados con el momento de tomar la muestra.....	83

5.3	Objetivo 3: Valorar el efecto de la IRDVE sobre la necesidad de recursos en UCI, días de estancia en UCI y hospitalaria y mortalidad.	83
5.3.1	Necesidad de recursos en UCI en los pacientes con IRDVE.....	83
5.3.2	Efecto de la IRDVE sobre la estancia en UCI, hospitalaria y mortalidad	85
5.4	Objetivo 4: Evaluar la utilidad diagnóstica del análisis clínico, así como de los parámetros citoquímicos y microbiológicos en sangre y LCR de los pacientes con IRDVE..	86
5.4.1	Parámetros clínicos e influencia del tratamiento antibiótico	86
5.4.2	Resultados citoquímicos de LCR, sangre y estudios microbiológicos	89
5.4.3	Valor diagnóstico de los parámetros en sangre	90
5.4.4	Valor diagnóstico del análisis citoquímico de LCR	92
5.4.5	Valor diagnóstico de los estudios microbiológicos.....	99
5.4.6	Modelos predictivos	101
5.5	Objetivo 5: Evaluar la validez diagnóstica del test de PCR múltiple BCID de FilmArray® utilizado en muestra de LCR comparado con el cultivo microbiológico y aplicado al diagnóstico de IRDVE.....	103
6	CONCLUSIONES	107
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109
Anexo I	121

Índice de tablas

Tabla 1 <i>Resumen de los criterios diagnósticos de IRDVE según CDC e IDSA</i>	11
Tabla 2 <i>Dianas de los paneles de Meningitis/Encefalitis y Hemocultivos (BCID) de FilmArray®</i>	21
Tabla 3 <i>Variables de estudio y su descripción</i>	32
Tabla 4 <i>Características clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte</i>	40
Tabla 5 <i>Descripción de las variables de ingreso en UCI</i>	41
Tabla 6 <i>Descripción de las variables dependientes de cada DVE</i>	41
Tabla 7 <i>Características clínicas de los pacientes en el momento de la toma de muestra</i>	42
Tabla 8 <i>Resultados de cultivo de LCR según el diagnóstico clínico establecido</i>	43
Tabla 9 <i>Análisis de factores de riesgo relacionados con el paciente</i>	44
Tabla 10 <i>Análisis de factores de riesgo relacionados con el ingreso en UCI</i>	45
Tabla 11 <i>Factores de riesgo de IRDVE relacionados con el catéter</i>	47
Tabla 12 <i>Factores de riesgo relacionados con el momento de tomar la muestra</i>	49
Tabla 13 <i>Efecto de la IRDVE en la necesidad de recursos durante el ingreso en UCI</i>	50
Tabla 14 <i>Efecto de la IRDVE sobre la estancia en UCI, hospitalaria y mortalidad</i>	51
Tabla 15 <i>Parámetros clínicos en el momento de la toma de muestra de LCR</i>	53
Tabla 16 <i>Resultados de los análisis citoquímicos y microbiológicos en las muestras de LCR y analítica de sangre en el momento de tomar la muestra</i>	54
Tabla 17 <i>Estudio de validez de las pruebas diagnósticas de laboratorio en LCR y sangre</i>	55
Tabla 18 <i>Valoración diagnóstica de los métodos microbiológicos convencionales</i> .	59
Tabla 19 <i>Resultados de la evaluación de FilmArray BCID en el diagnóstico de infección nosocomial del SNC en pacientes de la cohorte prospectiva</i>	61
Tabla 20 <i>Resultados de la evaluación de FilmArray BCID en el diagnóstico de infección nosocomial del SNC en pacientes fuera de UCI o no incluidos en la cohorte de estudio de IRDVE</i>	62
Tabla 21 <i>Resultados de cultivo frente a FilmArray (punto de corte convencional)</i>	63
Tabla 22 <i>Resultados de cultivo frente a FilmArray (punto de corte 0,075)</i>	63

Índice de figuras

Figura 1 <i>Drenaje ventricular externo</i>	3
Figura 2 <i>Empiema intraventricular. Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear</i>	16
Figura 3 <i>Diseño del estudio con una cohorte ambispectiva y un grupo de casos y controles anidado</i>	26
Figura 4 <i>Niveles de participación en el estudio de cohorte</i>	27
Figura 5 <i>Procedimiento de procesamiento de muestras con el panel BCID de FilmArray®</i>	29
Figura 6 <i>Etapas del análisis automatizado de la muestra en el panel BCID</i>	29
Figura 7 <i>Curvas de fusión registradas en el análisis de una muestra con el panel BCID</i>	30
Figura 8 <i>Interface para la introducción de datos diseñada para el estudio</i>	31
Figura 9 <i>Diagrama de flujo de inclusión en el estudio de cohorte</i>	39
Figura 10 <i>Muestras incluidas en el estudio caso-control anidado</i>	39
Figura 11 <i>Estimación de probabilidad de infección asociada a DVE según los días de catéter acumulados en cada ingreso en UCI (siempre el mismo DVE o la suma de varios)</i>	46
Figura 12 <i>Estimación de probabilidad de infección asociada a DVE según los días de cada catéter</i>	48
Figura 13 <i>Curva de Kaplan-Meier que compara proporciones de ingreso en UCI en pacientes con IRDVE o sin IRDVE</i>	51
Figura 14 <i>Curva de Kaplan-Meier que compara proporciones de ingreso hospitalario en pacientes con IRDVE o sin IRDVE</i>	52
Figura 15 <i>Evolución de la cifra de leucocitos en LCR en muestras de pacientes no infectados durante el ingreso en UCI</i>	56
Figura 16 <i>Evolución del índice de celularidad en muestras de pacientes no infectados durante el ingreso en UCI</i>	57
Figura 17 <i>Evolución de la ratio de glucosa LCR/suero en muestras de pacientes no infectados durante el ingreso en UCI</i>	57
Figura 18 <i>Evolución del nivel de proteínas en LCR en muestras de pacientes no infectados durante el ingreso en UCI</i>	58
Figura 19 <i>Curvas AUC ROC del mejor modelo con y sin cultivo microbiológico</i>	60

Lista de acrónimos

- ADNr: Ácido desoxirribonucleico ribosómico
- AIC: Criterio de información de Aikake
- APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*
- ARNm: Ácido ribonucleico mensajero
- ASA: *American Society of Anesthesiologists*
- AUC ROC: *Area under the curve of the receiver operating characteristic*
- BCID: *Blood culture identification*
- BGN: Bacilo gram negativo
- CD14: *Cluster of differentiation 14*
- CD64: *Cluster of differentiation 64*
- CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*
- CGP: Coco gram positivo
- COVID-19: *Coronavirus disease 2019*
- DVE: Drenaje ventricular externo
- ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*
- ENVIN-HELICS: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva-*Hospitals in Europe link for infection control through surveillance*
- EPINE: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España
- GCS: Glasgow coma scale
- HMGB-1: *High movility group box 1 protein*
- HSA: Hemorragia subaracnoidea
- IC 95%: Intervalo de confianza del 95%
- IDSA: *Infectious Diseases Society of America*
- IRAS: Infección relacionada con la asistencia sanitaria
- IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- OR: *Odds ratio*
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- SNC: Sistema nervioso central
- STARD: *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*
- sTREM-1: Forma soluble del receptor de células mieloides
- STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*

TCE: Traumatismo craneoencefálico

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La infección relacionada con la asistencia sanitaria

La infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS), previamente conocida como infección nosocomial, es aquella afección localizada o sistémica que resulta de una reacción adversa producida por la presencia de uno o varios agentes infecciosos o sus toxinas. No debe existir evidencia de que la infección estaba presente o en incubación en el momento de admisión en el centro de cuidados agudos¹. Se establece como criterio temporal que la infección aparezca al tercer día de ingreso o después, considerando el día de ingreso como día uno². En esta definición se incluyen un amplio espectro de infecciones: respiratorias, urinarias, postquirúrgicas, bacteriemias, gastrointestinales..., siendo una importante causa de morbimortalidad relacionada con la asistencia sanitaria³. Se estima que en Europa se diagnostican unos 2,6 millones de casos anuales, que causan la muerte de más de noventa mil personas y que conllevan la pérdida de más de 1,3 millones de días de vida cada año ajustados por discapacidad⁴. En España, según los datos publicados por el EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España), en el año 2021 el 7,8% de los pacientes ingresados en hospitales presentaron una infección nosocomial⁵.

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) la prevalencia es más elevada que en otras unidades de hospitalización, aunque los datos varían según los criterios diagnósticos utilizados y el tipo de infección incluida. En el último informe anual publicado por el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) correspondiente al año 2017 se informa en UCI una prevalencia del 8,3% de IRAS, incluyendo únicamente tres tipos: neumonía, bacteriemia e infección del tracto urinario⁶. En otras fuentes relacionadas con el ECDC, incluyendo seis tipos de infección (neumonía, urinaria, post-quirúrgica, gastrointestinal por *Clostridioides difficile*, sepsis neonatal y bacteriemia primaria) se calcula que la infección nosocomial en UCI afecta al 19,2% de los pacientes⁷. En línea con estos datos, en el corte del EPINE del año 2019 presentaban algún tipo de infección relacionada con la asistencia sanitaria el

20,5% de los ingresados en UCI. Esta prevalencia asciende a 28,1% en el año 2021, probablemente influenciado por la repercusión de la pandemia de COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*)⁵.

En la mayoría de UCI españolas se realiza seguimiento de las IRAS asociadas a mayor morbimortalidad o con factores de riesgo conocidos mediante el registro ENVIN-HELICS (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva-*Hospitals in Europe link for infection control through surveillance*)⁸. Se registran datos sobre la neumonía relacionada con ventilación mecánica, infección urinaria relacionada con sonda uretral, bacteriemias primarias, bacteriemias relacionadas con catéter vascular y bacteriemias secundarias. Según los datos del año 2021, el 10,2% de los pacientes ingresados en UCI presentaron al menos una infección nosocomial de estos tipos y más del 50% de los antibióticos pautados en UCI se indicaron por ese motivo. En general, las infecciones nosocomiales están frecuentemente causadas por microorganismos multirresistentes lo que dificulta su tratamiento y lleva implícito un mayor consumo de antibióticos y de mayor espectro⁶. Además, las infecciones por estos gérmenes se han vinculado a una mayor necesidad de reingreso hospitalario, prolongación de la estancia hospitalaria y aumento de los costes económicos asociados a cuidados sanitarios⁹.

Una amplia proporción de las IRAS en todo el ámbito hospitalario está vinculada al uso de dispositivos. En datos de 2021, el 60,8% de las infecciones urinarias se asocian al uso de catéteres urinarios, el 42,3% de las neumonías se asocian a intubación y el 72,9% de las bacteriemias primarias se asocian al uso de un catéter vascular¹⁰. La indicación de técnicas invasivas conlleva riesgo de infección nosocomial, siendo además episodios prevenibles⁶. Existen otro tipo de infecciones adquiridas en el medio hospitalario y vinculadas a dispositivos de uso menos extendido que no se contemplan de forma específica en los registros más habituales. Esto ocurre con el drenaje ventricular externo (DVE), que solo se indica en un número limitado de pacientes (1,5% de los ingresados en UCI), pero la infección relacionada con su utilización supone una complicación grave⁸.

1.2 El drenaje ventricular externo

El DVE es un catéter temporal que se implanta habitualmente en la asta frontal de los ventrículos laterales cerebrales con el objetivo de evacuar líquido cefalorraquídeo (LCR). Es una técnica neuroquirúrgica y habitualmente se utiliza para el tratamiento de la hidrocefalia o para la monitorización y control de la presión intracraneal¹¹. Esto puede ser necesario en el contexto de diversas patologías como la hemorragia intracraneal, traumatismo craneoencefálico (TCE), tumor cerebral o infección del sistema nervioso central (SNC)¹²⁻¹⁴. Su uso se ha generalizado a partir de los años 60, cuando N. Lundberg demostró su utilidad en el manejo del paciente neuroquirúrgico¹³.

Habitualmente, el catéter tiene un trayecto tunelizado entre la entrada cutánea y la craneal que disminuye la incidencia de infección. Se conecta externamente a una cámara de drenaje mediante un sistema colector que permite la toma de muestras y administrar tratamientos. La cámara de drenaje se posiciona a una altura determinada respecto al conducto auditivo externo para regular la presión de salida del LCR¹². El esquema se muestra en la Figura 1.

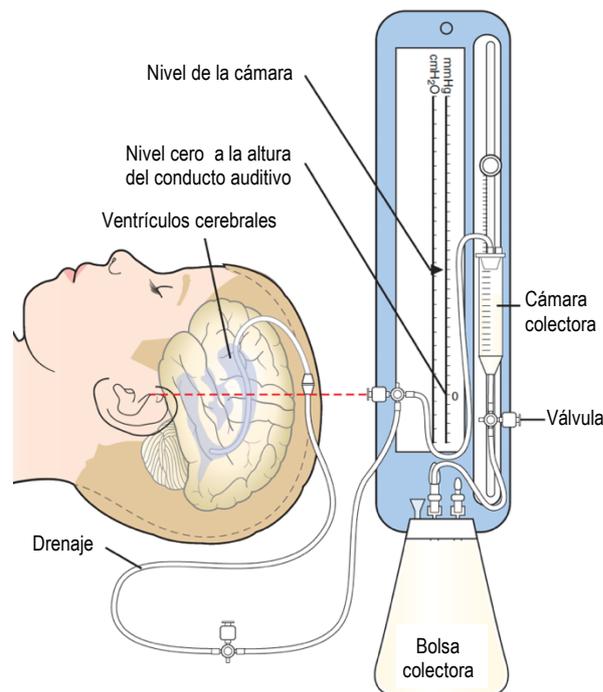


Figura 1 Drenaje ventricular externo. Tomado de Bhimraj et al.¹²

El DVE constituye una comunicación de un espacio estéril (intracraneal) con el exterior, por lo que una de las complicaciones más importantes es la

infección asociada al dispositivo. Existen otras complicaciones relacionadas como la malposición del catéter y la hemorragia secundaria a la colocación¹⁵.

1.3 Infección relacionada con drenaje ventricular externo

1.3.1 Definición

La infección relacionada con drenaje ventricular externo (IRDVE) se conoce habitualmente como ventriculitis, que consiste en la inflamación del epéndimo que recubre los ventrículos cerebrales¹⁶. Aunque es habitual que los términos se utilicen indistintamente, algunos autores han propuesto utilizar IRDVE para aquellos casos donde existen alteraciones progresivas del LCR y pocos síntomas clínicos y reservar el diagnóstico de ventriculitis para alteraciones claramente significativas del LCR acompañado de síntomas clínicos evidentes¹⁷. No toda reacción inflamatoria en los pacientes neurocríticos que requieren DVE es causada por una infección, ya que es habitual que ocurra secundariamente a la patología de base o a la manipulación quirúrgica¹⁸. Esta situación se conoce en algunas fuentes como meningitis aséptica y puede simular una ventriculitis. Se produce debido a una reacción inflamatoria ocasionada por los productos de metabolismo de la sangre que contamina el LCR en determinadas patologías o tras neurocirugía¹⁹.

1.3.2 Epidemiología de la infección relacionada con drenaje ventricular externo

La tasa de incidencia y la prevalencia de IRDVE presentan gran variabilidad dependiendo de la fuente consultada. La principal dificultad para comparar los datos es la falta de una definición estandarizada y universalmente aceptada¹⁵. Por este motivo, la comparación de estos datos debe realizarse con mucha cautela. Lewis *et al.* aplican 16 definiciones distintas recogidas en la literatura sobre una muestra de 18 cultivos positivos y la prevalencia del diagnóstico de ventriculitis oscila entre el 22 y el 94% dependiendo del criterio utilizado²⁰.

En un metaanálisis que incluye 35 estudios se estima que la tasa de incidencia de infección relacionada con DVE es de 11,4 casos por 1000 días de catéter²¹. Analizados por separado los estudios previos al año 2000 y los

posteriores, la tasa estimada disminuye de 18,3 a 10,5 por 1000 días de catéter. Los autores atribuyen este cambio en la tendencia a las mejoras en el control de infecciones y en las estrategias de prevención de las mismas.

La prevalencia de ventriculitis varía del 2 al 20%, con una media estimada de 8%²¹⁻²³.

1.3.3 Patogenia

Se han descrito cuatro mecanismos fundamentales en el inicio de la infección relacionada con el DVE^{11,12,24,25}:

- Vía retrógrada desde la piel o parte distal del dispositivo de forma intra o extraluminal, considerado el mecanismo más frecuente. En un estudio prospectivo se evidenció que el 60% de las infecciones eran causadas por microorganismos previamente identificados en la piel del punto de entrada del catéter²⁶.
- Colonización del catéter en el momento de la cirugía.
- Solución de continuidad en la piel o herida quirúrgica.
- Infección metastásica en pacientes con bacteriemia. Poco frecuente.

Una vez existe contaminación del DVE, la formación de *biofilm* o biopelícula microbiana tiene un papel relevante en la patogenia de la enfermedad ya que se ha encontrado hasta en un 75% de los catéteres²⁷. Su presencia favorece que las bacterias evadan la respuesta del huésped y disminuye la eficacia del tratamiento antimicrobiano²⁸. Una vez el microorganismo se ha adherido a la superficie del catéter comienza a proliferar, lo que actúa como señal inicial para desarrollar *biofilm*. Se producen gran cantidad de moléculas, como el polisacárido de adhesión intercelular que confiere en los *Staphylococcus* más resistencia a la fagocitosis y a los péptidos antibacterianos, y progresivamente se produce una maduración del *biofilm* de tal forma que las bacterias incluidas se mantienen en un estado fisiológico y metabólico particular. La existencia de *biofilm* permite la replicación bacteriana a la vez que se producen moléculas que inhiben la respuesta inmune del huésped. Aunque su presencia induce el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, lo hace con menos intensidad de lo que lo hacen las bacterias libres o en estado planctónico. Una vez se produce la disgregación bacteriana es cuando aumenta la respuesta inflamatoria e

inmunológica y el paciente comienza a presentar síntomas. La respuesta inmunológica se produce fundamentalmente en las células gliales como la microglía (en especial si hay afectación parenquimatosa cerebral) y los astrocitos, los neutrófilos y los macrófagos. La liberación de mediadores inflamatorios en la respuesta inmune es necesaria para el control de la infección pero condiciona daño neuronal²⁸. También hay que tener en cuenta que en el SNC la concentración de leucocitos y componentes del complemento es más baja, por lo que los mecanismos de defensa frente a la infección son menos eficaces^{11,24}.

1.3.4 Etiología

De acuerdo a la patogenia, los agentes causales más frecuentes de las IRDVE son los gérmenes habituales de la piel. La distribución de los diferentes microorganismos es variable en las series publicadas, ya que está influenciado por múltiples factores entre los que constan diferencias en el uso de antibióticos y la utilización de DVE impregnados en antibiótico^{21,29}.

Se estima que los cocos gram positivos (CGP) causan más de la mitad de las IRDVE (60%), aunque algunas fuentes sugieren que pueden originar hasta el 80% de los casos^{30,31}. Los más frecuentes son *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos (32%) seguidos de *Staphylococcus aureus* (13%) y *Enterococcus* spp. (7%)³⁰. El aislamiento de *S. epidermidis* u otros estafilococos coagulasa negativos debe ser tomado con cautela ya que puede tratarse de una contaminación o una colonización del catéter y resultar en un tratamiento innecesario³¹.

Los bacilos gram negativos (BGN) han aumentado su prevalencia, de hecho en algunas series recientes son responsables de hasta el 32% de los casos de IRDVE³⁰. Aunque difiere según los registros, *Acinetobacter* spp. (9%), *Enterobacter* spp. (5%), *Klebsiella* spp. (5%) y *Pseudomonas* spp. (4%) son los más frecuentes³⁰. Este auge de los BGN se atribuye a que la profilaxis antibiótica habitualmente se orienta hacia los CGP y también a la estancia hospitalaria prolongada de los pacientes que favorece la colonización/infección por este tipo de microorganismos²³.

Hasta un 8% de las infecciones son polimicrobianas³⁰. Las infecciones fúngicas son raras (1%), con riesgo aumentado en pacientes inmunodeprimidos

o bajo tratamiento antimicrobiano de amplio espectro²⁹. El hongo más frecuente implicado en IRDVE es la levadura del género *Candida*^{23,30}.

En los años 2012 y 2013 se realizó un estudio observacional sobre la IRDVE en la UCI del Hospital Universitario Central de Asturias, donde se identificaron 23 casos. Los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus epidermidis* (34,8%) y *Acinetobacter baumannii* (21,7%, en ese momento había una situación de endemia en la unidad), seguidos de *Enterobacter cloacae* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,7%), cultivo polimicrobiano (8,7%), *Serratia marcescens* (4,3%), *Escherichia coli* (4,3%) y *Staphylococcus aureus* (4,3%). No se identificaron infecciones fúngicas.³²

1.3.5 Factores de riesgo y prevención de la IRDVE

Se ha estudiado la existencia de múltiples factores de riesgo, aunque los datos son discordantes dependiendo de la serie³³. Uno de los factores más reconocidos es la duración del catéter ventricular, aunque no hay datos concluyentes sobre la magnitud ni el tipo de asociación^{15,22,29}. Algunos autores describen que el riesgo de infección aumenta a partir del quinto día y a partir de entonces se mantiene constante, en otras series el riesgo aumenta hasta el día 10 y a partir de entonces disminuye significativamente²⁵. Además, hay datos que sugieren que son factores de riesgo de ventriculitis la presencia de sangre intraventricular, el número de manipulaciones del DVE, la existencia de una fístula de LCR pericatéter y la existencia de infecciones concomitantes^{13,17,34-37}.

Se ha estudiado si existen otros factores de riesgo dependientes del paciente tales como género, edad, escalas de gravedad o diagnóstico al ingreso pero en la mayoría de los casos no se demuestra su relación³⁷⁻³⁹.

Como factor protector, el uso de DVE impregnados en antibiótico parece haber demostrado su utilidad y actualmente se recomienda su uso^{15,40}. También están disponibles catéteres impregnados en plata, que han demostrado disminuir el riesgo de infección²². No hay evidencia concluyente para establecer una recomendación entre los dos tipos de catéter^{15,22}. Otra medida que puede ser útil para evitar la infección es la administración de profilaxis antibiótica en la cirugía de colocación del DVE. Actualmente está recomendada, pero no tiene utilidad mantenerla de forma prolongada tras el acto quirúrgico^{14,15}. También ha

demostrado ser eficaz la implantación de un protocolo de inserción y manejo de DVE en la práctica clínica habitual^{14,22}.

1.3.6 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es variable y habitualmente inespecífica. En pacientes portadores de DVE es habitual que la patología de base interfiera en la valoración neurológica para orientar el diagnóstico¹². Además, es habitual que los pacientes neurocríticos reciban tratamientos depresores del SNC (sedación, analgesia opiácea, neurolépticos...) que pueden enmascarar cambios clínicos sugestivos de infección¹¹. Existen otros factores a tener en cuenta, por ejemplo, es conocido que las infecciones por estafilococos coagulasa negativos provocan menos reacción inflamatoria que otros agentes y por tanto pueden ser poco sintomáticas^{12,29}.

La fiebre y el deterioro del nivel de consciencia son los hallazgos clínicos más frecuentes, aunque no son específicos¹¹. En un metaanálisis se evidencia que el 72% de las ventriculitis cursan con fiebre, pero un 29% de los pacientes en los que se descarta infección también la presentan³⁰. En ocasiones, la fiebre es el único síntoma y especialmente en pacientes graves puede ser atribuible a otras causas, entre las que se incluye la reacción inflamatoria por la patología de base^{12,14,18}. Algo similar ocurre con el deterioro del nivel de consciencia, que se describe en el 38% de los pacientes con infección relacionada con DVE pero también en el 41% de los casos en los que se descarta³⁰. Otros síntomas como cefalea, náuseas o cambios en el estado mental pueden ser sugestivos de infección del SNC¹⁴. Los signos clásicos de irritación meníngea están presentes en menos del 50% de los casos¹¹.

1.3.7 Tratamiento

Se basa fundamentalmente en tratamiento antibiótico y en la recomendación de retirar el catéter infectado¹⁴.

Ante la sospecha de IRDVE debe iniciarse tratamiento antibiótico inmediatamente ya que se trata de una infección grave y con potenciales complicaciones²². El antibiótico elegido debe tener una penetración adecuada en el SNC, alcanzar concentraciones adecuadas en el LCR y tener efecto

bactericida¹⁴. La entrada del antibiótico intravenoso en el SNC ocurre a través de la barrera hematoencefálica y depende de numerosos factores, lo que implica variabilidad o incertidumbre en los niveles de antibiótico alcanzados en el foco de la infección en función del individuo y sus características²². Entre otras circunstancias, existe variabilidad en cuanto al volumen de LCR contenido en los ventrículos y la velocidad de drenaje del LCR²². Además, hay que recordar que la IRDVE en ocasiones cursa con formación de *biofilm* lo que dificulta la penetración del antimicrobiano en la célula bacteriana y por tanto condiciona su tratamiento¹⁴. En la guía de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) se propone iniciar tratamiento empírico con vancomicina y un betalactámico con actividad antipseudomónica (habitualmente ceftazidima, cefepima o meropenem), eligiendo esta último en base a la ecología bacteriana de cada centro hospitalario¹⁴. Como es habitual en cualquier infección, el tratamiento empírico debe ajustarse también teniendo en cuenta los episodios previos de infección o colonizaciones que pueda presentar el paciente¹⁴. Una vez se obtienen resultados microbiológicos, se debe ajustar el tratamiento atendiendo a los principios de desescalado habitual y teniendo en cuenta las particularidades del SNC²².

En los pacientes donde no se retira el DVE, éste puede ser utilizado para el tratamiento antibiótico intratecal. No todos los fármacos son adecuados para esta vía de administración y se deben consultar las recomendaciones al respecto. Está permitido el uso de vancomicina, daptomicina, aminoglucósidos, colistina, entre otros. Se recomienda en casos donde el paciente no responde adecuadamente al tratamiento intravenoso y en el tratamiento de algunas bacterias multirresistentes (como las enterobacterias productoras de carbapenemasas)^{14,15,22}. Esta vía de administración ofrece como ventaja la administración directa (evitando la barrera hematoencefálica), lo que permite alcanzar altas concentraciones de antibiótico y evitar la toxicidad sistémica del tratamiento¹⁴.

Respecto a la duración del tratamiento, depende del agente causal y de la expresividad clínica. En general, se recomienda una duración de 10 a 14 días y en caso de IRDVE por BGN se debe prolongar hasta 21 días¹⁴.

1.3.8 Pronóstico y consecuencias

La ventriculitis es una infección grave, con importantes consecuencias para el paciente. En una cohorte de pacientes con hemorragia intracraneal, se evidenció que hasta un 83% de los pacientes complicados con una infección del SNC presentaban una evolución clínica adversa (*Glasgow Outcome Score* 1-4: discapacidad moderada, severa, estado vegetativo o fallecimiento) frente al 29% en caso de los no infectados⁴¹. En una amplia muestra de pacientes con hemorragia cerebral no traumática y portadores de DVE en hospitales de Estados Unidos se evidencia que los pacientes complicados con IRDVE presentan una estancia media más larga y conllevan unos costes sanitarios asociados que casi duplican los de los pacientes sin ventriculitis (31 días frente a 16 días y 91170 dólares frente a 47927 dólares)⁴². También identifican más complicaciones infecciosas de otro foco y una mortalidad significativamente más alta en los pacientes con infección del SNC (41,2% versus 36,5%)⁴².

1.4 Diagnóstico de la infección relacionada con drenaje ventricular externo

1.4.1 El problema de los criterios diagnósticos

Existe gran variabilidad en los criterios diagnósticos propuestos en la literatura. Lewis *et al.* identifican 16 definiciones distintas de infección relacionada con DVE en artículos publicados entre 1984 y 2014, considerando que más de la mitad (56%) son subjetivas²⁰. El criterio que se utiliza con más frecuencia es la presencia de signos y síntomas clínicos, seguido del contaje de leucocitos en LCR y la glucorraquia. El cultivo de LCR es criterio diagnóstico indispensable tan solo en el 50% de los casos. Otros criterios diagnósticos contemplados en algunas definiciones son el crecimiento bacteriano en un determinado medio de cultivo, el tiempo desde la colocación del DVE, la proteinorraquia. También se contempla en algunos casos la aplicación de criterios de exclusión.

El CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) es un organismo de referencia mundial en el establecimiento de criterios diagnósticos en el ámbito de las enfermedades infecciosas. En el caso de la IRDVE, consideran dos opciones para su diagnóstico: identificación microbiológica positiva en LCR

(cultivo u otro test con finalidad diagnóstica) o que el paciente presente signos y síntomas clínicos de ventriculitis asociado a alteraciones bioquímicas, tinción de Gram con gérmenes, hemocultivos positivos o título de anticuerpos diagnósticos para un patógeno⁴³. Se han reconocido varias limitaciones en esta definición. En primer lugar, puede considerarse como IRDVE la contaminación del cultivo de LCR. Por otra parte, algunas alteraciones inflamatorias en el LCR pueden ser debidas a la patología de base y finalmente, basar el diagnóstico en el resultado del cultivo puede provocar que se retrase durante días^{20,44}.

La guía de práctica clínica para ventriculitis y meningitis nosocomial de la IDSA propone una clasificación actualmente aceptada que contempla¹⁴:

- Contaminación: un cultivo de LCR positivo o Gram con gérmenes con bioquímica normal y ausencia de signos clínicos de infección.
- Colonización: múltiples cultivos de LCR positivos o Gram con gérmenes con bioquímica normal y ausencia de signos clínicos de infección.
- Infección: Uno o varios cultivos de LCR positivos con alteraciones bioquímicas (pleocitosis y/o hipoglucorraquia) con signos clínicos sugestivos de infección.

En la Tabla 1 se muestra la comparación de ambos criterios.

Tabla 1 Resumen de los criterios diagnósticos de IRDVE según CDC e IDSA^{14,43}

		Cultivo o Gram	Bioquímica	Signos clínicos
IDSA	Contaminación	+	-	-
	Colonización	+ (> 1 vez)	-	-
	Infección	+	+	+
CDC	Infección	+	+/-	+/-
	Infección	Gram ^a	+ ^a	+

^a Al menos uno, también son válidos hemocultivos positivos o títulos de anticuerpos diagnósticos
IRDVE: Infección relacionada con catéter de drenaje ventricular externo. CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*. IDSA: *Infectious Diseases Society of America*.

Aunque incluye aspectos necesarios, esta definición no clarifica otro de los retos diagnósticos: interpretar aquellos casos con cultivo negativo y alteraciones bioquímicas o clínica compatibles con infección²³. Este aspecto sí está incluido en la definición de CDC pero no ha sido validada para diagnóstico

clínico²³. Tampoco se incluyen puntos de corte unificados para la interpretación del análisis citoquímico.

No se han definido criterios diagnósticos que contemplen todos los escenarios clínicos y que permitan catalogar la situación de cada paciente de forma objetiva e inequívoca. Establecer el diagnóstico en ocasiones no es sencillo, y no existe una variable aislada que por sí misma sea concluyente. Actualmente, el diagnóstico se basa en la valoración e interpretación de un conjunto de datos clínicos y analíticos^{23,30}. Es especialmente complejo si tenemos en cuenta que el error diagnóstico conlleva tratamientos innecesarios y riesgos para el paciente. Una infección de SNC no tratada puede causar daño neurológico y un aumento de la mortalidad, pero al mismo tiempo el uso de tratamiento antibiótico no indicado también conlleva perjuicios como el aumento de resistencias, infecciones secundarias, alteración del microbioma y otros efectos adversos¹⁸.

1.4.2 Marcadores en LCR

Las alteraciones observadas en LCR son difíciles de valorar porque en ocasiones pueden ser poco expresivas o estar causadas por la patología de base del paciente¹⁴. La existencia de ventriculitis inflamatoria, habitualmente causada por intervencionismo o hemorragias y cuyas manifestaciones pueden ser superponibles a la ventriculitis infecciosa, resta utilidad a estos parámetros^{15,23}. Por tanto, la existencia de alteraciones en la citoquímica de LCR no es un indicador fiable de infección, al igual que la normalidad no la descarta¹⁴. Esto implica que los criterios utilizados habitualmente en la meningitis comunitaria no son aplicables a la infección nosocomial del SNC.

Uno de los factores que hay que tener en cuenta a la hora de valorar los marcadores en LCR es que existen diferencias debido al lugar de toma de la muestra. Por ejemplo, se ha descrito que los niveles de leucocitos en LCR pueden ser más elevados a nivel lumbar que en muestras tomadas directamente del sistema ventricular²³. Además, si existe hidrocefalia obstructiva no hay comunicación entre el sistema ventricular y el LCR espinal por lo que la muestra a nivel lumbar puede no ser representativa¹¹. También hay que tener en cuenta que si existe compartimentación a nivel ventricular si el paciente es portador de

DVE bilateral los resultados obtenidos a través de cada catéter pueden ser distintos²².

Tanto la concentración de glucosa en LCR como el ratio entre la concentración de glucosa en LCR y el valor en suero se incluyen entre los criterios diagnósticos en más de la mitad de las definiciones propuestas²⁰. No se ha establecido un punto de corte unificado para valoración de muestras obtenidas directamente de los ventrículos cerebrales y es habitual encontrar términos poco concretos como “hipoglucorraquia” o “disminución del cociente” sin especificar el nivel de referencia⁴⁵. Existen datos contradictorios respecto a su utilidad, ya que algunos estudios muestran que la concentración de glucosa en LCR de pacientes con ventriculitis es más baja que en pacientes sin infección pero sin embargo en otros trabajos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas³⁰.

También se ha estudiado la proteinorraquia como marcador de infección. En la ventriculitis se encuentra elevación de la concentración de proteínas pero no es un marcador específico²². Como ocurre con la glucorraquia, es posible encontrar estudios que confirman y descartan su utilidad³⁰.

Otro de los parámetros de uso extendido es el conteo de leucocitos. No es un dato concluyente ya que se encuentra elevado en gran número de pacientes con patología neuroquirúrgica debido a la inflamación secundaria a la patología de base y a la presencia de sangre en el LCR²². Por otro lado, puede estar ausente hasta en el 20% de los pacientes con infección²³. Se ha propuesto que puede ser más útil valorar la tendencia del recuento, ya que el aumento progresivo es sugestivo de infección²³. También se ha trabajado en el uso de correcciones utilizando los valores en sangre pero su papel no está claro²². Este es el caso del índice de celularidad de Pfausler, de uso extendido en la práctica habitual y que propone utilizar el cociente entre la ratio leucocitos/eritrocitos calculado en LCR y sangre⁴⁶.

La guía práctica clínica de la IDSA reconoce que un nivel elevado de lactato en LCR puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y aséptica e incluso según algunas fuentes es mejor indicador de infección bacteriana que los marcadores clásicos (glucorraquia, proteinorraquia y recuento de leucocitos)¹⁴. Hay que tener en cuenta que se eleva en otras situaciones clínicas como infarto cerebral, crisis, hipoxia cerebral, hemorragia

subaracnoidea (HSA) y TCE^{14,23}. Incluso el nivel de sedación farmacológica puede influir en la medición de lactato al disminuir el metabolismo cerebral¹⁴. Por tanto, debe ser interpretado con cautela dependiendo del contexto clínico.

También se ha propuesto la utilidad de la procalcitonina en LCR, y aunque por sí misma no ha mostrado una buena capacidad diagnóstica, su combinación con la medición de lactato puede ser de utilidad^{14,47}.

Se ha estudiado también la aplicación en LCR de otros marcadores de infección bacteriana validados para su medición en muestra sanguínea, como es el caso de la presepsina. Se trata de una proteína resultado de la fragmentación de la fracción soluble de la glicoproteína *cluster of differentiation 14* (CD14), expresada por los macrófagos y monocitos durante la reacción inflamatoria a agentes infecciosos bacterianos. Se reconoce que la detección de presepsina es más específica y sensible para el diagnóstico de sepsis que otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, procalcitonina o citoquina interleucina 6. En muestras de niños portadores de DVE, se identificaron en LCR valores más elevados en pacientes con ventriculitis bacteriana respecto a las muestras de pacientes con diagnóstico de meningitis aséptica⁴⁸. Por otra parte, aunque la ventriculitis fúngica se presenta con poca frecuencia, la detección de β -D-glucano y galactomanano en LCR son útiles para su diagnóstico¹⁴.

El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas facilita que cada día existan más estudios que tratan de encontrar un marcador diagnóstico que mejore las características de los parámetros clásicos, aunque por el momento ninguno de ellos ha demostrado solventar por completo los retos diagnósticos planteados. Hay que tener en cuenta que además de su capacidad diagnóstica debe ser accesible en las UCI y permitir disponer de los resultados en un corto periodo de tiempo. En el estudio de la infección del SNC se han aplicado técnicas de metagenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica con resultados prometedores pero que aun no han sido llevados a la práctica clínica⁴⁹. También se han realizado estudios orientados al diagnóstico concreto de la IRDVE, como es el caso de las interleucinas 1 β , 6 y 8; factor de crecimiento transformante β y factor de necrosis tumoral α . Aunque hay datos alentadores, por el momento son necesarios más estudios antes de establecer una recomendación para su uso generalizado³⁰. También ha mostrado resultados prometedores la medición de niveles de la forma soluble del receptor de células mieloides (sTREM-1),

contribuyendo a diferenciar la colonización y la infección⁵⁰. En otro estudio se han identificado niveles más altos de expresión del *cluster of differentiation 64* (CD64) en neutrófilos de LCR de niños portadores de DVE con ventriculitis bacteriana⁵¹. Aunque la muestra es pequeña, muestra mejor capacidad diagnóstica que otros marcadores habituales tanto en LCR como en sangre. Lo mismo ocurre con la proteína de alta movilidad HMGB-1 (*High movility group box 1 protein*), aunque también se eleva en situaciones que conllevan inflamación como TCE, epilepsia, infarto cerebral, HSA... por lo que su aplicación clínica todavía es desconocida⁵².

1.4.3 Marcadores sistémicos

La IRDVE se presenta en un espacio compartimentado, por lo que es posible que no se active la respuesta inflamatoria sistémica y que las manifestaciones analíticas a este nivel sean escasas⁵⁰. Además, los pacientes neurocríticos por lo general están expuestos a múltiples complicaciones infecciosas (asociadas a técnicas invasivas) y los parámetros analíticos habituales en el estudio de un cuadro infeccioso no son específicos del foco. Por estos motivos los marcadores sistémicos son poco concluyentes en el diagnóstico de la IRDVE. Aunque se han descrito mayor grado de leucocitosis y elevación de proteína C reactiva en pacientes con ventriculitis respecto a pacientes sin ventriculitis, son medidas con baja especificidad^{22,30}. Además se trata de marcadores que también se encuentran elevados en reacciones inflamatorias, hecho que ocurre con frecuencia en el paciente crítico²³.

La procalcitonina es un marcador más específico de infección bacteriana pero también es difícil de interpretar en el caso de IRDVE dado que puede elevarse por una infección concomitante a otro nivel²³. Se ha descrito que es frecuente el diagnóstico de IRDVE con valores de procalcitonina sérica normales, lo que se podría justificar por la compartimentación del espacio ventricular y también porque dado el nivel de vigilancia que tienen estos pacientes es posible que se diagnostique la ventriculitis de forma precoz (antes de que tenga repercusión sistémica y el marcador se eleve)⁵³.

También en el momento actual se está estudiando la utilidad potencial de otros marcadores como el análisis del perfil de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) en sangre, la lipidómica o la medición de la proteína S100b y neurofilamentos³⁰.

1.4.4 Pruebas de imagen

La realización de pruebas de imagen cerebral forma parte de los estudios de rutina en el diagnóstico y control de los pacientes neuroquirúrgicos. En el caso de la IRDVE, tienen utilidad tanto en el diagnóstico de la infección como en la valoración de las posibles complicaciones relacionadas e incluso en el seguimiento de la respuesta terapéutica^{14,54}.

El estudio de imagen que se utiliza con más frecuencia en la práctica clínica es la tomografía axial computerizada. Para aplicarla en el estudio de la IRDVE se requiere la infusión de contraste intravenoso, que mostrará realce del epéndimo ventricular.

Aunque menos accesible para el paciente neurocrítico, la resonancia magnética es más sensible que la tomografía en el diagnóstico de IRDVE¹⁴.

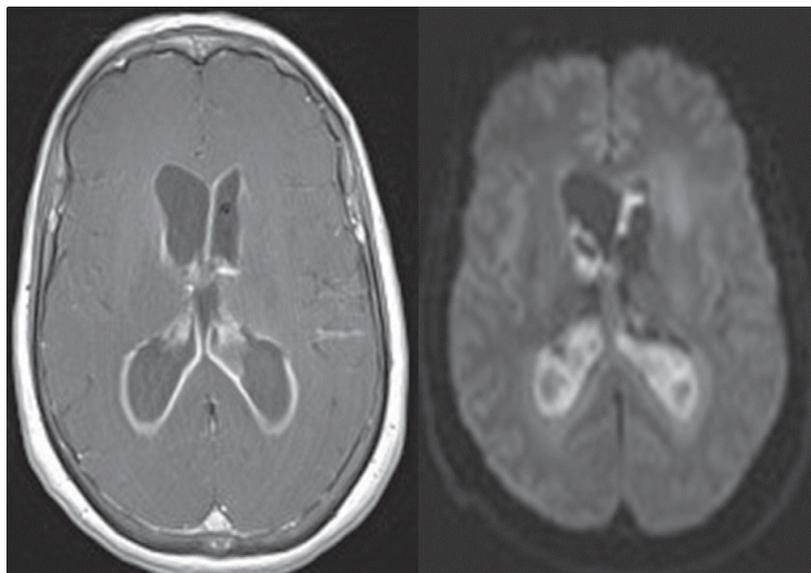


Figura 2 Empiema intraventricular. Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear. Izquierda, secuencia T1 con contraste que muestra realce ependimario en las astas occipitales de los ventrículos laterales. Derecha, áreas de restricción de la difusión en ambas astas occipitales de los ventrículos laterales sugestivos de material purulento. Tomado de Bhimraj et al.¹²

La ecografía craneal tiene utilidad en la valoración de la ventriculitis, pero solo en niños. El hallazgo más frecuente es encontrar el epéndimo ecogénico e irregular, con restos filamentosos intraventriculares y dilatación ventricular. También se pueden identificar adherencias en un 10% de los pacientes, cuya identificación es útil para planificar la colocación de drenajes de LCR⁵⁴.

En general, las pruebas de imagen son poco específicas, con falsos negativos y falsos positivos frecuentes por la manipulación previa del SNC en la neurocirugía²³. Además, no permiten un diagnóstico etiológico que es de gran importancia para la planificación del tratamiento antibiótico. En el ámbito del paciente crítico, la realización de pruebas de imagen tiene implicaciones porque requiere el traslado del paciente a otras áreas del hospital con los riesgos que conlleva. Es especialmente complejo en el caso de la resonancia magnética por la duración de la técnica y la limitación de materiales que se pueden usar en el soporte del paciente (bombas de infusión, respiradores, etc...).

1.4.5 Estudios microbiológicos

Dadas las limitaciones de otras técnicas diagnósticas, habitualmente se otorga un papel crucial en el diagnóstico de la IRDVE a la demostración de la presencia de microorganismos en el LCR.

1.4.5.1 Tinción de Gram

La utilidad diagnóstica de la tinción de Gram depende de numerosos factores: la cantidad de microorganismos presentes en la muestra, el tipo de germen y el uso previo de antibióticos¹⁴. Se trata de una técnica con una sensibilidad baja (incluso menor del 60% según algunas fuentes), pero si resulta positiva es altamente sugestiva de IRDVE^{22,23,55}.

1.4.5.2 Cultivo

El cultivo de LCR es tradicionalmente la técnica diagnóstica más determinante en el diagnóstico de la IRDVE, aunque no es concluyente si se considera de forma aislada¹⁴. Como se ha comentado previamente, la IRDVE es una infección grave que requiere tratamiento antibiótico inmediato y la obtención de resultados de un cultivo microbiológico requiere tiempo que permita el crecimiento bacteriano, con una media estimada de 3 días²². El periodo de incubación puede ser prolongado (en ocasiones hasta más de 10 días) antes de considerarlo negativo ya que este tipo de infección puede ser causada por microorganismos de crecimiento lento como *Cutibacterium acnes* u hongos levaduriformes^{14,22}. Estos plazos de tiempo tienen implicaciones en la decisión de iniciar o retirar precozmente el tratamiento antibiótico empírico y por tanto

afectan directamente a las políticas de uso de antibióticos. Además, la información que aporta es de gran importancia ya que sumado a su papel en el diagnóstico de la infección e identificación del agente causal, permite disponer de un antibiograma para ajuste del tratamiento antibiótico. La comparación de datos de resultados de cultivo de LCR entre distintos estudios puede ser compleja debido a que pueden existir diferencias en el procesamiento y técnicas de cultivo de las muestras de LCR en función del laboratorio²³.

A pesar de que el cultivo es la técnica de referencia para el diagnóstico de infección, hay que ser cautos con su interpretación. A menudo existen resultados de cultivo positivos por contaminación o colonización del catéter en pacientes que no tienen una IRDVE²². Por lo tanto, los resultados positivos se deben de interpretar con cautela si no se asocian con semiología clínica y hallazgos bioquímicos compatibles. Por otro lado hay que tener en cuenta la baja sensibilidad de este método, algunos estudios sugieren que el diagnóstico basado únicamente en cultivo puede derivar en hasta un 20% de falsos negativos³⁰, situación especialmente frecuente cuando la muestra se obtiene tras iniciar el tratamiento antibiótico. En estos casos, el uso de técnicas moleculares puede resultar útil¹⁴.

1.4.5.3 Técnicas moleculares

Dadas las limitaciones diagnósticas con los test microbiológicos clásicos, se ha sugerido que son necesarias nuevas herramientas que permitan mejorar la identificación del agente etiológico en la infección relacionada con DVE¹⁸. En los últimos años se ha estudiado el uso de distintas técnicas basadas en métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR para el diagnóstico de la infección del SNC con resultados prometedores, aunque son necesarios más estudios para esclarecer su papel en el diagnóstico de ventriculitis^{11,23}. Su aplicación en el diagnóstico de la meningitis comunitaria dispone de mayor evidencia, habiendo demostrado que la implementación de paneles de PCR múltiple puede disminuir la estancia media hospitalaria, los costes sanitarios y el tiempo hasta desescalado del tratamiento antibiótico empírico⁵⁶.

Además de las PCR convencionales que amplifican dianas concretas de especies específicas, se ha estudiado el uso de la PCR del ácido

desoxirribonucleico ribosómico (ADNr) 16S en el diagnóstico de las infecciones del SNC. Esta técnica se considera una PCR bacteriana universal ya que se basa en la amplificación y posterior secuenciación de este gen que está presente en todas las bacterias pero que presenta muchos polimorfismos en función de la especie⁵⁷. A pesar de su uso extendido en muchos laboratorios de microbiología clínica, el diseño diferente de la PCR rDNA 16S en cada centro hace difícil comparar resultados y unificar los criterios diagnósticos basados en esta técnica. Existen diversos estudios que comparan los resultados de la PCR rDNA 16S con los obtenidos mediante cultivo convencional, con resultados dispares. Banks *et al.* encontraron que todos los casos de cultivo positivo fueron correctamente detectados por la PCR, pero en más de la mitad de los cultivos negativos la PCR fue positiva⁵⁸. A la hora de valorar los resultados, hay que tener en cuenta que el material genético bacteriano puede persistir durante un tiempo prolongado aunque la infección no esté activa, lo cual puede conllevar falsos positivos de la PCR. Además, al igual que en otros métodos moleculares, también existen falsos positivos por contaminación de la muestra. No obstante, se considera que en casos seleccionados (pacientes sin diagnóstico previo de infección y bajo tratamiento antibiótico por otro motivo) la PCR rDNA 16S puede tener mejor rendimiento diagnóstico que la técnica de referencia. Existe la posibilidad de realizar la PCR 16S en tiempo real, lo que permite obtener resultados preliminares (positivo/negativo) en 4 horas, aunque se ha evidenciado que su sensibilidad puede ser inferior⁵⁹. Otras limitaciones de esta técnica consisten en que no es útil en la identificación bacteriana cuando se trata de infecciones polimicrobianas y que no informa sobre el patrón de resistencias del microorganismo⁵⁹.

También se han evaluado distintas PCR múltiples que incluyen los agentes causales más frecuentes para infecciones del SNC⁶⁰. Una de sus principales ventajas radica en la posibilidad de identificar varios gérmenes de forma simultánea, pero hay que tener en cuenta que solo se van a identificar los microorganismos incluidos en el panel lo que repercute negativamente en su sensibilidad. Además de los paneles de PCR diseñados de forma particular en los laboratorios de cada centro, se han desarrollado kits comerciales de PCR múltiple para el diagnóstico molecular de distintas infecciones. Esto permite reproducir los análisis y comparar resultados entre centros, además de disminuir

los tiempos de preparación. Es el caso de Septifast® (SF; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), que incluye 21 dianas y se diseñó para la detección de microorganismos en hemocultivos. Rath *et al.* aplicaron esta técnica sobre LCR de pacientes con sospecha de ventriculitis y describieron una sensibilidad del 80,1% y especificidad del 97,6%⁶¹. En la mayoría de los casos, el resultado de la nueva técnica estaba disponible en el mismo día (en menos de 8 horas) mientras que la media de identificación del agente causal mediante métodos convencionales era de 54,8 horas.

Existen otros kits comerciales de PCR como es el caso de FilmArray® (SF; BioFire, Salt Lake City, UT, Estados Unidos), que dispone de paneles con las dianas adecuadas para la identificación en hemocultivos (*Blood Culture Identification* o BCID), muestra respiratoria, muestra gastrointestinal y meningitis comunitaria. Su principal ventaja es que el resultado se obtiene más rápido, tras 2 minutos de procesamiento y una hora de análisis. El panel de PCR múltiple BCID está diseñado para aplicarlo sobre una muestra de sangre incubada y detectada como positiva para crecimiento (existen métodos automatizados que avisan del crecimiento bacteriano en las botellas de cultivo a partir de un determinado umbral). Además, incluye la detección tres genes de resistencia a antibióticos por lo que puede ayudar en la elección del tratamiento antibiótico.

También está disponible un panel de meningitis comunitaria, pero no es aplicable en las infecciones del SNC nosocomiales ya que los agentes causales son distintos. En el caso del panel BCID, incluye los microorganismos causales más frecuentes en la ventriculitis por lo que puede plantearse su utilidad en este foco. Las dianas disponibles en ambos paneles se muestran en la Tabla 2.

Existen diversos estudios sobre la aplicación de estos paneles, sobretodo el de hemocultivos, en otro tipo de muestras fuera de indicación técnica. En estos trabajos se utilizaron muestras de vía respiratoria, líquido articular, pleural, abscesos, líquido biliar y LCR⁶²⁻⁶⁴. Las muestras se incubaban en botellas de hemocultivo como si de sangre se tratase, y se aplicaba la técnica una vez el crecimiento bacteriano era detectado. En otras ocasiones se estudiaron mediante análisis directo, sin incubación previa. La sensibilidad descrita en el caso del LCR es variable (50% y 75%) con buenos datos de especificidad (91% y 100%).

A pesar de las limitaciones de los estudios previos, los datos de los que disponemos son esperanzadores y es necesario continuar analizando la utilidad de la PCR y otros métodos moleculares en el diagnóstico de ventriculitis en conjunto con otros datos clínicos y analíticos^{11,23,50,58,59,62,64}.

Tabla 2 Dianas de los paneles de Meningitis/Encefalitis y Hemocultivos (BCID) de FilmArray®

	Panel de meningitis	Panel de hemocultivos (BCID)	
Bacterias	<i>Escherichia coli</i> K1	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	Enterobacteriaceae
	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterobacter cloacae complex
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Proteus</i> spp.
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Serratia marcescens</i>
		<i>Haemophilus influenzae</i>	
Virus	Citomegalovirus		
	Enterovirus		
	Virus herpes simple 1		
	Virus herpes simple 2		
	Herpesvirus humano 6		
	Parechovirus humano		
	Virus varicela-zoster		
Hongos		<i>Candida albicans</i>	
		<i>Candida glabrata</i>	
	<i>Criptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Candida krusei</i>	
		<i>Candida parapsilopsis</i>	
		<i>Candida tropicalis</i>	
Genes de resistencia		<i>mecA</i> (Resistencia meticilina)	
		<i>van A/B</i> (Resistencia a vancomicina)	
		KPC (Resistencia a carbapenems)	

BCID: Blood culture identification

2 OBJETIVOS

1. Describir las variables de ingreso, características clínicas y manejo de los pacientes portadores de DVE en la UCI del Hospital Universitario Central de Asturias en el periodo 2017-2020.
2. Describir la epidemiología, tasa de incidencia y etiología de la IRDVE y valorar los factores de riesgo asociados.
3. Valorar el efecto de la IRDVE sobre la necesidad de recursos en UCI, días de estancia en UCI y hospitalaria y mortalidad.
4. Evaluar la utilidad diagnóstica del análisis clínico, así como de los parámetros citoquímicos y microbiológicos en sangre y LCR de los pacientes con IRDVE.
5. Evaluar la validez diagnóstica del test de PCR múltiple BCID de FilmArray® utilizado en muestra de LCR comparado con el cultivo microbiológico y aplicado al diagnóstico de IRDVE.

3 METODOLOGÍA

Para el presente trabajo se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) y STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*)^{65,66}.

3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio híbrido formado por una cohorte ambispectiva y un estudio de casos y controles anidado. Se trata de un estudio de carácter observacional.

El estudio de cohorte permitió abordar de los objetivos uno a cuatro de la presente tesis doctoral: conocer las características de los pacientes participantes, la prevalencia e incidencia de la IRDVE, describir y estudiar sus características (etiología, factores de riesgo...) y valorar la utilidad de los test diagnósticos tradicionales (citoquímica y microbiología) en el diagnóstico final de la infección. Esta cohorte se ha formado por dos grupos: uno de pacientes de nuevo ingreso y otro histórico, con el objetivo de ampliar el tamaño muestral.

Condicionado por la disponibilidad del panel BCID de FilmArray® durante el transcurso del estudio, no fue posible realizar la prueba a todas las muestras de LCR obtenidas. Por tanto, para desarrollar el quinto objetivo de la presente Tesis doctoral y analizar la validez de este test como prueba diagnóstica microbiológica en la IRDVE, se realizó un estudio caso-control anidado. Para ello se incluyó un grupo de muestras de la cohorte y, dado que se trata de una infección con baja prevalencia, se incorporaron muestras de LCR con cultivo positivo de pacientes con diagnóstico de infección nosocomial del SNC de un origen distinto a DVE o procedentes de otras áreas del hospital. Es importante aclarar que la capacidad de diagnóstico microbiológico del panel BCID se comparó con el cultivo (*gold standard*) y se estudió por separado su validez comparada con el diagnóstico clínico.

Respecto al periodo del estudio, el reclutamiento de pacientes en el estudio prospectivo comenzó el 15 de diciembre de 2017, y se mantuvo hasta el 15 de diciembre de 2020. Para ampliar la muestra se complementó la cohorte de

forma retrospectiva con los pacientes portadores de DVE ingresados en UCI entre el 1 de enero y el 15 de diciembre de 2017.

En la Figura 3 se pueden ver los distintos grupos de pacientes incluidos en el estudio, así como el intervalo temporal de los mismos.



Figura 3 *Diseño del estudio con una cohorte ambispectiva y un grupo de casos y controles anidado*

3.2 Participantes

3.2.1 Estudio de cohorte

La población de referencia del estudio fueron los pacientes adultos ingresados en la UCI del Hospital Universitario Central de Asturias y que portaron DVE durante su estancia. Se trata de un centro hospitalario de tercer nivel donde se localiza el único Servicio de Neurocirugía de la comunidad autónoma. La técnica de implantación del DVE fue realizada por el neurocirujano. Solo se consideró la inclusión en el estudio de los pacientes que precisaron ingreso en UCI.

Se consideraron cuatro niveles jerárquicos de participación en el estudio, según se muestra en la Figura 4. Cada paciente pudo ingresar en UCI en más de una ocasión, en cada ingreso pudo tener varios DVE y de cada catéter fue posible extraer más de una muestra. Cada nivel estuvo supeditado a los criterios de inclusión/exclusión del previo (por ejemplo, si no se incluye un DVE no se registraron sus muestras). Sin embargo, la no inclusión de un nivel no afecta a los de jerarquía superior.

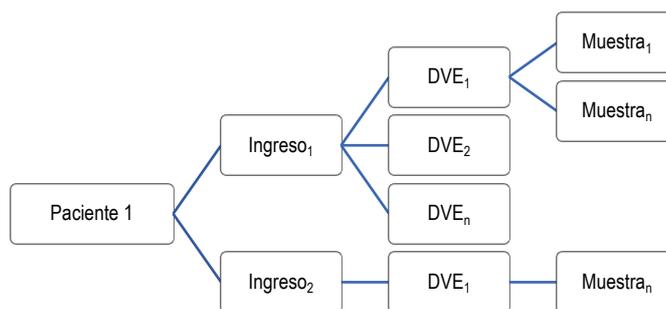


Figura 4 Niveles de participación en el estudio de cohorte

Los criterios de inclusión que se aplicaron a los pacientes fueron:

1. Pacientes mayores de edad.
2. Portadores de DVE durante su estancia en UCI.

Se incluyeron ingresos de los pacientes seleccionados previamente que cumplieron:

1. Ingreso en UCI de al menos 24 horas.
2. En caso de varios ingresos en UCI, solo aquel o aquellos episodios en los que porta DVE.

Se incluyeron los DVE:

1. Mantenidos al menos 24 horas.

Se excluyeron:

1. Pacientes con infección del SNC activa previa al implante del DVE
2. Muestras obtenidas como control de una IRDVE incluida en el estudio.

Como se ha expuesto previamente, no existen criterios diagnósticos de IRDVE universalmente aceptados. Dada la práctica habitual de la Unidad donde se desarrolla el estudio, se tuvo en cuenta la clasificación propuesta por la IDSA¹⁴.

- Contaminación: se consideró si existía un cultivo de LCR positivo o una tinción de Gram en la que se observaron gérmenes, con bioquímica normal y ausencia de signos clínicos de infección.

- Colonización: se consideró cuando existían múltiples cultivos de LCR positivos o tinciones de Gram con gérmenes con bioquímica normal y ausencia de signos clínicos de infección.

- IRDVE: se consideró cuando existían uno o varios cultivos de LCR positivos con alteraciones citoquímicas (pleocitosis y/o hipogluorraquia) con signos clínicos sugestivos de infección. No se utilizaron puntos de corte establecidos y se consideró el diagnóstico de infección a criterio del médico responsable.

Para contemplar la posibilidad de IRDVE con cultivo negativo se consideró infección si el paciente presentaba clínica y citoquímica de LCR compatible como se contempla en los criterios CDC y si además así lo consideró el médico responsable⁴³.

3.2.2 Estudio casos controles anidado

Al tratarse de la validación de una prueba diagnóstica, se comparó el resultado de FilmArray® BCID con la técnica considerada *gold standard* (cultivo).

Se incluyeron muestras de pacientes con cultivo positivo del estudio de cohorte prospectivo a las que se sumaron muestras externas pertenecientes a pacientes con sospecha de infección nosocomial del SNC (relacionadas con DVE, otros dispositivos, post-craniectomía ...) atendidos en la misma UCI o en otras unidades del hospital. Como controles negativos se incluyeron muestras correlativas de los mismos grupos de pacientes, pero con cultivo negativo.

La realización de la prueba se condicionó a disponibilidad de muestra sobrante, kits diagnósticos y del laboratorio.

Se excluyeron muestras de control de un diagnóstico de infección previa.

3.3 Procedimientos de laboratorio

Las muestras de LCR fueron enviadas tras la extracción al Servicio de Microbiología y procesadas de manera inmediata según la práctica habitual del laboratorio. El método de diagnóstico microbiológico que se estableció como *gold standard* fue el cultivo microbiológico. Se procesó de acuerdo a las recomendaciones de la IDSA y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)^{67,68}. Se sembraron en agar sangre (Biomérieux, Marcy L'Étoile, Francia), agar chocolate (Biomérieux) y caldo tioglicolato (Biomérieux) siendo incubados a 37° durante 14 días. También se

realizó tinción de Gram en todos los casos de acuerdo con las recomendaciones de la SEIMC.

Además del procesamiento habitual, se aplicó el panel BCID de FilmArray® a las muestras del estudio de casos y controles anidados. Sus dianas se mostraron en la Tabla 2. La técnica se aplicó a muestras directas de LCR (sin cultivo ni procesamiento previo), siguiendo el procedimiento técnico estipulado para el procesamiento de las muestras de hemocultivo que se muestra en la Figura 5.

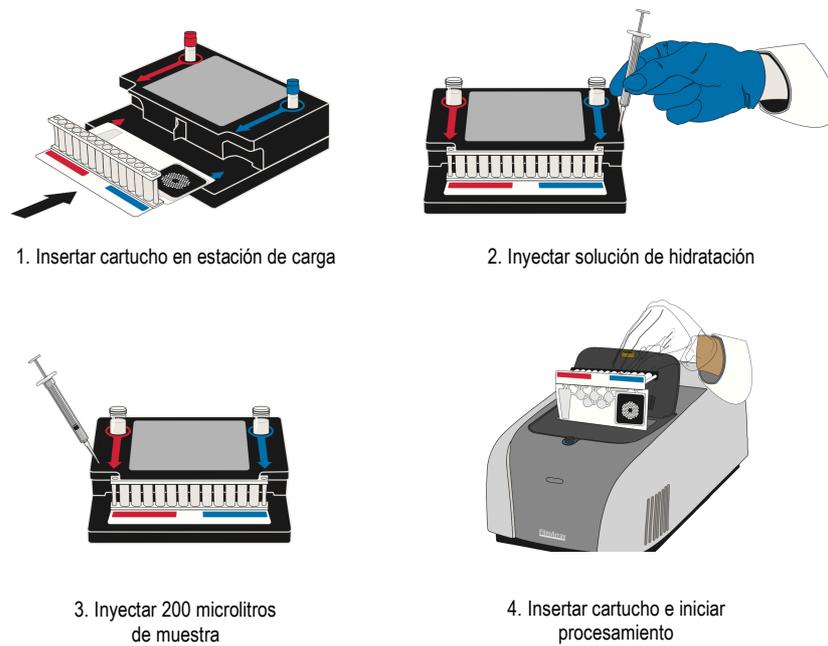


Figura 5 Procedimiento de procesamiento de muestras con el panel BCID de FilmArray®⁶⁹

El análisis de la muestra se realiza de forma automática, con los pasos mostrados en la Figura 6.

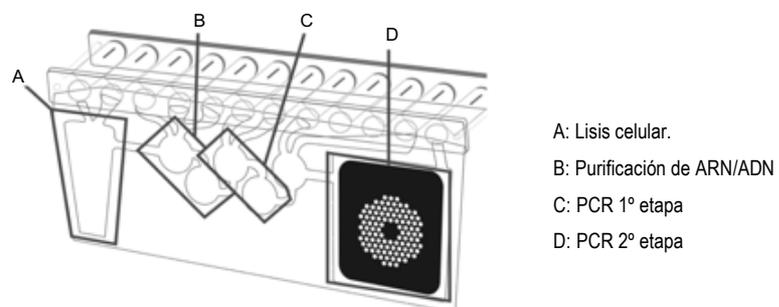


Figura 6 Etapas del análisis automatizado de la muestra en el panel BCID⁶⁹.

En primer lugar, se realiza la lisis celular y captura del ácido nucleico mediante perlas magnéticas. A continuación, los ácidos nucleicos se mezclan con una solución para enriquecer el material genético presente en la muestra. El producto resultante se mezcla con los reactivos de PCR que contienen un colorante de fijación al ADN. Después se distribuyen en la matriz para la segunda etapa de PCR, donde se encuentran los pocillos individuales que contienen los cebadores específicos para cada patógeno detectado (cada uno se realiza por triplicado). Una vez finalizada esta etapa, la temperatura aumenta progresivamente y se mide la fluorescencia en cada pocillo generando una curva de fusión como la mostrada en la Figura 7. La temperatura de fusión de cada producto es específica y el programa lo identifica automáticamente.

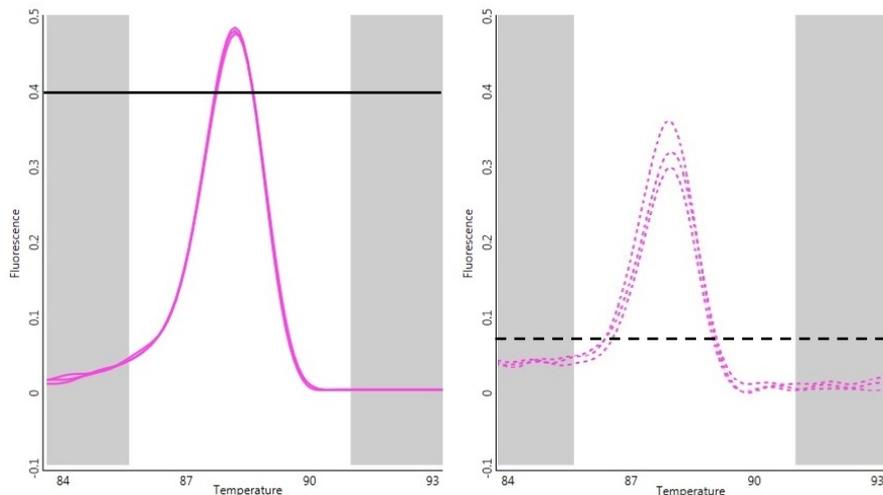


Figura 7 Curvas de fusión registradas en el análisis de una muestra con el panel BCID. Un caso informado como positivo por FilmArray® BCID (izquierda) con el punto de corte automático (línea continua) y otro caso informado como negativo (punto de corte propuesto en línea discontinua).

La lectura del resultado es automática, el equipo emite un informe con resultado “positivo” o “negativo”. Se incluye en el procedimiento la revisión manual de las curvas de fusión, y se establece un nuevo punto de corte manual para valorar como positiva cualquier muestra con tres curvas de fluorescencia con una intensidad mayor de 0,075 siempre y cuando se encuentren en el mismo rango de temperatura para la misma diana (ver Figura 7).

En aquellos casos en los que el resultado de cultivo fue negativo y se obtuvo un resultado positivo mediante el panel BCID de FilmArray®, se realizó una PCR 16S con la finalidad de confirmar el resultado⁷⁰.

La detección del gen *mecA* (codificante de la resistencia a meticilina en estafilococos) se realizó utilizando el kit *mecA/mecC* PCR (SeeGene, Seul Corea) como confirmación en todos los casos en los que se obtuvo un resultado positivo mediante el panel BCID.

Las determinaciones citoquímicas de laboratorio se realizaron según el procedimiento de la práctica clínica habitual. El análisis citoquímico de LCR se realizó de forma urgente. Los parámetros registrados y los rangos de normalidad se pueden consultar en la Tabla 3.

3.4 Recogida de información y variables

Se diseñó una base de datos en el programa Access® 2016 (Microsoft®) para la recogida de información. Su interfaz puede visualizarse en la Figura 8.

Estudio sobre la infección relacionada con DVE

Datos paciente | Ingreso en UCI | Datos DVE | Antibióticos

Código paciente: Fecha ingreso UCI: Motivo indicación:

Fecha de inserción: ¿Es un recambio?: Motivo:

Fecha de retirada: Días de DVE: Paso a VDVP:

Lugar de inserción: ¿Recibe AB por otro motivo?:

Profilaxis antibiótica:

Tipo de DVE:

¿Débito peridrenaje?: N° lavados total: N° Otras:

N° dosis fibrinol (total): N° de muestras total:

N° dosis tto it total:

SANGRE				LCR														
Petición	Fecha	Glu.	Hem.	Leuc.	Glu.	Hem.	Leuc.	N	L	E	M	Prot.	Lac.	IC	Cultivo	FilmArray	Infección	
<input type="text"/>	Det.																	

Figura 8 Interfaz para la introducción de datos diseñada para el estudio. Se pueden visualizar las distintas pestañas para los niveles de datos. Cuando fue posible, se trabajó con desplegados y variables ya categorizadas para evitar errores de codificación. Se introdujeron campos protegidos y con parámetros de validación.

Las variables incluidas en el estudio de cohorte se pueden consultar en la Tabla 3. Se realizó seguimiento de las variables seleccionadas durante el ingreso en UCI a través del portal clínico electrónico (Millenium, Cerner S.L.U.).

Tabla 3 Variables de estudio y su descripción

	Variables de estudio	Categorías o detalle
Dependientes del paciente o ingreso	Código de identificación	
	Género	Varón / Mujer
	Fecha de nacimiento	Años de edad al ingreso en UCI
	Índice de comorbilidad de Charlson	Puntuación al ingreso en UCI
	Fecha de ingreso y alta de UCI y hospital	Días de ingreso en UCI y hospitalario
	Procedencia del paciente	Urgencias, quirófano, planta u otros
	Escala de gravedad APACHE II y SAPSIII	Puntuación al ingreso en UCI
	Escala GCS	Puntuación al ingreso en UCI o último registrado valorable
	Diagnóstico de ingreso	Hemorragia supratentorial o infratentorial, MAV, HSA aneurismática o no, isquemia supratentorial o infratentorial, TCE, hidrocefalia aguda o LOE.
	Presencia de sangre intraventricular	Sí o no
	Técnicas (catéter arterial y venoso central, intubación, traqueotomía, ventilación mecánica, sonda urinaria y nasogástrica)	Sí o no. Si afirmativo, días de cada técnica en cada ingreso en UCI.
	Otras complicaciones infecciosas	Sí o no.
	Tratamiento antibiótico	Sí o no. Si afirmativo, días de tratamiento antibiótico. Excluidas profilaxis.
	Colonización por gérmenes multiresistentes	Sí o no. Incluye: <i>Staphylococcus aureus</i> metilicilín-resistente, enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido o carbapenemasa, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o <i>Acinetobacter baumannii</i> multiresistentes.
<i>Exitus</i> en UCI / planta de hospitalización	Sí o no. Si afirmativo, si es o no atribuible a IRDVE	
Dependientes del DVE	Motivo de indicación	Hidrocefalia, hipertensión intracraneal, disfunción válvula previa, neuroencefalo
	Fecha de colocación y retirada	Días de catéter
	Lugar de inserción	Quirófano o UCI
	Profilaxis antibiótica	Sí o no. Se valora dosis de antibiótico en las 8 horas previas a la cirugía.
	Número de manipulaciones y tipo	Número. Toma de muestras, lavado de DVE, fibrinolisis, otro tratamiento intratecal
	Fístula de LCR	Sí o no
	Es un recambio y motivo	Sí o no. Si afirmativo: Obstrucción, malposición, salida accidental o IRDVE.
Dependientes de la muestra	Síntomas clínicos de infección	Fiebre, cefalea, deterioro neurológico. Sí, no o no valorable.
	Sospecha clínica de IRDVE	Sí o no. Definida por médico responsable.
	Sospecha de otro foco de infección	Sí o no. Definida por médico responsable. Si afirmativo: Respiratorio, urinario, catéter, piel y partes blandas o abdominal
	Tratamiento antibiótico	En el momento de la toma de muestra, si se modifica o se inicia tras resultado.
	Parámetros citoquímicos	Se considera analítica de sangre \pm 12 horas de la muestra de LCR
	Glucosa (LCR y suero)	Miligramos/decilitro. Rango normal 40-70 (LCR). Rango normal 60-110 (suero).
	Proteínas (LCR)	Miligramos/decilitro. Rango normal 10-45.
	Leucocitos (LCR y sangre), fórmula	Unidades/microlitro, normal 0-5 (LCR). Unidades por 10 ⁹ /litro, normal 3,6-11 (sangre). Fórmula en porcentaje.
	Hematías (LCR y sangre)	Unidades/microlitro, normal 0-5 (LCR). Unidades por 10 ¹² /litro, normal 4,4 a 6,1 (sangre)
	Lactato (LCR)	Milimoles/litro. Normal 0-2.
	Procalcitonina (Sangre)	Nanogramos/mililitro. Rango 0-0,5.
	Tinción de Gram	Con o sin hallazgos. Si positiva, resultado.
	Cultivo microbiológico	Positivo o negativo. Si positivo, microorganismo identificado.
	Hemocultivos	Obtenidos o no. Si obtenidos, resultado. Si positivo, microorganismo identificado.
PCR en LCR mediante panel BCID	Realizado o no. Si realizado, resultado. Si positivo, microorganismo identificado.	

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*. SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*. GCS: *Glasgow Coma Scale*. MAV: Malformación arteriovenosa, HSA: Hemorragia subaracnoidea, TCE: Traumatismo craneoencefálico, LOE: Lesión ocupante de espacio, DVE: Drenaje ventricular externo. LCR: Líquido cefalorraquídeo. IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa. BCID: *Blood Culture Identification*

En el estudio de casos controles se estudiaron las siguientes variables:

- Diagnóstico clínico establecido por médico responsable
- Cultivo: Positivo o negativo. Si es positivo, microorganismo identificado. Si el microorganismo era portador de mecanismos de resistencias, se registró este dato.
- FilmArray® panel BCID. Positivo o negativo. Si positivo, microorganismo identificado y estimación de pico de la curva de fusión. Se registró si se detectaron o no mecanismos de resistencia y de cuál se trataba.
- Si existió resultado positivo en FilmArray® panel BCID y negativo en cultivo, se registró el resultado de la PCR 16S.

A pesar de las medidas instauradas en la introducción de los datos, tras finalizar la recogida se aplicó el protocolo de depuración de datos propuesta por Doménech et al⁷¹. Se comprobó que las variables categóricas contenían valores correctos y que las variables cuantitativas y fechas se encontraban en intervalos válidos y con la precisión requerida. Se revisaron los valores desconocidos para intentar minimizarlos. También se realizaron comprobaciones lógicas entre variables para comprobar la congruencia de datos.

3.5 Tamaño de la muestra

Como es habitual en la investigación clínica, en este estudio de cohortes el tamaño de la muestra vino determinado por la naturaleza de la patología y necesidades asistenciales de los pacientes ingresados en la UCI durante el tiempo de estudio. Dada la baja prevalencia de la enfermedad a estudio, se decidió incluir a todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

En el caso del estudio de casos y controles, el número de muestras incluidas fue determinado por la disponibilidad de recambios de FilmArray® para realizar el análisis y por la aparición de muestras de LCR elegibles para el estudio.

3.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata/IC 14.2 for Mac (StataCorp. 2015. College Station, TX).

Los datos se expresaron con un decimal excepto para valores p o en los casos en los que fue necesario ampliar el número para mantener la representatividad de estos, mostrando en dichos casos hasta tres decimales.

3.6.1 Análisis descriptivo

Se mostró el número total de sujetos analizados en cada columna, y los porcentajes de las variables se representaron respecto al total de columna. En caso de que no se dispusiera de datos de todos los sujetos en una variable, se mostró en ella el número de pacientes incluidos y el porcentaje que representó respecto al total. Cuando los datos de una variable no eran aplicables al total de sujetos (por ejemplo, el porcentaje de hemocultivos positivos solo se puede aplicar a aquellos en los que se han obtenido hemocultivos), el dato se calculó respecto al total de incluidos en esa variable salvo interés en la interpretación al referirlo al total de la columna.

En las variables categóricas se expresa la frecuencia y el porcentaje respecto al total.

Las variables cuantitativas se describieron con media e IC 95% o mediana e IC 95% cuando existía importante asimetría en los datos.

La estimación de datos de seguimiento se realizó con procedimientos de Kaplan-Meier.

3.6.2 Estadística analítica

La valoración de los factores de riesgo se realizó mediante regresión logística uni y multivariable. Se mostraron *Odds Ratio* (OR), su IC 95% y valor p de la variable y/o categoría de estudio. Cuando fue necesario valorar la inclusión de variables que podían presentar correlación entre sí, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Cuando el análisis requirió valorar la distribución de la muestra en una tabla de contingencia o comparar proporciones, se utilizó la prueba de ji cuadrado o el test exacto de Fisher si existían categorías con menos de cinco muestras. En el caso de las variables dependientes del DVE o de cada muestra, se tuvo en cuenta el efecto del nivel en el análisis. Se utilizó regresión logística para medidas repetidas con el nivel paciente como identificador en el caso del DVE y dos niveles (paciente y DVE) para las muestras. En el caso del

nivel ingreso, se desestimó el efecto de medidas repetidas sobre el mismo paciente al presentar dos ingresos solo tres pacientes. Para la valoración como factor de riesgo de variables que se modifican en el tiempo de seguimiento se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

La valoración del efecto de la infección se realizó con regresión lineal en el caso de variables dependientes cuantitativas continuas. Se valoraron como variables de confusión aquellas que cumplían los criterios habituales y se ajustó cuando la variación en el coeficiente de regresión reflejaba un cambio clínicamente importante o superior al 10%. La presencia de una variable modificadora del efecto se tuvo en cuenta si el término de interacción era estadísticamente significativo ($p < 0,05$) o si el introducir el término de interacción provocaba una variación en el coeficiente mayor del 10%. En el caso de variables dependientes cualitativas binarias se aplicó regresión logística. Se valoraron variables de confusión con los mismos criterios que para la regresión lineal y las variables modificadoras si el término de interacción era estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó la prueba de Mantel-Haenszel, estratificada en caso de precisar ajuste por otras variables.

La valoración de la utilidad diagnóstica de variables binarias se basó en el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) y sus IC 95%.

La valoración de pruebas diagnósticas cuantitativas continuas se realizó mediante cálculo del *area under the curve of the receiver operating characteristic* (AUC ROC) y su IC 95%. El punto de corte óptimo se calculó basado en el AUC ROC, asumiendo que el coste del falso negativo y el falso positivo es el mismo. Se expresaron sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para el punto de corte óptimo.

Para la comparación de medias se comprobó si cumplían una distribución normal con la prueba Saphiro-Wilk y si existía igualdad de varianzas con la prueba de Levene. Si cumplían estas condiciones o los dos grupos de comparación eran muestras grandes ($n > 30$), se utilizó T de Student. Si no se cumplían los supuestos de distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica W de Wilcoxon y prueba U de Mann-Whitney si los grupos a

comparar tenían 10 o más mediciones y si tenían menos de 10 se utilizó la prueba de aleatorización de Fisher-Pitman.

La valoración de FilmArray® como test diagnóstico microbiológico tuvo como método de referencia el cultivo (hay que recordar que no necesariamente coincide con el diagnóstico clínico). Se calculó sensibilidad y especificidad y sus respectivos IC 95%. Teniendo en cuenta la prevalencia de muestras positivas en el estudio de cohortes (prevalencia real de casos en la práctica clínica) mediante la fórmula de Bayes se estimaron VPP y VPN. Es conocido que el cultivo puede tener falsos negativos, sobre todo en pacientes bajo tratamiento antibiótico. De cara al análisis de este estudio se desestimó el uso sistemático de análisis discrepante u otro sistema, ya que no está disponible una tercera técnica diagnóstica en todos los casos. Otras técnicas disponibles se basan en otros sistemas de PCR y tienen limitaciones en parte comunes a la técnica a validar. Se analizó de forma individualizada cada resultado no concordante y se tuvo en cuenta en la discusión, pero en el análisis se asume el cultivo como criterio de referencia perfecto.

Para valorar la aportación de cada test diagnóstico en el diagnóstico de IRDVE se compararon modelos de regresión logística multivariable. Se valoraron para el modelo las variables diagnósticas y factores de riesgo con una distribución de valores perdidos apropiada para la regresión. De ese grupo de variables, se seleccionaron teniendo en cuenta la correlación entre ellas y su capacidad diagnóstica evidenciada en el análisis de valoración de pruebas diagnósticas. Se seleccionó el mejor modelo a partir de todas las posibles ecuaciones, atendiendo al criterio de información de Akaike (AIC), AUC ROC y bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Se informó de la sensibilidad y especificidad del modelo elegido. Con el mismo procedimiento, se incorporó a las variables el resultado FilmArray y se seleccionó el mejor modelo. Finalmente, se compararon los mejores modelos sin y con el resultado de FilmArray teniendo en cuenta el AUC ROC y AIC.

3.7 Limitaciones metodológicas

El carácter observacional del estudio contribuyó a aumentar el número de valores perdidos en algunas variables.

El diseño del estudio estuvo condicionado por la prevalencia de la infección relacionada con DVE y por el coste de la prueba diagnóstica a validar. La aplicación de la prueba en un estudio de cohorte permitiría realizar su estudio en condiciones reales de aplicación, con cálculo directo de los parámetros de interés (Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), pero no se consideró coste-efectivo al incrementar notablemente el número de muestras a analizar. El estudio de validez de una prueba diagnóstica en un estudio de casos y controles tiene como principal limitación que no permite calcular valores predictivos de forma directa.

La baja prevalencia de la infección y la limitación del número de pacientes condicionó un análisis estadístico más preciso con ajustes más detallados.

La ausencia de criterios diagnósticos estandarizados y universales supuso una limitación a la hora de identificar un paciente como infectado. Utilizar para el diagnóstico únicamente el cultivo de LCR positivo supone catalogar como infección casos de colonización del catéter o contaminaciones de la muestra. Por otro lado, puede haber falsos negativos sobretudo en pacientes cuya muestra se obtiene bajo tratamiento antibiótico. En este último caso, la prueba a validar puede ser superior a la prueba de referencia, y en caso de discordancia debe analizarse cada caso en particular. No existe disponible una prueba de referencia perfecta y otras pruebas complementarias disponibles (por ejemplo, PCR 16S) tienen las mismas limitaciones que la prueba a validar.

El diseño del estudio no permitió comparar los tiempos hasta la obtención de la información y dada su característica observacional, tampoco se pudo valorar la influencia del uso de FilmArray® sobre el uso antibiótico. Ambos aspectos constituyen dos de las ventajas teóricas de este tipo de técnica.

En los datos de validez diagnóstica que permite estimar el diseño elegido se asumió que la utilidad no cambia dependiendo de cada microorganismo identificado. Una valoración de cada germen por separado no fue factible por el número de muestras necesarias y coste económico.

3.8 Ética

El Protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Principado de Asturias (Código 206/17).

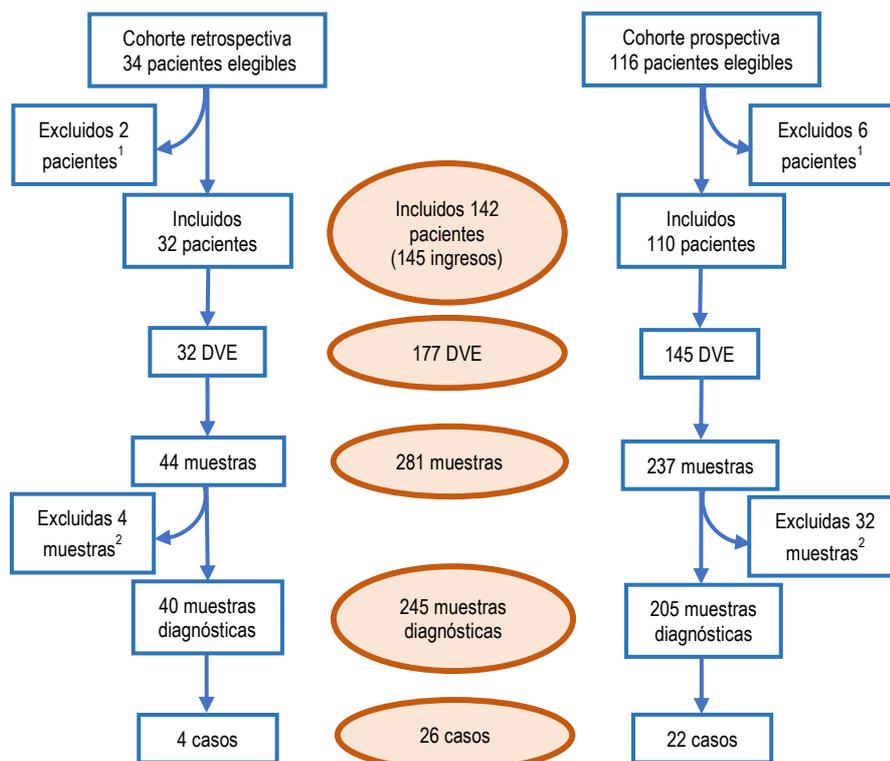
El estudio de cohorte se realizó de forma estrictamente observacional. El análisis de LCR y cualquier dato analítico registrado se realizó a criterio del médico responsable. El estudio para valorar la técnica diagnóstica se realizó sobre LCR sobrante del procesamiento habitual. El almacenamiento de las muestras se limitó al indicado por la práctica clínica habitual en el laboratorio de Microbiología.

Al tratarse de una prueba diagnóstica no validada, los resultados obtenidos no fueron tenidos en cuenta para la toma de decisiones clínicas.

4 RESULTADOS

4.1 Participantes

La inclusión de participantes en el estudio de cohorte y el número de DVE y muestras incluidas se muestra en la Figura 9.



¹ Excluidos por infección previa

² Excluidas por ser muestras de control tras infección

Figura 9 Diagrama de flujo de inclusión en el estudio de cohorte.

Las muestras incluidas en el estudio de casos y controles para la evaluación del panel FilmArray® BCID se muestran en Figura 10.

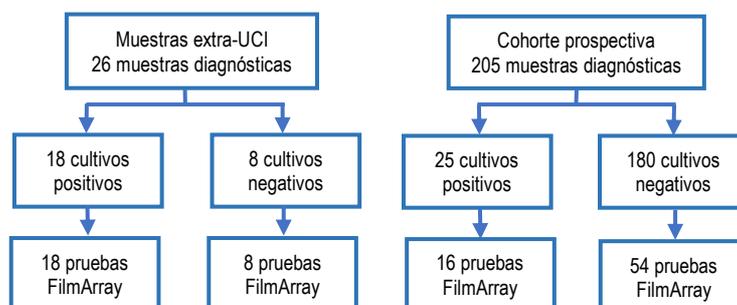


Figura 10 Muestras incluidas en el estudio caso-control anidado

4.2 Objetivo 1: *Describir las características clínicas, variables de ingreso y manejo de los pacientes portadores de DVE en la UCI del Hospital universitario Central de Asturias en el periodo 2017-2020.*

Las características clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte ambispectiva se muestran en la Tabla 4. De los 142 pacientes incluidos, tres de ellos reingresaron en UCI precisando en sus dos ingresos colocación de un DVE. Se incluyeron por tanto 145 episodios de ingreso en UCI. Reingresaron otros dos pacientes, pero durante el segundo periodo no requirieron DVE por lo que no están incluidos esos dos episodios.

Tabla 4 Características clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte

	Total n=142		Total n=142
Género n (%)		Diagnóstico al ingreso n (%)	
Hombres	84 (59,1)	Hemorragia supratentorial	53 (37,3)
Mujeres	58 (40,9)	Hemorragia infratentorial	12 (8,5)
Media de edad (IC 95%)	61,9 (59,6-64,2)	Hemorragia MAV	10 (7)
Índice de comorbilidad de Charlson n (%)		HSA aneurismática	45 (31,7)
0	82 (57,7)	HSA no aneurismática	3 (2,1)
1	31 (21,8)	Isquemia supratentorial	1 (0,7)
2	13 (9,2)	Isquemia infratentorial	7 (4,9)
3	9 (6,3)	TCE	5 (3,5)
4	4 (2,8)	Hidrocefalia aguda	4 (2,8)
5	3 (2,1)	Lesión ocupante de espacio	2 (1,4)
Mediana (IC 95%)	0 (0)	Sangre intraventricular n (%)	111 (78,2)
Media de días de DVE (IC 95%)	17,0 (14,6-19,5)		
Estancia media en UCI (IC 95%)	25,2 (21,4-28,9)		
Estancia media hospitalaria (IC 95%)	58,7 (49,6-67,8)		
Exitus n (%)	52 (36,6)		
En UCI	43 (30,3)		
En planta	9 (6,3)		
Atribuible a IRDVE	2 (1,4)		

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. MAV: Malformación arteriovenosa. HSA: Hemorragia subaracnoidea. TCE: Traumatismo craneoencefálico. DVE: Drenaje ventricular externo. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo.

En la Tabla 5 se muestran las características valoradas en el momento de ingreso en UCI.

Tabla 5 Descripción de las variables de ingreso en UCI

	Total n=145		Total n=145
Procedencia n (%)		Uso de técnicas n (%)	
Urgencias	72 (49,7)	Drenaje ventricular externo	145 (100)
Quirófano	58 (40)	Media de días (IC 95%)	16,7 (14,4-19,0)
Planta	14 (9,7)	Catéter arterial	138 (95,2)
Otros	1 (0,7)	Media de días (IC 95%)	15,1 (13,4-16,9)
Escalas n (%)		Vía central	128 (88,3)
GCS	140 (96,6)	Media de días (IC 95%)	18,7 (16,0-21,5)
Mediana (IC 95%)	7 (7-8)	Intubación orotraqueal	137 (94,5)
APACHE II	126 (86,9)	Media de días (IC 95%)	12,9 (11,3-14,6)
Mediana (IC 95%)	20 (19-21)	Traqueotomía	43 (29,7)
SAPS III	116 (80)	Media de días (IC 95%)	24,3 (19,1-29,5)
Mediana (IC 95%)	65 (61-68)	Ventilación mecánica	137 (94,5)
Otras infecciones n (%)	97 (66,9)	Media de días (IC 95%)	16,7 (14,2-19,2)
Mediana (IC 95%)	1 (1-1)	Sonda urinaria	145 (100)
Tratamiento antibiótico ^a n (%)	138 (95,2)	Media de días (IC 95%)	19,5 (16,6-22,4)
Media de días (IC 95%)	18,5 (15,6-21,5)	Sonda nasogástrica	139 (95,9)
Colonización por germen multirresistente al alta de UCI n (%)	27 (18,6%)	Media de días (IC 95%)	23,2 (19,4-26,9)

GCS: Glasgow Coma Scale. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*. SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

^a No incluida profilaxis

La descripción de las variables de cada DVE se realiza en la Tabla 6.

Tabla 6 Descripción de las variables dependientes de cada DVE

	Total n= 177		Total n= 177
Motivo de la indicación n (%)		Manipulaciones ^a n (%)	
Hidrocefalia	155 (87,6)	Toma de muestras	121 (68,4)
Hipertensión intracraneal	20 (11,3)	Mediana (IC 95%)	1 (1-1)
Disfunción VDVP	1 (0,6)	Lavado de DVE	69 (39,0)
Neumoencéfalo	1 (0,6)	Mediana (IC 95%)	0 (0-0)
Lugar de inserción n (%)		Dosis de fibrinolítico	22 (12,4)
Quirófano	175 (98,9)	Mediana (IC 95%)	0 (0-0)
UCI	2 (1,1)	Tratamiento intratecal	20 (11,3)
Profilaxis antibiótica n (%)	130 (73,9)	Mediana (IC 95%)	0 (0-0)
Recambio ^b de DVE n (%)	27 (15,3)	Fistula de LCR n (%)	11 (6,2)
Obstrucción	19 (70,4)	Media de días (IC 95%)	13,7 (12,2-15,1)
Malposición	2 (7,4)		
Salida accidental	3 (11,1)		
IRDVE	3 (11,1)		

VDVP: Válvula de derivación ventriculoperitoneal. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. DVE: Drenaje ventricular externo. LCR: Líquido cefalorraquídeo

^a Manipulaciones totales durante la permanencia del catéter.

^b Se refiere a si la implantación del DVE es a consecuencia de recambiar uno previo.

Cabe recordar que en cada ingreso en UCI el paciente puede ser portador de más de un DVE. La mayoría precisaron solo un catéter (123 pacientes, 84,8%) y 19 pacientes precisaron dos DVE (13,1%). Un paciente (0,7%) precisó tres catéteres, otro paciente cuatro catéteres y se describe un caso con nueve catéteres. Todos los DVE de los que se dispone la información, son Bactiseal® (CODMAN, Johnson&Johnson, Raynham, MA, USA). Se trata de un catéter con liberación lenta de clindamicina y rifampicina.

En el estudio se obtuvieron 281 muestras, de las cuales 36 se realizan como control de una infección, siendo excluidas del análisis. La descripción de las características clínicas en el momento de toma de la muestra de LCR está disponible en la Tabla 7.

Tabla 7 Características clínicas de los pacientes en el momento de la toma de muestra

	Total n=245		Total n=245
Fiebre n (%)	196 (80)	Sospecha de otro foco de infección n (%)	84 (34,3)
Cefalea n (%)	4 (1,6)	Respiratorio	67 (79,8)
No aplicable ^a n (%)	129 (52,7)	Urinario	10 (11,9)
Deterioro neurológico n (%)	31 (12,7)	Catéter	4 (4,8)
No aplicable ^a n (%)	129 (52,7)	Piel y partes blandas	2 (2,4)
Sospecha clínica de IRDVE ^b n (%)	203 (82,9)	Abdominal	1 (1,2)
Recibe tratamiento antibiótico al obtener la muestra n (%)	145 (59,2)	Se inicia tratamiento antibiótico tras	28 (28) ^c
Se modificó tras resultado citoquímica n (%)	17 (11,7)	resultado citoquímica n (%)	

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo.

^a No es valorable por interferencia de sedación o bajo nivel de consciencia de origen estructural

^b Al menos uno: Fiebre, cefalea o deterioro neurológico

^c Porcentaje calculado sobre los 100 casos que no recibían tratamiento antibiótico al obtener la muestra

4.3 Objetivo 2: Describir la epidemiología, tasa de incidencia y etiología de la IRDVE y valorar los factores de riesgo asociados.

En el estudio de cohorte se identificaron 26 casos de IRDVE. Un paciente presentó tres episodios de infección y dos pacientes presentaron dos episodios (con drenajes distintos). Ningún DVE tuvo más de un episodio de infección.

La tasa de incidencia de IRDVE fue de 12 episodios por cada 1000 días de catéter y la prevalencia por pacientes fue del 15,5%.

Como se ha expuesto previamente, cabe recordar que el hallazgo de microorganismos en el cultivo no implica necesariamente un cuadro de IRDVE y un cultivo negativo tampoco excluye la infección. En la Tabla 8 se muestran los resultados de cultivo y agentes causales de la patología infecciosa asociada a DVE.

Tabla 8 Resultados de cultivo de LCR según el diagnóstico clínico establecido

	Total n=236	Contaminación o colonización n=7	IRDVE n=26
Negativo	204		1
<i>Staphylococcus</i>			
<i>haemolyticus</i>	7	1	6
<i>epidermidis</i>	4	1	3
<i>hominis</i>	2		2
<i>aureus</i>	1		1
otros	1	1	
<i>Micrococcus luteus</i>	3	2	1
<i>Enterococcus</i> spp.	1		1
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	1	
<i>Aerococcus</i> spp.	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3		3
<i>Enterobacter cloacae</i>	3		3
<i>Escherichia coli</i>	2		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		2
Polimicrobiano ^a	1		1

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo

^a *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*

El estudio de los factores de riesgo relacionados con el paciente se muestra en la Tabla 9. Se consideró clínicamente relevante ajustar el análisis multivariante por una escala de gravedad. Se optó por la variable GCS (*Glasgow Coma Scale*) al presentar menos valores perdidos y se categorizó como menor o igual a 8 puntos o mayor de 8 puntos considerando este punto de corte un determinante clínico de gravedad.

Tabla 9 Análisis de factores de riesgo relacionados con el paciente

	No IRDVE n=120	IRDVE n=22	Análisis univariante		Análisis multivariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Género n (%)						
Varón	71 (59,2)	13 (59,1)	1		1	
Femenino	49 (40,8)	9 (40,9)	1 (0,4-2,5)	0,995	1 (0,4-3)	0,955
Edad media (IC 95%)	62 (59,5-64,5)	61,4 (55,4-67,3)	1 (1-1)	0,840	1 (0,9-1)	0,445
Índice de comorbilidad de Charlson n (%)				0,095		
0	73 (60,8)	9 (40,9)	1		1	
1	27 (22,5)	4 (18,2)	1,2 (0,34-4,23)	0,775	1,2 (0,3-5)	0,801
2	8 (6,7)	5 (22,7)	5,1 (1,4-18,9)	0,016*	6,8 (1,5-31,2)	0,014*
3	6 (5)	3 (13,6)	4,1 (0,9-19,1)	0,077	3,8 (0,6-24)	0,612
4	4 (3,3)	0	-		-	
5	2 (1,7)	1 (4,6)	4,1 (0,3-49,3)	0,272	-	
Mediana (IC 95%)	0 (0-1)	1 (0-2)				
Diagnóstico al ingreso				0,823		
H. supratentorial	43 (35,8)	10 (45,5)	1,5 (0,6-3,7)	0,393	1,1 (0-28,3)	0,968
H. infratentorial	9 (7,5)	3 (13,6)	1,9 (0,5-7,9)	0,349	3,7 (0,1-119,7)	0,634
H. MAV	9 (7,5)	1 (4,6)	0,6 (0,1-4,9)	0,622	0,6 (0-29)	0,820
HSA aneurismática	40 (33,3)	5 (22,7)	0,6 (0,2-1,7)	0,330	1 (0-25,7)	0,985
HSA no aneurismática	2 (1,7)	1 (4,6)	1,9 (0,2-18,7)	0,599	1,8 (0-147,2)	0,785
Isquemia supratentorial	1 (0,8)	0	-		-	
Isquemia infratentorial	6 (5)	1 (4,6)	0,9 (0,1-7,9)	0,928	1,4 (0-67,5)	0,870
TCE	5 (4,2)	0	-		-	
Hidrocefalia aguda	3 (2,5)	1 (4,6)	2,8 (0,2-32,4)	0,408	-	
LOE	2 (1,7)	0	-		-	
Sangre intraventricular	93 (77,5)	18 (81,8)	1,3 (0,4-4,2)	0,653	1,3 (0,2-7,4)	0,771
Escalas de gravedad						
GCS<=8 puntos n (%)	75 ^a (65,2)	14 (63,6)	0,9 (0,4-2,4)	0,887	1 (0,3-2,9)	0,952

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. OR: *Odds ratio*. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. H.: Hemorragia. MAV: Malformación arteriovenosa. HSA: Hemorragia subaracnoidea. TCE: Traumatismo craneoencefálico. LOE: Lesión ocupante de espacio. GCS: *Glasgow Coma Scale*

^a Dato disponible en 115 pacientes.

En los análisis univariante y multivariante se mostró como significativa una categoría del índice de comorbilidad de Charlson (cuando resulta igual a dos), pero no lo hicieron categorías superiores o inferiores ni mostró un efecto dependiente del orden de las categorías. Al realizar un análisis más exhaustivo, se encontró que la distribución del antecedente de cáncer no hematológico no es uniforme, ya que cinco casos de seis (83,3%) tenían una puntuación en la escala de comorbilidad de Charlson de 2 puntos. Para aclarar este punto, en un análisis detallado de todas las variables que componen la escala, dos de ellas mostraron un efecto significativo sobre la infección. El cáncer no hematológico

presentó un OR de 13,1 (IC 95% 2,2-76,8, $p=0,01$) en el análisis univariante y en el multivariante 15,8 (IC 95% 2,1-119,3, $p=0,008$). La diabetes también aumentó el riesgo de infección con un OR 3,8 (IC 95% 1,3-11,2, $p=0,01$) y en análisis multivariante presentó una OR 7,3 (IC 95% 1,8-29,7, $p=0,006$).

Respecto a las variables propias de cada ingreso en UCI, solo cabe analizar como factores de riesgo el lugar de procedencia y las escalas de gravedad de cada ingreso, que no demostraron efectos estadísticamente significativos. El análisis puede ser consultado en la Tabla 10. Otras variables registradas en este nivel se valoraron como efecto de la infección (por ejemplo, duración de la estancia en UCI).

Tabla 10 Análisis de factores de riesgo relacionados con el ingreso en UCI

	No IRDVE n=123	IRDVE n=22	Análisis univariante		Análisis multivariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Procedencia n (%)						
Urgencias	61 (49,6)	11 (50)	0,8 (0,3-1,9)	0,578	0,9 (0,3-2,5)	0,880
Quirófano	47 (38,2)	11 (50)	-			
Planta	14 (11,4)		-			
Otros	1 (0,8)		-			
Escala de gravedad ^a n (%)						
GCS	118 (95,9)	22 (100)				
Mediana (IC 95%)	8 (7-8)	7 (3-12)				
>8 puntos	40 (33,9)	8 (36,4)	0,9 (0,3-2,3)	0,823	0,8 (0,3-2,3)	0,683
APACHE II	107 (87,0)	19 (86,4)	1 (0,9-1,1)	0,840		
Mediana (IC 95%)	20 (19-21)	20 (18-24)				
SAPS III	99 (80,5)	17 (77,3)	1 (1-1,1)	0,076		
Mediana (IC 95%)	64 (61-67)	71 (59-81)				
Media de días de DVE	13,8 (12,1-15,4) ^b	32,8 (22,7-42,9) ^b				
Hasta infección		17,9 (13,1-22,6)	1 (1-1,1)	0,074	1 (1-1,1)	0,770
Número de DVE (más de uno) n (%)	14 (11,4%)	8 (36,4%)	4,4 (1,6-12,5)	0,005*	4,3 (1,2-15,6)	0,025*

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. OR: *Odds ratio*. GCS: *Glasgow Coma Scale*. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*. SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*. DVE: Drenaje ventricular externo.

^a En la regresión logística se expresa OR por punto de cada escala excepto la variable GCS que se incluye también como binaria, siendo referencia GCS>8. Las tres escalas presentan correlación entre sí, se incluye GCS en el análisis multivariante al presentar menos valores perdidos.

^b Diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,001$

La estimación de riesgo de IRDVE según los días de catéter acumulados por cada ingreso en UCI se muestra en la Figura 11. La mediana del tiempo

acumulado de DVE hasta la infección fue de 38 días (presentaron IRDVE el 50% de los pacientes que acumularon 38 días de DVE).

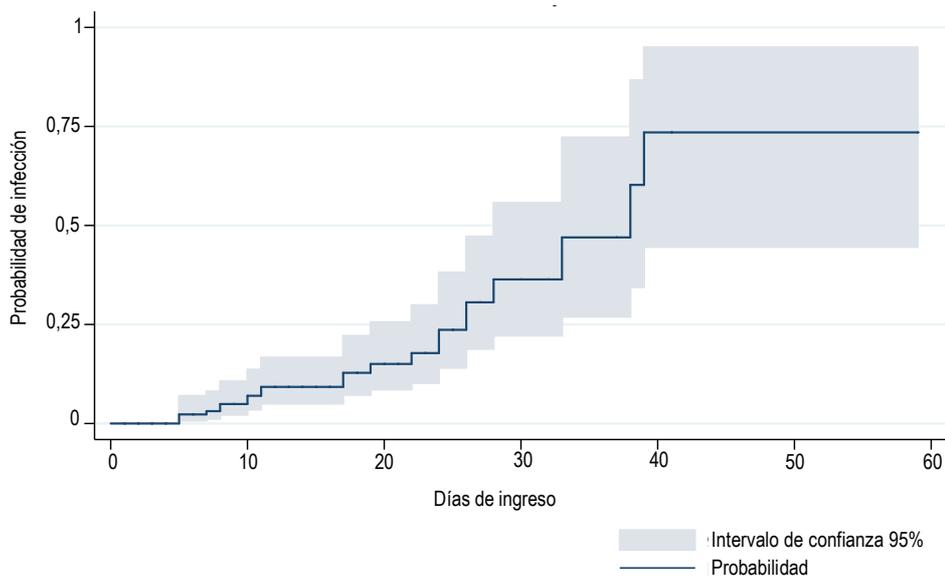


Figura 11 Estimación de probabilidad de infección asociada a DVE según los días de catéter acumulados en cada ingreso en UCI (siempre el mismo DVE o la suma de varios)

La valoración de los factores de riesgo relacionados con DVE pueden consultarse en la Tabla 11.

Se excluyó del análisis el motivo de la indicación por la distribución de los datos que puede inducir a una conclusión errónea, una de las opciones (hidrocefalia) es mucho más frecuente y acumula todos los casos excepto uno. Lo mismo ocurre con el lugar de inserción (todos excepto dos fueron colocados en quirófano).

Tampoco se incluyeron en el análisis de factores de riesgo el número de manipulaciones, la fístula de LCR ni los días de catéter porque su valor no es constante a lo largo de todo el seguimiento del DVE. Es decir, depende del momento de la valoración de la infección, y para este estudio se consideraron variables asociadas al momento de cada toma de muestra que se estudiarán más adelante. En esta tabla, se realiza para esas variables una comparación de proporciones entre los grupos de infección y no infección, pero esto no permite valorarlo como factor de riesgo. Hay que tener en cuenta que en esta tabla las variables se informan como total durante el tiempo de permanencia del catéter y no sólo hasta que se diagnostica la infección salvo que se puntualice lo contrario.

No obstante, se realizó como aproximación un análisis de supervivencia para las variables que se modifican con el tiempo de observación (fuga peridrenaje y número de toma de muestras), sin objetivar un aumento significativo de la tasa de infección de forma individual ni ajustada. No se tuvo en cuenta el efecto del nivel y se valoraron solo las manipulaciones realizadas antes del diagnóstico de infección.

Tabla 11 Factores de riesgo de IRDVE relacionados con el catéter

	No IRDVE n= 151	IRDVE n= 26	Análisis univariante		Análisis multivariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Motivo de la indicación n (%)						
Hidrocefalia	130 (86,1)	25 (96,2)				
Hipertensión intracraneal	19 (12,6)	1 (3,8)				
Disfunción VDVP	1 (0,6)	0				
Neumoencéfalo	1 (0,6)	0				
Lugar de inserción n (%)						
Quirófano	151 (100)	24 (92,3)				
UCI	-	2 (7,7)				
Profilaxis antibiótica n (%)	110 (73,3)	20 (76,9)	1 (0,3-3,7)	0,988	1,3 (0,3-5,1)	0,747
Manipulaciones n (%)						
Toma de muestras	95 (62,9)	26 ^a (100)				
Mediana (IC 95%)	1 (1-1)	3,5 (2-5)		<0,001 ^c		
Lavado de DVE	57 (37,7)	12 (46,2)				
Mediana (IC 95%)	0 (0-0)	0 (0-2)		<0,036 ^c		
Dosis de fibrinolítico	17 (11,3)	5 (19,2)				
Mediana (IC 95%)	0 (0-0)	0 (0-0)		0,148 ^c		
Tratamiento intratecal	1 ^b (0,66)	19 (73,1)				
Mediana (IC 95%)	0	5,5 (1,9)		<0,001 ^c		
Fístula de LCR n (%)	7 (4,7)	4 (15,38)		0,059		
Media de días (IC 95%)	11,7(10,5-13)	24,8 (19,6-30,1)		<0,001 ^d		
Hasta infección	-	15,3 (10,8-19,7)		0,048 ^d		
Recambio de DVE ^e n (%)	19 (12,6)	8 (30,8)	3,1 (1,2-8,1)	0,022*	5,2(0,9-30,1)	0,067
Obstrucción	13	6				
Malposición	0	2				
Salida accidental	3	0				
IRDVE	3	0				

Nota. IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. OR: *Odds ratio*. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. VDVP: Válvula de derivación ventriculoperitoneal. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. DVE: Drenaje ventricular externo. LCR: Líquido cefalorraquídeo.

^a Imprescindible para el diagnóstico

^b Continuación de una pauta antibiótica por IRDVE del DVE anterior

^c Comparación de proporciones para el número de manipulaciones de cada tipo o para existencia de fístula.

^d Comparación de medias

^e Se refiere a que el DVE es implantado como consecuencia de un recambio de un catéter previo.

Respecto al tiempo de DVE en el momento de la infección según el tipo de microorganismo que causa la IRDVE, para los CGP la infección se diagnosticó de media en el día 18,3 (IC 95% 12-24,5) mientras que en los BGN apareció en el día 12,1 (IC 95% 4,7-19,4). A pesar de que la infección por CGP es de media 6 días más tardía, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,171$).

En la Figura 12 se representa la estimación de probabilidad de IRDVE según los días que permanece cada DVE.

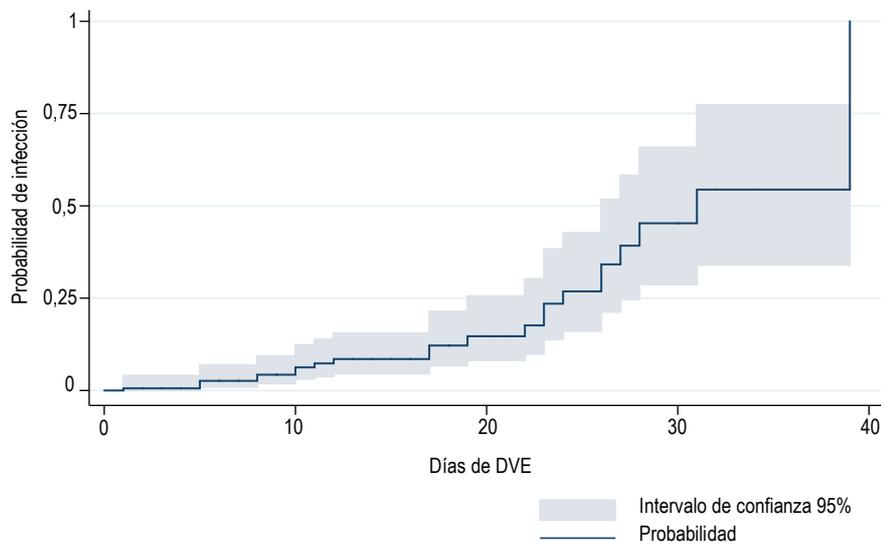


Figura 12 Estimación de probabilidad de infección asociada a DVE según los días de cada catéter

La mediana del tiempo de DVE hasta la infección fue de 31 días (en ese momento se han infectado el 50% de los DVE que aún permanecen insertados). El riesgo de infección del 25% corresponde con el día 24 y el 75% con el día 39.

Los factores de riesgo relacionados con el momento de la toma de la muestra se exponen en la Tabla 12. En el análisis univariante resultaron estadísticamente significativas la fístula de LCR, la colonización por germen multirresistente, la realización de lavados del DVE, el número de muestras previas y los días de DVE, pero en el análisis multivariante solo se confirmó el papel de la fístula de LCR y de la colonización por germen multirresistente. En un análisis conjunto del número de manipulaciones (que incluyó número de lavados del DVE, dosis de fibrinolítico, dosis de tratamiento intratecal, número

de muestras previas y otras manipulaciones) se estimó una OR de 1,1 (1-1,2) por cada manipulación siendo estadísticamente significativo ($p=0,03$). En el modelo multivariable se amplió ligeramente el intervalo de confianza, sin alcanzar significación estadística ($p=0,073$).

Tabla 12 Factores de riesgo relacionados con el momento de tomar la muestra

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	Odds Ratio (IC 95%)	<i>p</i>
Fístula de LCR	9,2 (1,7-48,6)	0,009*	11 (2,4-49,9)	0,002*
Colonización por germen multiresistente	2,9 (1,2-7,3)	0,023*	3,3 (1,2-9,3)	0,022*
Lavados del DVE	1,2 (1-1,5) ^a	0,044*	1,1 (0,9-1,5)	0,356
Dosis de fibrinolítico	1,1 (1-1,2) ^a	0,175	1 (0,9-1,1)	0,851
Dosis de tratamiento intratecal	1,2 (1-1,4) ^a	0,055	1,1 (0,9-1,3)	0,200
Muestras previas	1,8 (1,1-3) ^a	0,012*	1,4 (0,9-2,1)	0,141
Días DVE	1,1 (1-1,2)	0,001*	1 (0,9-1,1)	0,819

OR: *Odds ratio*. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. LCR: Líquido cefalorraquídeo. DVE: Drenaje ventricular externo

^a Por cada manipulación

4.4 Objetivo 3: Valorar el efecto de la IRDVE sobre la necesidad de recursos en UCI, días de estancia en UCI y hospitalaria y mortalidad.

En el análisis estadístico de variables modificadoras del efecto se identificó que un valor de GCS mayor o menor/igual de 8 puntos modifica el efecto de la infección sobre los días de vía central, catéter arterial, intubación orotraqueal, ventilación mecánica, sonda nasogástrica, sonda vesical y días de tratamiento antibiótico. Esto significa que el efecto de la IRDVE sobre las variables de estudio tiene distinta magnitud dependiendo de la gravedad del paciente al ingreso (valorada en este caso por GCS menor o igual a 8 puntos o GCS mayor de 8 puntos).

En la Tabla 13 se muestra la estimación del efecto de la infección sobre los días de cada dispositivo en cada categoría de GCS. Los días de los distintos tipos de dispositivos también se valoraron con ajuste por número de otras complicaciones, sin obtener diferencias reseñables.

Tabla 13 Efecto de la IRDVE en la necesidad de recursos durante el ingreso en UCI

	No IRDVE n=123	IRDVE n=22	Días atribuibles a la infección en pacientes con GCS > 8		Días atribuibles a la infección en pacientes con GCS ≤ 8		Signif. Global ^a
			Días	<i>p</i>	Días	<i>p</i>	<i>p</i>
DVE <i>n</i> (%)	123 (100)	22 (100)					
Media de días (IC 95%)	13,8 (12,1)	32,8 (22,7-42,9)	13,7 (4,3-23,0)	0,004*	22,0 (15-29,0)	0,000*	<0,001*
Catéter arterial <i>n</i> (%)	116 (81,1)	22 (100)					
Media de días (IC 95%)	13,8 (12,1-15,6)	22 (16,2-27,8)	4,5 (-3,4-12,4)	0,265	10,3 (4,4-16,2)	0,001*	0,001*
Vía central <i>n</i> (%)	109 (76,2)	19 (86,4)					
Media de días (IC 95%)	16,6 (13,9-19,4)	30,9 (22,4-39,4)	9,0 (-5,7-23,6)	0,227	15,8 (6,9-24,6)	0,001*	0,003*
Intubación orotraqueal <i>n</i> (%)	115 (80,4)	22 (100)					
Media de días (IC 95%)	12,2 (10,5-13,9)	16,8 (11,5-22,2)	0 (-7,4-7,4)	0,991	7,1 (1,6-12,6)	0,012*	0,035*
Traqueotomía <i>n</i> (%)	31 (21,7)	12 (54,5)					
Media de días (IC 95%)	22,5 (17,1-27,9)	28,8 (15-42,5)	0,9 (-24,4-26,3)	0,941	8,2 (-5,3-21,6)	0,226	0,630
Ventilación mecánica <i>n</i> (%)	115 (80,4)	22 (100)					
Media de días (IC 95%)	14,8 (12,3-17,3)	26,5 (18,2-34,7)	2,9 (-8-13,8)	0,597	16,4 (8,4-24,5)	<0,001*	0,001*
Sonda urinaria <i>n</i> (%)	123 (86)	22 (100)					
Media de días (IC 95%)	17,2 (14,3-20)	32,6 (22,5-42,7)	7,8 (-5,4-20,9)	0,244	19,5 (9,7-29,4)	<0,001*	<0,001*
Sonda nasogástrica <i>n</i> (%)	117 (81,8)	22 (100)					
Media de días (IC 95%)	20,1 (16,7-23,5)	39,5 (25,4-53,5)	7,8 (-8,5-24,1)	0,344	25,6 (13,5-37,7)	<0,001*	<0,001*
Mediana otras infecciones (IC 95%)	1 (1-1)	1 (0-2)	0 ^b (-1-1)	0,960	0,3 ^b (-0,5-1)	0,453	0,355
Tratamiento antibiótico <i>n</i> (%)	116 (81,1)	22 (100)					
Media de días (IC 95%)	15,4 (13-17,7)	35,2 (22,9-47,5)	9,9 ^c (1,7-18,1)	0,019*	22,2 ^c (16,1-22,3)	<0,001*	<0,001*
Colonización por germen multirresistente al alta <i>n</i> (%)	20 (16,3)	7 (31,8)					
			2,3 ^d (0,4-14,9)	0,371	2,5 ^d (0,7-8,7)	0,140	0,310

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. GCS: *Glasgow Coma Scale*. Signif. global: Significación global. DVE: Drenaje ventricular externo. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

^aLa significación global se refiere al modelo completo incluyendo la interacción.

^bNúmero de complicaciones infecciosas atribuibles a la infección

^cAjustado por número de otras infecciones, sin ajuste 25,9 días (IC 95% 16,8-35,1 *p* <0,001)

^dSe informa Odds Ratio. No hay modificación del efecto. En un estudio más detallado con ajuste además de IRDVE por otras variables conocidas por ser un factor de riesgo de colonización por gérmenes multirresistentes (días de ingreso en UCI, días de antibiótico y número de complicaciones infecciosas) solo el número de complicaciones infecciosas se mostró estadísticamente significativo (OR 2, IC 95% 1,1-3,6).

Respecto a la estancia en UCI, hospitalaria y mortalidad de cada paciente, los datos se muestran en la Tabla 14. Al igual que ocurría en la valoración de la necesidad de recursos en UCI, la variable GCS menor o igual a 8 también modificó la magnitud del efecto de la IRDVE sobre la estancia en UCI y hospitalaria. La infección no demostró efecto sobre la evolución a *exitus* ni se encontró influenciada en su magnitud de la asociación por la categoría de GCS. La variable GCS menor o igual a 8 en sí misma mostró efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad, con un OR 3,6 (1,5-8,2) y *p*=0,003. Esta relación tiene sentido clínico ya que se trata del grupo de pacientes que ingresaron en situación de coma.

Tabla 14 Efecto de la IRDVE sobre la estancia en UCI, hospitalaria y mortalidad

	No IRDVE n=120	IRDVE n=22	Días atribuibles a la infección en pacientes con GCS > 8		Días atribuibles a la infección en pacientes con GCS ≤ 8		Signif. global ^a
			Días	<i>p</i>	Días	<i>p</i>	
Estancia media en UCI (IC 95%)	22,2 (18,6-25,7)	41,7 (28,3-55,1)	9,1 (-7,1-25,3) ^b	0,270	25,5 (13,3-37,6) ^b	<0,001*	<0,001*
Media estancia hospitalaria (IC 95%)	53,1 (44,1-62,1)	88,8 (58,2-119,5)	33,3 (-3,5-70,1)	0,076	40,1 (12,3-67,9)	0,005	<0,001*
Exitus <i>n</i> (%)	43 (35,8)	9 (40,9)	2,6 ^c (0,8-8,4)	0,121	2,6 ^c (0,8-8,4)	0,121	0,815
En UCI	36 (30)	7 (31,8)	1,9 ^c (0,6-6)	0,280	1,9 ^c (0,6-6)	0,280	0,079
En planta	7 (5,8)	2 (9,1)	1,5 ^c (0,2-9,4)	0,673	1,5 ^c (0,2-9,4)	0,673	0,815
Atribuible a IRDVE	-	2 (9,1)					

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. GCS: *Glasgow Coma Scale*. Signif. global: Significación global. UCI: Unidad de cuidados intensivos. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

^a La significación global se refiere al modelo completo incluyendo la interacción.

^b Ajustado por mortalidad.

^c Se muestra Odds Ratio.

En la Figura 13 y Figura 14 se muestran las curvas de supervivencia para la duración del ingreso en UCI y hospitalario para los grupos de IRDVE y no IRDVE.

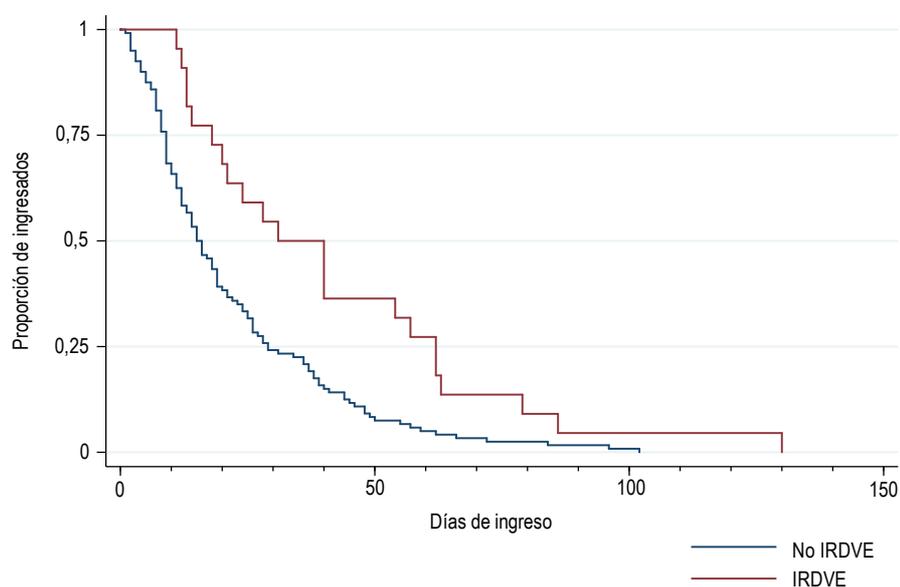


Figura 13 Curva de Kaplan-Meier que compara proporciones de ingreso en UCI en pacientes con IRDVE o sin IRDVE

Se comprobó que la probabilidad de ser alta de UCI y del hospital fue significativamente más baja cuando el paciente presentaba una IRDVE ($p=0,002$)

y $p=0,009$ respectivamente), efecto que se mantuvo al ajustarlo por número de complicaciones y por situación de coma al ingreso.

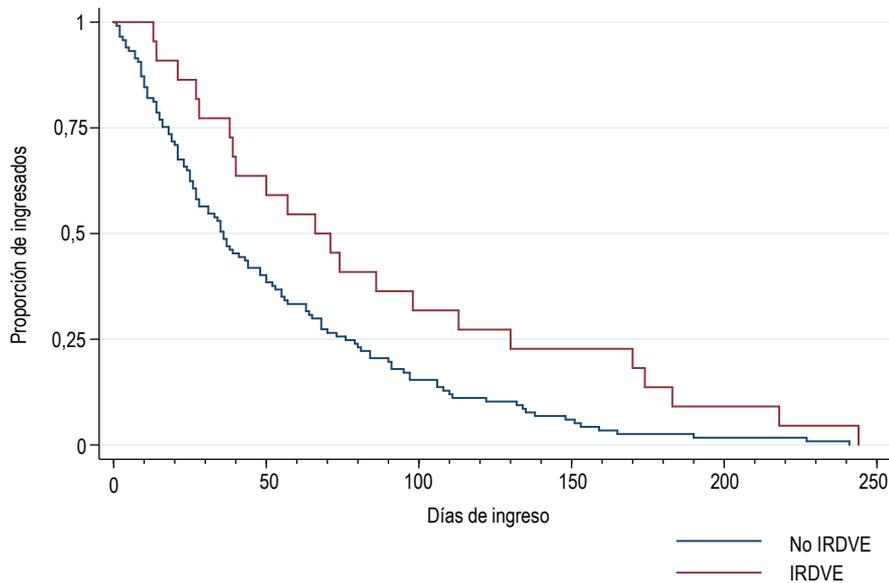


Figura 14 Curva de Kaplan-Meier que compara proporciones de ingreso hospitalario en pacientes con IRDVE o sin IRDVE

En las curvas Kaplan-Meier para estudio de la supervivencia en UCI y en el hospital no se evidenció que existieran diferencias significativas entre los grupos de IRDVE y no IRDVE.

4.5 Objetivo 4: *Evaluar la utilidad diagnóstica del análisis clínico, así como de los parámetros citoquímicos y microbiológicos en sangre y LCR de los pacientes con IRDVE.*

La sospecha diagnóstica de IRDVE comienza por una valoración clínica de los signos y síntomas que presenta el paciente. Su evaluación en el momento de la toma de cada muestra se muestra en la Tabla 15.

La prevalencia de la infección en las muestras fue del 10,6%, dato relevante para la valoración de los parámetros estadísticos.

Tabla 15 *Parámetros clínicos en el momento de la toma de muestra de LCR*

	No IRDVE n=219	IRDVE n=26	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	VPP ^a (IC 95%)	VPN ^a (IC 95%)
Fiebre (%)	172 (78,5)	24 (92,3)	92,3 (75,9-97,9)	21,5 (16,5-27,4)	12,2 (8,4-17,6)	95,9 (86,3-98,9)
Cefalea (%)	3 (1,4)	1 (3,8)	5,9 (1,1-27)	97 (91,5-99)	25 (4,6-69,9)	85,7 (78-91)
No aplicable ^a (%)	120 (54,8)	9 (34,6)				
Deterioro neurológico (%)	23 (10,5)	8 (30,8)	47,1 (26,2-69)	76,8 (67,5-84)	25,8(13,7-43,2)	89,4 (81,1-94,3)
No aplicable ^a (%)	120 (54,8)	9(34,6)				
Sospecha clínica de IRDVE ^b (%)	178 (81,3)	25 (96,2)	92,3 (75,9-97,9)	18,7 (14,1-24,4)	11,9 (8,1-17,1)	95,3 (84,5-98,7)
Sospecha de otro foco de infección (%)	83 (37,9)	1 (3,9)	3,9 (0,6-18,9)	62,1 (55,5-68,3)	1,2 (0,2-6,4)	84,5 (78,1-89,3)
Respiratorio	67 (80,7)					
Urinario	10 (12,1)					
Catéter	3 (3,6)	1 (100)				
Piel y partes blandas	2 (2,4)					
Abdominal	1 (1,2)					

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. Se: Sensibilidad. Sp: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

^a Calculados para la prevalencia real en el muestreo.

^bAl menos uno: Fiebre, cefalea o deterioro neurológico

Se obtuvieron 145 muestras bajo tratamiento antibiótico (59,2%), de las cuales descartaron infección 133 (91,7%) y se llegó al diagnóstico de IRDVE en 12 (8,3%). En las muestras que se tomaron sin tratamiento antibiótico, la prevalencia de la infección fue del 14%, ligeramente más elevada pero sin diferencias estadísticamente significativas.

En la práctica clínica habitual, cuando se sospecha una IRDVE se obtiene de forma urgente el resultado del análisis citoquímico de LCR. Una vez valorada la situación clínica y el resultado analítico, se debe decidir si iniciar tratamiento antibiótico o modificar la pauta previa para cubrir adecuadamente un foco en el SNC.

De 145 muestras que se tomaron bajo tratamiento antibiótico, se modificó la pauta en nueve casos de 133 con resultado de no infección (6,8%) y en ocho de 12 que sí presentaron IRDVE (66,7%). Esto supone que la decisión de modificar la pauta previa de tratamiento antibiótico para cubrir el foco en SNC fue adecuado solamente en el 66,7% de las IRDVE producidas bajo tratamiento. El 33,3% restante (cuatro episodios) permanecieron sin tratamiento antibiótico adecuado hasta el resultado del cultivo.

Por otra parte, se obtuvieron 100 muestras en pacientes que no recibían tratamiento antibiótico en ese momento, decidiendo iniciarlo en 14 casos que no

resultaron diagnosticados de IRDVE y también en 14 que sí presentaban infección. Esto implica que se inició tratamiento antibiótico precoz en todos los casos de IRDVE que no recibían ningún antimicrobiano, pero también se inició de forma innecesaria en 14 pacientes.

De las 245 muestras diagnósticas incluidas, en nueve no está disponible ningún dato del análisis citoquímico. La descripción del análisis citoquímico y microbiológico en LCR y de la analítica de sangre correspondientes a las 236 muestras está representada en la Tabla 16.

Tabla 16 Resultados de los análisis citoquímicos y microbiológicos en las muestras de LCR y analítica de sangre en el momento de tomar la muestra

Citoquímica LCR	Total n=236	Analítica de sangre	Total n=236	Microbiología	Total n=245
Glucorraquia n (%)	236 (100)	Glucemia n (%)	235 (99,6)	Tinción de Gram n (%)	240 (98,0)
Media mg/dl (IC 95%)	73,5 (70,2-76,8)	Media mg/dl (IC 95%)	142,4 (137,9-146,9)	Con hallazgos	18 (7,5)
Ratio glucosa ^a	235 (99,6)	Hematías n (%)	235 (99,6)	Cultivo n (%)	244 (99,6)
Media (IC 95%)	0,53 (0,51-0,55)	Media 10 ¹² /µl (IC 95%)	3,5 (3,4-3,6)	Con hallazgos	32 (13,1)
Hematías ^b n (%)	235 (99,6)	Leucocitos n (%)	235 (99,6)	Hemocultivos n (%)	176 (71,8)
Mediana /µl (IC 95%)	24 (18-40)	Media 10 ⁹ /µl (IC 95%)	12,1 (11,4-12,7)	Con hallazgos	28 (15,9)
Proteínas n (%)	233 (98,7)	Procalcitonina n (%)	175 (74,2)		
Mediana mg/dl (IC 95%)	65 (60-77)	Media ng/ml (IC 95%)	1,0 (0,1-1,8)		
Leucocitos n (%)	235 (99,1)				
Mediana /µl (IC 95%)	102 (72-135)				
Neutrófilos en LCR n (%)	186 (78,8)				
% Medio (IC 95%)	60,1 (56,9-63,3)				
IC Pfausler ^c	234 (99,6)				
Mediana (IC 95%)	1 (0,8-1,2)				
Lactato n (%)	63 (26,7)				
Media mmol/l (IC 95%)	4,7 (4,1-5,4)				

LCR: Líquido cefalorraquídeo. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. IC: Índice de celularidad

^a Glucosa en LCR dividido entre glucemia.

^b Expresado en miles

^c Se obtiene del cociente entre la ratio de leucocitos/hematías en LCR y la ratio de leucocitos/hematías en sangre. Realizado solo si hematías en LCR menor o igual a 5/µl.

Cabe reseñar que en una revisión de los datos se objetiva que el índice de celularidad de Pfausler aporta valores anómalamente altos en algunos casos cuando se utiliza con un LCR con pocos hematías. El punto de corte a partir del cual la concentración de hematías en LCR se debe ajustar no está establecido por lo que se decidió mantener la realización del índice con menos de 5 hematías /microlitro (límite de normalidad del laboratorio).

Tabla 17 Estudio de validez de las pruebas diagnósticas de laboratorio en LCR y sangre

	No IRDVE n=210	IRDVE n=26	p	AUC ROC (IC 95%)	Punto de corte óptimo	Sensibilidad ^a (IC 95%)	Especificidad ^a (IC 95%)	VPP ^a (IC 95%)	VPN ^a (IC 95%)
Glucemia n (%)	209 (99,5)	26 (100)		0,68		65,4%	65,1%	18,7%	93,9%
Media mg/dl (IC 95%)	140,3 (135,6-145)	159 (144,8-173,2)	0,002*	(0,62-0,74)	148	(46,2- 80,6)	(58,5- 71,2)	(12-27,9)	(88,8-96,7)
Leucocitos sangre n (%)	209 (99,5)	26 (100)		0,57		50%	73,6%	18,8%	92,3%
Media/μl (IC 95%)	12,0 (11,3-12,7)	12,8 (10,6-15,0)	0,250	(0,5- 0,63)	13,8	(32,1-67,9)	(67,3-79,1)	(11,4-29,6)	(87,3-95,5)
Procalcitonina sangre n(%)	154 (73,3)	21 (80,8)		0,56		42,9%	69,8%	15,8%	90,2%
Media mg/dl (IC 95%)	1 (0,1-2)	0,5 (0-1,1)	0,394	(0,48- 0,63)	0,16	(24,5-63,5)	(62,3-76,4)	(8,5-27,4)	(83,7-94,3)
Glucorraquia n (%)	210 (100)	26 (100)		0,66		73,8%	50%	92,3%	19,1%
Media mg/dl (IC 95%)	75,7 (72,4-79,0)	55,9 (44,4-67,5)	0,006*	(0,6-0,72)	64	(67,5-79,3)	(32,1-67,9)	(87,2-95,4)	(11,5-30)
Ratio glucosa LCR/suero n (%)	209 (99,5)	26 (100%)		0,77		74,6%	73,1%	95,7%	26,4%
Media (IC 95%)	0,55 (0,53-0,57)	0,37 (0,29-0,45)	<0,001*	(0,71-0,82)	0,48	(68,3-80,1)	(53,9-86,3)	(91,4-97,9)	(17,6-37,6)
Leucocitos LCR n (%)	209 (99,5)	26 (100)		0,7		57,7%	77,5%	24,2%	93,6%
Media /μl (IC 95%)	850,3 (474,0-1226,7)	1502,5 (401,1-2601,8)	<0,001*	(0,64-0,76)	457	(38,9-74,5)	(71,4-82,6)	(15,2-36,2)	(89,0-96,4)
Neutrófilos en LCR n (%)	162 (77,1)	24 (92,3)		0,80		66,7%	87,7%	44,4%	94,7%
Media de % (IC 95%)	57,6 (54,3-60,9)	77,2 (67,9-86,5)	<0,001*	(0,73-0,85)	81	(46,7-82,0)	(81,7-91,9)	(29,5-60,4)	(89,8-97,3)
IC Pfausler ^b n (%)	208 (99)	26 (100)		0,86		84,6%	75,5%	29%	97,6%
Mediana (IC 95%)	0,8 (0,7-1,1)	20,5 (2,4-61,2)	<0,001*	(0,81- 0,9)	2,2	(66,5-93,9)	(69,2-80,8)	(20,5-40,9)	(93,8-99,0)
Variación IC Pfausler ^c n (%)	113 (53,8%)	19 (73%)		0,91		84,2%	81,4%	43,2%	96,8%
Mediana (IC 95%)	-0,04 (-0,2-0,1)	19,9 (2,2-136,3)	<0,001*	(0,84-94,9)	1	(62,4-95,5)	(73,3-87,5)	(28,7-59,1)	(91,1-98,9)
Lactato LCR ^d n (%)	54 (25,7)	9 (34,6)		0,75		55,5%	90,7%	50%	92,5%
Media mmol/l (IC 95%)	4,4 (3,8-5)	6,6 (4,4-8,8)	0,019*	(0,62- 0,85)	7,1	(26,7-81,1)	(80,1-96,0)	(23,7-76,3)	(82,1-97,0)
Proteínas LCR n(%)	207 (98,6)	26 (100)		0,59		53,8%	61,4%	14,9%	91,4%
Media mg/dl (IC 95%)	188,3 (127,0-249,5)	227,0 (43-410,9)	0,117	(0,53-0,66)	81	(35,5-71,2)	(54,6-67,7)	(9,1-23,5)	(85,5-95,0)

IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. AUC ROC: Área bajo la curva ROC. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. LCR: Líquido cefalorraquídeo. IC: Índice de celularidad.

^a Para el punto de corte óptimo. VPP y VPN calculados para la prevalencia real en el muestreo.

^b Se obtiene del cociente entre la ratio de leucocitos/hematíes en LCR y la ratio de leucocitos/hematíes en sangre.

^c Respecto a la muestra previa si existe.

^d Solo disponible en 63 muestras.

En la Tabla 17 se muestra el análisis de las pruebas diagnósticas habituales. Se compararon los valores medios en los grupos de infección y no infección y se calculó el AUC ROC para cada parámetro. También se calculó el punto de corte óptimo basado en el AUC ROC y sus valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Hay que destacar la oscilación en los valores de algunas de las variables con los días de evolución de la patología de base lo cual puede tener repercusión en su valor diagnóstico. La evolución de la cifra de leucocitos en LCR en pacientes no infectados durante los primeros 21 días de ingreso en las muestras sin infección se representa en la Figura 15. La evolución del índice de celularidad se muestra en la Figura 16. Tanto en la evolución de los leucocitos como en el índice de celularidad (que están relacionados) se objetivó un aumento de la mediana de cifras basales en pacientes no infectados aproximadamente entre los días cuatro y nueve. En ambos casos este valor alcanza el punto de corte óptimo propuesto en la Tabla 18, por lo que hasta el 50% de los pacientes pueden presentar de forma basal valores patológicos compatibles con IRDVE en este momento evolutivo.

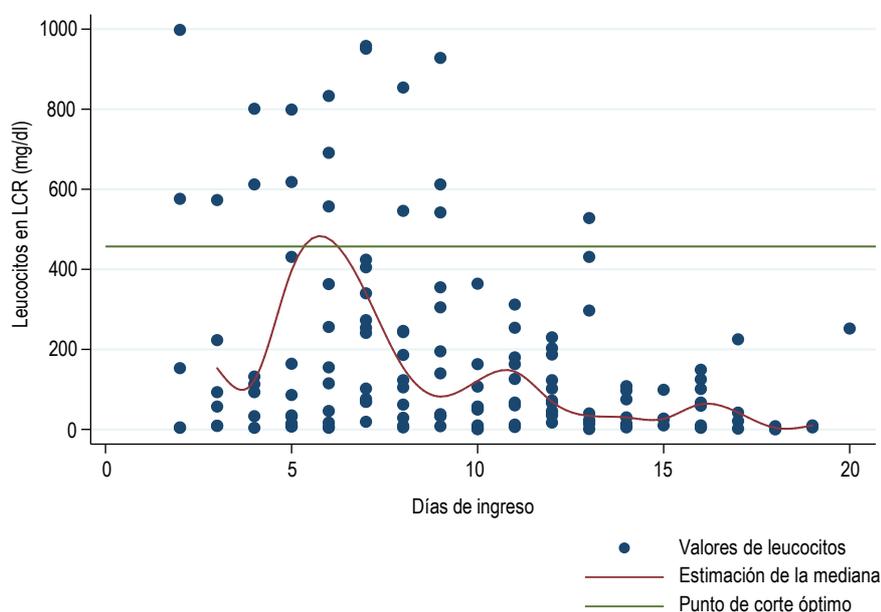


Figura 15 Evolución de la cifra de leucocitos en LCR en muestras de pacientes no infectados durante el ingreso en UCI. Recortados valores por encima de 1000 leucocitos/mcl ($n=28$, 13,4%) para mejorar la interpretación gráfica. En la estimación de la mediana se incluyen todos los valores.

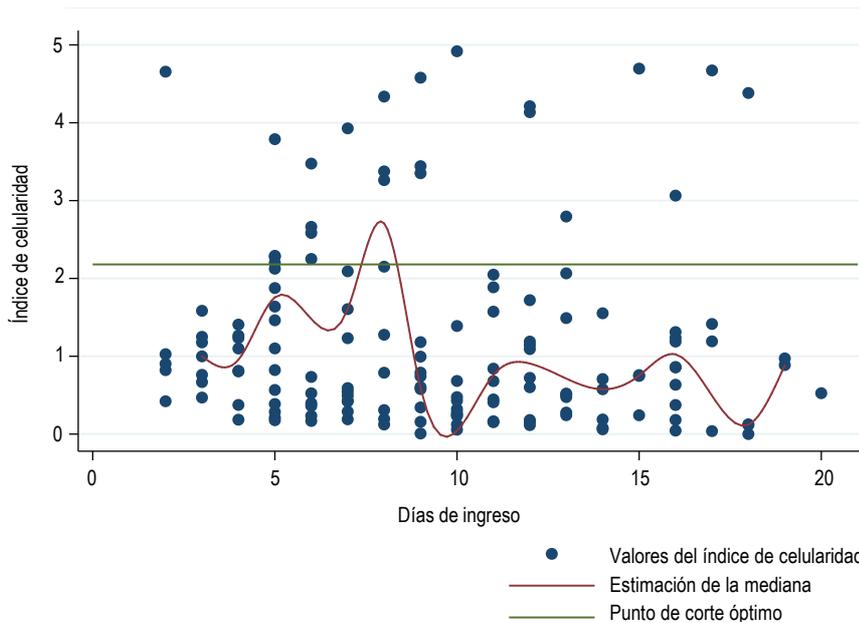


Figura 16 Evolución del índice de celularidad en muestras de pacientes no infectados durante el ingreso en UCI. Recortados valores de índice de celularidad por encima de 5 ($n=25$, 12%) para mejorar la interpretación gráfica. En la estimación de la mediana se incluyen todos los valores.

En la valoración de la ratio de glucosa en LCR/suero (Figura 17) y nivel de proteínas (Figura 18) no se observó ninguna tendencia evolutiva durante los primeros 21 días.

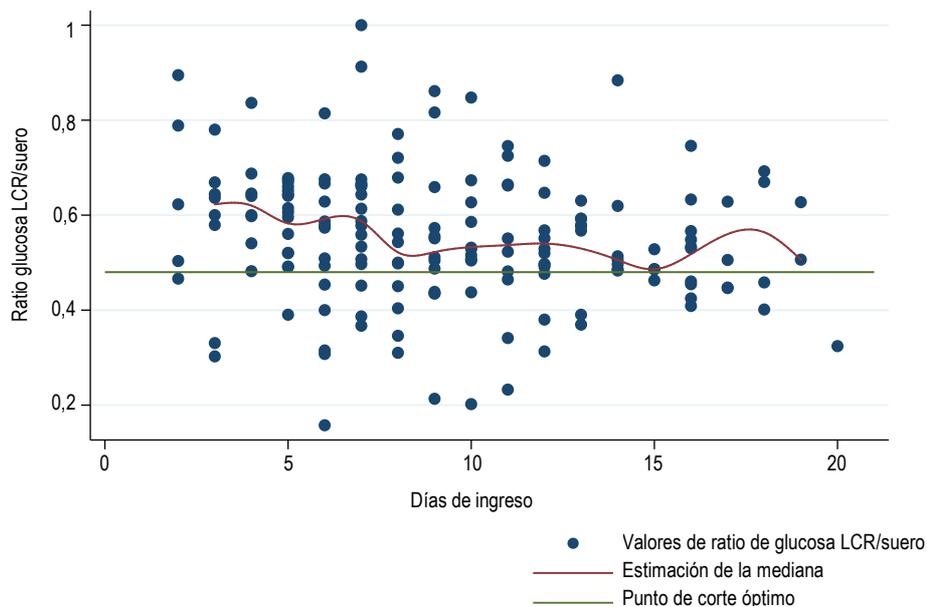


Figura 17 Evolución de la ratio de glucosa LCR/suero en muestras no infectadas durante el ingreso en UCI

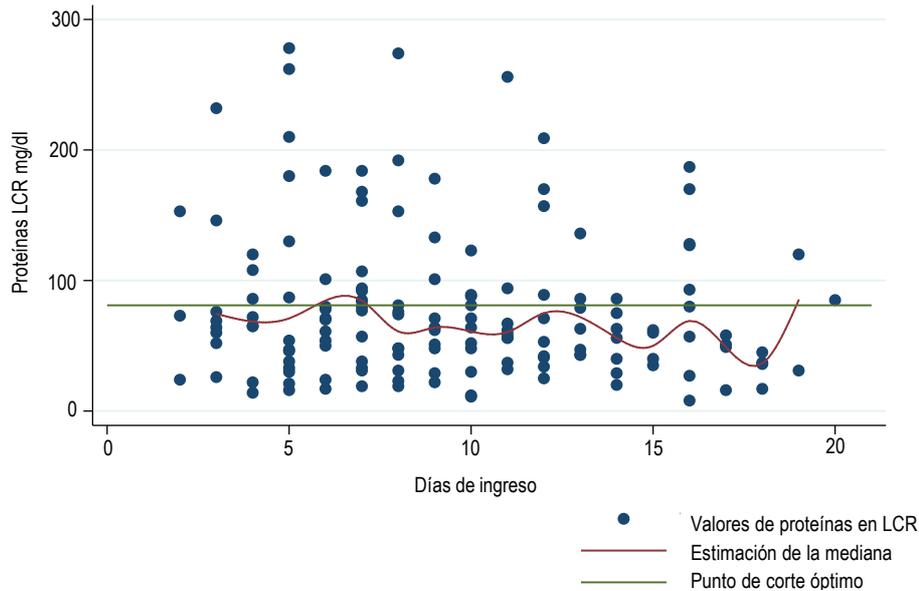


Figura 18 Evolución del nivel de proteínas en LCR en muestras de pacientes no infectados durante el ingreso en UCI. Recortados valores de proteínas en LCR ($n=20$, 9,7%) para mejorar la interpretación gráfica. En la estimación de la mediana se incluyen todos los valores.

Otro factor a tener en cuenta son las distintas características que se observan en el LCR dependiendo del agente causal de la infección. La media de ratio glucosa LCR/suero fue de 0,26 en BGN vs. 0,49 en CGP ($p=0,005$). En el caso de los leucocitos, la cifra media en LCR se situó en 852,3 células/microlitro para las infecciones por BGN y 557 células/microlitro en los CGP (no hay diferencia estadísticamente significativa, $p=0,139$). La diferencia tampoco fue estadísticamente significativa en el caso del índice de celularidad. En el nivel de proteínas se observó una tendencia a niveles más altos en las infecciones por BGN (234 vs. 52,8 miligramos/decilitro) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,076$). Lo mismo ocurrió con el lactato de LCR, con una media de 9,2 milimoles/litro en BGN y 5,3 milimoles/litro en CGP, pero con una $p=0,071$.

En la Tabla 18 se muestra la valoración diagnóstica de las pruebas microbiológicas más habituales.

Tabla 18 Valoración diagnóstica de los métodos microbiológicos convencionales

	No IRDVE n=219	IRDVE n=26	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	VPP ^a (IC 95%)	VPN ^a (IC 95%)
Tinción Gram LCR n (%)	215 (98,2)	25 (96,2)	72%	100%	100%	96,8
Con hallazgos	0	18 (72)	(52,4-85,7)	(98,2-100)	(82,4-100)	(93,6-98,5)
Cultivo LCR n (%)	218 (99,5)	26 (100)	96,2%	96,8%	78,3%	99,5%
Con hallazgos	7 (3,2)	25 (96,2)	(81,1-99,3)	(93,5-98,4)	(61,2-89,0)	(97,4-99,9)
Hemocultivos n (%)	152 (69,4)	24 (92,3)	29,2%	86,2%	25%	88,5%
Con hallazgos	21 (13,8)	7 ^b (29,2)	(14,9-49,2)	(79,8-90,8)	(12,7-43,4)	(82,4-92,7)

NOTA. LCR: Líquido cefalorraquídeo. Se: Sensibilidad. Sp: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

En todos los casos el resultado de la tinción de Gram fue congruente con las características del microorganismo aislado en el cultivo.

^aCalculado con la prevalencia real en el muestreo

^bEn 6 de 7 el resultado es coincidente con el cultivo de LCR

Dado que el médico asistencial debe decidir el inicio del tratamiento antibiótico para tratar una IRDVE lo antes posible, se valoró la construcción de un modelo predictivo de infección valorando los datos disponibles en un corto plazo de tiempo desde que se establece la sospecha.

Se consideró incluir los parámetros clínicos, pero se descartó al existir un 50% de pacientes en los que no eran valorables.

Se incluyeron como posibles factores de riesgo los días de DVE, los días de ingreso en UCI, la existencia de débito peridrenaje y el número de manipulaciones acumuladas.

De los parámetros analíticos se incluyeron los leucocitos en sangre, la ratio de glucosa en LCR/suero, leucocitos en LCR, índice de celularidad y proteínas en LCR. No se incluyeron el lactato en LCR y la procalcitonina en sangre por elevado número de valores perdidos. No se incluyó la glucemia por encontrar correlación con la ratio de glucosa.

Se valoró incluir la tinción de Gram, pero no fue posible al no existir variabilidad suficiente (concretamente, el valor de muestras sin infección con hallazgos en la tinción es de cero).

Cabe destacar que se obtuvieron modelos con baja sensibilidad, en caso del modelo máximo alcanzaba 42,3% con un AUC ROC de 0,91. Solo tres modelos de 255 presentaban una sensibilidad por encima del 40% manteniendo una especificidad por encima del 95%. El más sencillo fue el formado por los días de ingreso (DI), débito peridrenaje (DP), leucocitos en sangre (LS), ratio de glucosa (RG) e índice de celularidad (IC), que se muestra a continuación:

$$\text{Odds ratio IRDVE} = e^{0,09+0,01*DI+2,18*DP+0,07*LS-8,33*RG+0,002*IC}$$

Su sensibilidad se mantenía en 42,3%, con una especificidad de 98,5%, el AIC fue de 116,7 y su AUC ROC 0,89.

Partiendo de las mismas variables, se incluyó el resultado del cultivo. Cabe recordar que este parámetro no se puede aplicar hasta que conozcamos su resultado, que habitualmente es 24-48 horas tras iniciar la sospecha diagnóstica de IRDVE.

En líneas generales, cualquier modelo que incluya el cultivo mejora los parámetros de ajuste y predicción del modelo anterior. El modelo más sencillo y con mejor ajuste en este caso es el que incluye la ratio de glucosa LCR/suero (RG), el índice de celularidad (IC) y el cultivo (C):

$$\text{Odds ratio IRDVE} = e^{-1,34-9,44*RG+0,002*IC+6,54*C}$$

Mejoran notablemente los valores de ajuste (AIC=42,6 y prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow p=1) y su sensibilidad y especificidad (92,3 y 97,6% respectivamente). El AUC ROC es de 0,99. Se valoró incluir en el modelo los días de DVE, pero no aportaba mejor ajuste.

Las curvas AUC ROC de ambos modelos se muestran en la Figura 19.

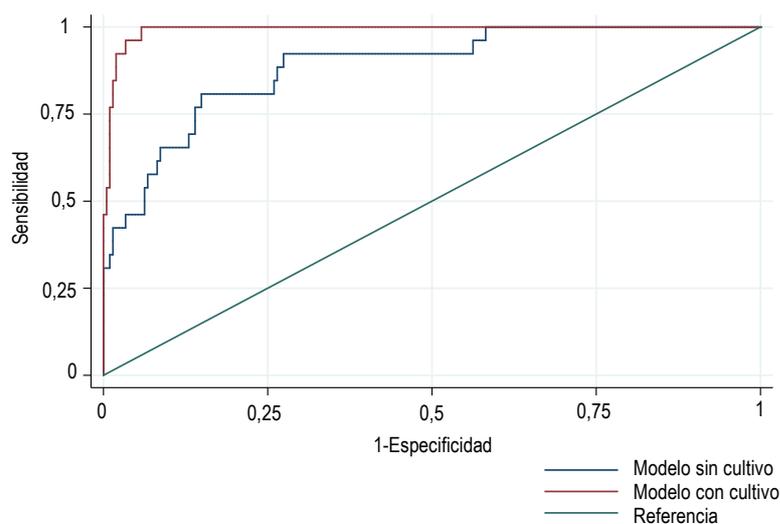


Figura 19 Curvas AUC ROC del mejor modelo con y sin cultivo microbiológico

4.6 Objetivo 5: *Evaluar la validez diagnóstica del test de PCR múltiple BCID de FilmArray® utilizando en muestra de LCR comparado con el cultivo microbiológico y aplicado al diagnóstico de IRDVE*

Para estudiar la validez diagnóstica del panel BCID de FilmArray® se realizó un estudio de casos y controles anidado y se tomó como referencia el resultado del cultivo.

Durante el análisis de las muestras además de valorar el informe automático emitido por el software de FilmArray® se realizó una revisión de las curvas de *melting*. Se observó que en algunas muestras existía representación gráfica de amplificación genética, aunque no alcanzaba el punto de corte establecido por el sistema para informarlo como positivo. Para valorar la relevancia de estos hallazgos se muestran los resultados obtenidos al bajar del punto de corte convencional a 0,075.

En la Tabla 19 se reproducen los resultados de las 70 muestras incluidas en la cohorte prospectiva de pacientes con DVE ingresados en UCI contemplando ambos puntos de corte.

Tabla 19 *Resultados de la evaluación de FilmArray BCID en el diagnóstico de infección nosocomial del SNC en pacientes de la cohorte prospectiva.*

Cultivo	FilmArray Punto de corte automático	FilmArray Punto de corte 0,075
Negativo (n=54)	Negativo (n=54)	Negativo (n=54)
<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo	Negativo
<i>Enterococcus fecalis</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=2)	<i>K. pneumoniae</i> (n=2)	<i>K. pneumoniae</i> (n=2)
<i>K. pneumoniae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i>
<i>Micrococcus luteus</i> ¹	Negativo	Negativo
<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>S. epidermidis</i>	Negativo	Negativo
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (n=4)	<i>Staphylococcus</i> sp (n=4)	<i>Staphylococcus</i> sp (n=4)
<i>Staphylococcus hominis</i>	Negativo	<i>S. hominis</i>
<i>S. hominis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. hominis</i>

Todas las muestras analizadas son de líquido cefalorraquídeo. En cuatro casos de cultivo negativo se sospecha infección relacionada con DVE a pesar del resultado.

¹Microorganismo no incluido en las dianas del panel BCID.

En la Tabla 20 se muestra el listado de analizar las 26 muestras de LCR de pacientes con infección nosocomial del SNC de otro origen.

Tabla 20 Resultados de la evaluación de FilmArray BCID en el diagnóstico de infección nosocomial del SNC en pacientes fuera de UCI o no incluidos en la cohorte de estudio de IRDVE.

Cultivo	FilmArray Punto de corte automático	FilmArray Punto de corte 0,075	Diagnóstico clínico (muestra)
Negativo (n=6)	Negativo (n=6)	Negativo (n=6)	
Negativo	Negativo	Negativo ¹	Meningitis postQ (LCR)
Negativo	Negativo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ²	Meningitis postQ (LCR)
<i>Candida parapsilopsis</i> y <i>Candida albicans</i>	<i>C. parapsilopsis</i> y <i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilopsis</i> y <i>C. albicans</i>	Colonización DVE (LCR)
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	Absceso cerebral (Absceso)
<i>Escherichia coli</i> (n=2)	<i>E. coli</i> (n=2)	<i>E. coli</i> (n=2)	Meningitis postQ (LCR) (n=2)
<i>E. coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>	Meningitis 2° a fistula de LCR (Hisopo fistula)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Meningitis postQ (LCR)
<i>Morganella morganii</i> ³	Negativo	Negativo	Meningitis postQ (LCR)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Meningitis postQ (LCR)
<i>P. aeruginosa</i>	Negativo	Negativo	Sospecha IRDVE (LCR)
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Infección VDVP (LCR)
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Infección craneoplastia (Exudado)
<i>S. aureus</i> y <i>Streptococcus oralis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> ⁴	Infección bomba intratecal (LCR)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	Infección dispositivo Omayá (LCR)
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	IRDVE (LCR)
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	Infección bomba intratecal (LCR)
<i>Streptococcus constellatus</i>	Negativo	<i>S. constellatus</i>	Infección VDVP (pus de válvula)
<i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Prevotella</i> ³ y <i>Fusobacterium</i> ³	<i>Streptococcus</i> spp. y <i>Haemophilus</i>	<i>Streptococcus</i> spp. y <i>Haemophilus</i>	Absceso cerebral ⁵ (Absceso)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>	Absceso cerebral (Absceso)

Nota. PostQ: Postquirúrgica. LCR: Líquido cefalorraquídeo. DVE: Drenaje ventricular externo. IRDVE: Infección relacionada con drenaje ventricular externo. VDVP: Válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

¹ Se detecta una curva por debajo de ambos puntos de corte para *Acinetobacter* spp. Se realiza PCR 16S, positiva para *Acinetobacter baumannii*.

² Se confirman los hallazgos con PCR 16S positiva para *Pseudomonas aeruginosa*.

³ Microorganismo no incluido en las dianas del panel BCID.

⁴ Se detectan dos curvas de *Streptococcus* spp. que no alcanzan el punto de corte. Se realiza cultivo y FilmArray BCID del exudado purulento de la bomba, siendo identificado en ambos casos *S. aureus* y *Streptococcus* spp.

⁵ Tras meningitis por *Haemophilus*.

Respecto a la detección de resistencias en las muestras de la Tabla 19 y Tabla 20, en los 10 casos de *Staphylococcus* spp. detectados por el panel BCID (corte automático) se detectó la presencia del gen *mecA*, codificante de resistencia a meticilina. Este resultado fue concordante con la detección del gen por otra técnica de PCR. Se detectó un caso causado por *Enterobacter cloacae*

productor de BLEE (betalactamasa de espectro extendido) y carbapenemasa tipo OXA-48 y otro por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems, pero estos mecanismos de resistencia no se detectan en el panel.

Cabe destacar que en tres muestras se identificaron en el cultivo microorganismos no incluidos en el panel BCID.

A continuación, se muestran las tablas de contingencia de los resultados de FilmArray respecto al cultivo, con el punto de corte convencional (Tabla 21) y reajustado a 0,075 (Tabla 22).

Tabla 21 Resultados de cultivo frente a FilmArray (punto de corte convencional)

		Cultivo	
		Negativo	Positivo
FilmArray	Positivo	0	25
	Negativo	62	9

La sensibilidad de FilmArray con punto de corte convencional considerando el cultivo la prueba de referencia perfecta fue de 73,5% (IC 95% 56,5-85,4%) y la especificidad del 100% (IC 95% 94,2-100%). Existió un porcentaje de falsos negativos del 26,5% (IC95% 14,6-43,1%). Teniendo en cuenta que la prevalencia de casos en las muestras fue del 10,6%, se calcula que el VPP fue de 100% y el VPN fue del 96,9% (IC 95% 94,5-98,3%).

Tabla 22 Resultados de cultivo frente a FilmArray (punto de corte 0,075)

		Cultivo	
		Negativo	Positivo
FilmArray	Positivo	1	27
	Negativo	61	7

La sensibilidad de FilmArray con el punto de corte en 0,075 considerando el cultivo la prueba de referencia perfecta fue de 79,4% (IC 95% 63,2-89,7%) y la especificidad del 98,4% (IC 95% 91,4-99,7%). Existe un porcentaje de falsos negativos del 20,6% (IC95% 10,4-36,8%). Teniendo en cuenta que la prevalencia de casos en las muestras fue del 10,6%, se calcula que el VPP fue de 85,4% (IC 95% 45,1-97,6) y el VPN fue del 97,6% (IC 95% 95,3-98,8%).

4.6.1 Aplicación de panel BCID de FilmArray® en el diagnóstico de IRDVE

Cuando se aplica el resultado del panel BCID de FilmArray® respecto al diagnóstico clínico de infección, se encuentra una sensibilidad del 75% (50,5%-89,8%) y una especificidad del 100% (93,4%-100%). La sensibilidad asciende a 81,2% (57%-93,4%) cuando se tiene en cuenta el punto de corte 0,075. Con una prevalencia teórica de 10,6%, el VPP es de 100% con ambos puntos de corte y el VPN 97,2% (93,6%-98,8%) y 97,85% (94,3%-99,2%) para el corte convencional y 0,075 respectivamente.

Tal y como se fue realizado previamente en otros apartados, se pretendió incorporar en la valoración del modelo predictivo el resultado del panel BCID de FilmArray®, pero se obtuvieron resultados muy inestables por la falta de casos en alguna de las celdas de la tabla de contingencia, por lo que no fue factible proponer un modelo de predicción.

5 DISCUSIÓN

En la presente Tesis se ha estudiado el diagnóstico de la IRDVE desde una perspectiva holística. Para ello, en primer lugar se han descrito de manera detallada las características de la población de estudio (objetivo 1). A continuación, se ha analizado la incidencia, prevalencia y circunstancias en las que ha aparecido la infección (objetivo 2). Posteriormente, se han analizado las implicaciones que el diagnóstico de esta infección tiene en un paciente de UCI (objetivo 3). Por último, se ha evaluado la utilidad que tienen los distintos test diagnósticos convencionales y una nueva técnica molecular rápida para el diagnóstico de esta entidad (objetivos 4 y 5). A continuación, se discuten uno a uno los distintos apartados.

5.1 Objetivo 1: *Describir las características clínicas, variables de ingreso y manejo de los pacientes portadores de DVE en la UCI del Hospital Universitario Central de Asturias en el periodo 2017-2020.*

5.1.1 Características clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte

Desde el año 2020 con la aparición de la pandemia por COVID-19 las características de los pacientes ingresados en las UCI han cambiado, especialmente en el contexto de las primeras olas, por el aumento significativo de ingresos de pacientes debidos a esta enfermedad respiratoria y sus particularidades. Para comparar la muestra del presente estudio debemos retroceder al último informe ENVIN-HELICS antes del surgimiento de la pandemia, tratándose en este caso del informe correspondiente al año 2019⁷².

El informe ENVIN-HELICS incluye en su base de datos ingresos en UCI por cualquier causa, sin diferenciar los datos por motivo de ingreso en la unidad. Este registro refiere una mayor prevalencia del género masculino (64%) como también se evidenció en la Tabla 4 del presente trabajo (59,1%). La media de edad también fue similar en ambas bases de datos, informando 63,2 años (desviación estándar 15,9) en los datos nacionales y 61,9 (IC 95% 59,6-64,2)

años en la muestra local. Respecto a pacientes portadores de DVE ingresados en UCI, en otras series se informó una edad media inferior que oscila entre los 34 y los 58 años y una distribución de género equilibrada (46-55% varones)^{35,36,38,73,74}.

En la muestra del presente estudio, más de la mitad de los pacientes (casi un 60%) presentaron un índice de Charlson de 0, por lo que se trata de un grupo de pacientes con baja comorbilidad. Dicha escala fue diseñada para estimar la mortalidad a un año según su puntuación clasificada en cuatro categorías (0 puntos, 1-2 puntos, 3-4 puntos y 5 o más puntos) y también para estimar la mortalidad a 10 años aunque con distintas categorías (0 puntos, 1 punto, 2 puntos, 3 o más puntos)⁷⁵. Se ha utilizado para predecir mortalidad en múltiples grupos de población, entre los que se encuentran los pacientes ingresados en UCI⁷⁶.

El motivo de ingreso más frecuente en los pacientes portadores de DVE en nuestra serie fue la hemorragia espontánea supratentorial, seguida por la HSA aneurismática y a continuación con una presencia mucho menos relevante la hemorragia infratentorial. Estas tres patologías representaron más del 75% de los casos, encontrando prevalencias menores del 5% en otras causas. El predominio de la patología hemorrágica intracraneal también se encuentra en otros estudios como principal motivo de ingreso en pacientes con DVE, aunque siendo la primera causa la HSA^{36,77}. La importancia de la hemorragia cerebral en la muestra es congruente con que casi el 80% de los pacientes presentasen vertido de sangre intraventricular al ingreso en UCI, factor muy relacionado con la fisiopatología de la hidrocefalia en el paciente neurocrítico, y siendo esta la causa más frecuente de colocación de DVE en este estudio. En series de pacientes portadores de DVE con patología únicamente hemorrágica, se informan hasta un 97% de casos con LCR hemático⁷³. Este es un factor de vital importancia para comprender la dificultad de interpretación de los datos citoquímicos del análisis de LCR tal y como se discutirá en el objetivo 4.

Respecto a la estancia media en UCI de los pacientes portadores de DVE de la presente serie, encontramos que se prolongó más del triple que la media nacional referida en el informe ENVIN-HELICS que incluye ingresos por cualquier motivo (25,2 vs. 7,1 días)⁷². Es difícil establecer una comparación con otras fuentes de datos, especialmente en pacientes portadores de DVE, ya que

es habitual que se informe separada en grupos de infección y no infección y las características de los pacientes son variadas. En la serie que presentaron Mounier *et al.*, que incluyó 101 pacientes, se informó una estancia media en UCI de 18 días (IC 95% 12-24), inferior a la referida en nuestro estudio²⁶. También informa de una mediana de puntuación en GCS de 11 puntos, por lo que atendiendo a este dato se trata de pacientes menos graves que los incluidos en nuestro estudio. Respecto a la estancia media hospitalaria, la evidenciada en nuestra serie (58,7 días, IC 95% 49,6-67,8) fue superior a la de los no infectados y también a la de pacientes con IRDVE publicadas en otras series^{26,77}.

Respecto a la mortalidad en UCI de los pacientes portadores de DVE, fue muy superior a la presentada por los pacientes de UCI a nivel nacional incluyendo todo tipo de patología (30,3% vs. 9,7%)⁷². Mounier *et al.*, aunque con una mediana de GCS más favorable como ya se ha comentado (11 puntos), informaron una mortalidad en UCI del 22,8%²⁶. Sin embargo, también se han publicado estudios con mortalidad entre el 30 y el 37% en pacientes portadores de DVE^{38,50}.

En series limitadas a pacientes neuroquirúrgicos portadores de DVE las cifras publicadas sobre mortalidad hospitalaria son muy dispares, desde un 45% (solo pacientes con hemorragia cerebral) en el Hospital Cristo Redentor de Brasil, a un 12,4% en un informe de 594 pacientes de tres hospitales en Shanghai^{73,74}. En este último caso, hay que puntualizar que un 65,3% de los pacientes incluidos tenían una puntuación en la GCS entre 13 y 15 puntos al ingreso. Dada la variabilidad de criterios de inclusión en las series disponibles en la literatura, los diferentes criterios en el informe de los datos, la complejidad de los pacientes de UCI y la influencia de gran número de factores que afectan a la mortalidad hospitalaria, la comparación de cifras debe realizarse con prudencia.

5.1.2 Variables de ingreso en UCI

Las variables de ingreso en UCI se presentaron en la Tabla 5. La mitad de los pacientes incluidos en la cohorte de estudio ingresaron procedentes del Servicio de Urgencias, y el 40% de quirófano. La implantación del DVE en la mayoría de los casos es una urgencia y es habitual que se requiera en las

primeras horas de evolución de la patología del paciente, lo que explica que un porcentaje elevado fuesen trasladados a quirófano antes del ingreso en UCI.

Respecto a escalas de gravedad, la GCS es de uso rutinario y extendido en todas las UCI para medir el nivel de consciencia de un paciente. Se valora la apertura ocular, la respuesta motora y la respuesta verbal, otorgando una puntuación total entre un mínimo de 3 puntos y un máximo de 15. Su uso más común es en el daño cerebral traumático, pero se ha extendido su aplicación a cualquier tipo de paciente con deterioro del nivel de consciencia o daño cerebral. Una puntuación entre 13 y 15 puntos (inclusive) corresponde con un daño cerebral leve, de 9 a 12 puntos corresponde con un daño cerebral moderado y si presenta 8 o menos puntos el daño cerebral es grave. Además, una puntuación de 8 puntos o menos corresponde con una situación de coma y habitualmente marca la necesidad de intubación y conexión a ventilación mecánica⁷⁸. La mediana de puntuación en la GCS de los pacientes del estudio fue de 7 puntos, lo que implica que más de la mitad de los pacientes presentaban un daño cerebral grave. En pocas series de características similares se informa del valor descriptivo de GCS, pero cuando se muestra se presentó un valor de GCS más alto (10-11) o similar (7,5)^{26,79}.

Otra escala de uso extendido en las UCI es la APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*), que utilizando el peor valor en las primeras 24 horas de una serie de variables clínicas realiza una estimación de mortalidad durante el ingreso en UCI⁸⁰. Su valor oscila entre 0 y 71 puntos. En el presente estudio el valor mediano de la escala APACHE II fue de 20 puntos, que en paciente no postoperado corresponde con una mortalidad predicha del 35,5 % (30% en paciente en postoperatorio). Estos datos se aproximan a las cifras de mortalidad descrita en esta serie. No obstante, se trata de una puntuación superior a la media nacional de los ingresos en UCI por todas las causas, que se encuentra en 14,9 puntos⁷². En otras series de pacientes portadores de DVE existe importante variabilidad, encontrando estudios con valores similares pero también inferiores (entre 10 y 20 puntos)^{38,41,50,81-83}.

La escala SAPS III (*Simplified Acute Physiology Score III*) también es de uso extendido en las UCI y valora la probabilidad de fallecimiento al alta hospitalaria. Está compuesta por variables dependientes de las características

del paciente antes del ingreso, variables sobre las circunstancias del ingreso en UCI y variables de función orgánica dentro de la primera hora de ingreso⁸⁴. En nuestra serie, una mediana de 65 puntos equivale a una mortalidad hospitalaria predicha de 46,6%, superior a la que se encontró en el estudio.

Una de las principales complicaciones de los pacientes ingresados en UCI es la infección nosocomial. En el caso de los pacientes portadores de DVE, el 66,9% presentaron algún tipo de infección nosocomial en la UCI sin tener en cuenta la infección del DVE. Esta cifra es muy superior a la publicada en el informe ENVIN en pacientes de UCI que ingresan por cualquier patología, que refiere un 8,1%⁷². Por tanto, se trata de un grupo de pacientes en UCI con un elevado número de complicaciones infecciosas nosocomiales. En una serie española de 32 pacientes portadores de DVE se informa que presentan otra infección nosocomial el 40% de los pacientes²⁷. Esta cifra es similar a la referida por Dos Santos *et al.* que informa de complicaciones infecciosas en el 64% de los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea que precisaron DVE⁷³. Esto se relaciona con los datos comentados previamente como son la mayor gravedad al ingreso y la mayor duración de la estancia en UCI.

La elevada frecuencia de infección nosocomial tiene como consecuencia que el 95,2% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, porcentaje superior al 63,6% documentado en el registro ENVIN-HELICS⁷². Cabe destacar que los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico durante el ingreso en UCI lo hicieron con una duración media prolongada (18,5 días) a pesar de presentar al menos la mitad de ellos tan solo un episodio de infección intra-UCI.

Respecto al tiempo que cada paciente es portador de DVE, se registró una media de 16,7 días (IC 95% 14,4-19,0), por lo general una permanencia más larga que la descrita en otros estudios, que oscila entre 7 y 13 días^{26,38,39,83,85}. Es habitual que un paciente pueda precisar más de un catéter, bien por disfunción del mismo o porque se retira y más adelante en su evolución vuelve a precisarlo. En el presente estudio precisaron un solo catéter el 84,8% de los pacientes, porcentaje similar a lo publicado en otras series^{26,38}.

Atendiendo a la necesidad de otras técnicas durante el ingreso en UCI, las cifras de los pacientes portadores de DVE fueron en general muy superiores a los pacientes de UCI en global según el registro nacional⁷². Los portadores de DVE tuvieron una prevalencia de uso de catéter venoso central un 26% superior,

con una duración media aproximada de 10 días más. La indicación de ventilación mecánica fue superior al doble tanto en prevalencia como en duración (94,5% vs. 40,2% y 16,7 días vs. 8 días). Aunque existen pocas referencias en la literatura, en un grupo de pacientes portadores de DVE ingresados por hemorragia intracerebral informaron de que solo el 2,8% de los pacientes requirieron traqueotomía frente al casi 30% de nuestra serie⁴². Las necesidades de sondaje urinario también fueron superiores en el grupo de pacientes portadores de DVE, precisándolo un 100% de los casos frente a un 76,4% en el registro de pacientes ingresados por cualquier motivo. Una vez más, los días de permanencia de la sonda en nuestra muestra duplicó las necesidades medias del paciente general de UCI (19,5 días vs. 7,8 días)⁷².

Se trata de datos que habitualmente no se presentan en series de estas características pero que traducen el nivel de riesgo de complicaciones (sobretudo infecciosas) a las que están sometidos los pacientes neuroquirúrgicos graves. Estos requerimientos de medidas invasivas en UCI se vinculan a la situación neurológica del paciente, teniendo en cuenta que más de la mitad de los casos ingresan en situación de coma.

5.1.3 Variables dependientes de DVE

En las guías de práctica clínica publicadas por la IDSA en 2017 se recomienda el uso de catéteres impregnados en antibiótico, ya que existe evidencia científica que avala que contribuyen a la disminución de las tasas de infección¹⁴. En nuestro caso, se utilizaron DVE impregnados en clindamicina y rifampicina. A pesar de la recomendación, en muchos centros todavía su uso no es sistemático⁸⁶.

Al igual que ocurre en otras series y como se presentó en la Tabla 6, el motivo más frecuente por el que se indicó un DVE fue la hidrocefalia^{26,35}. En la mayoría de los casos la técnica se realizó en quirófano, que es la práctica clínica habitual también en otros centros^{35,38,73}. En el 75% de las implantaciones de DVE existía constancia de la administración de tratamiento antibiótico profiláctico, datos similares a los publicados en otras series, con una prevalencia que oscila entre el 58% al 85,3%^{20,27,35,36,39}. Hay que tener en cuenta que en la UCI se realiza tratamiento antibiótico profiláctico en pacientes con intubación por bajo nivel de consciencia durante las primeras 24 horas en el contexto del programa

Neumonía Zero. Actualmente se recomienda la administración de tratamiento antibiótico profiláctico para la implantación de DVE, pero no mantenerla de forma prolongada ya que aumenta el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes y de colitis por *Clostridioides difficile*^{14,15}.

Al igual que ocurre con los días de catéter por paciente, cada DVE de forma individual se mantiene de media más días que lo informado en otras fuentes, donde se registran cifras entre 6 y 12 días frente a 13,7 días^{26,27,34,38,39,87}. En nuestro caso, un 12,6 % de los drenajes se colocaron sustituyendo a uno previo, mayoritariamente por obstrucción, pero también por malposición, salida accidental o infección. Arts *et al.* realizaron un estudio analizando las complicaciones relacionadas con DVE en 100 pacientes ingresados en UCI por HSA⁸⁸. Encontraron que una cuarta parte de los pacientes presentaban complicaciones relacionadas con el catéter, de las cuales la más frecuente era la malposición (16 episodios), seguido de la infección (11 episodios) y de la obstrucción (nueve episodios).

Respecto a las manipulaciones del catéter, no se encuentra en la literatura una descripción completa del tipo ni la cuantificación de estas para comparar. Sí existen referencias respecto a la toma de muestras, con pautas de actuación distintas entre centros y entre los estudios publicados. Por ejemplo, en una serie de 21 unidades neuroquirúrgicas en Reino Unido se describen tomas de muestra en la mitad de los casos una o dos veces a la semana, mientras que casi en el 5% se realizaban a días alternos y en 1,4% de los catéteres se tomaban muestras diariamente³⁵. La recomendación actual respecto a la toma de muestras actual es obtenerlas únicamente cuando se considere clínicamente indicado y no de forma rutinaria¹⁵. Esta medida pretende minimizar las manipulaciones del DVE y evitar el sobrediagnóstico de IRDVE cuando no existe una situación clínica sugestiva (tratar meningitis aséptica, colonizaciones de catéter...). Respecto a otro tipo de manipulaciones, cabe destacar que casi el 40% de los DVE precisaron lavados del trayecto, habitualmente por obstrucción por coágulos o fibrina.

El 6,2 % de los DVE presentaron fístula de LCR. Lo más habitual es que se produzca pérdida de LCR en el punto de inserción del catéter. El porcentaje presentado se encuentra en el límite inferior de lo informado por otras series, donde esta alcanza incluso el 17,9%^{26,41,74,89}.

5.1.4 Características clínicas en la toma de muestras de LCR

La valoración clínica de una posible infección del SNC en un paciente neurocrítico está dificultada por la situación neurológica asociada a su enfermedad de base. Los síntomas clásicos de cefalea, náuseas o deterioro del nivel de consciencia son poco valorables en el contexto de un coma estructural o farmacológico. Como se mostró en la Tabla 7, esta situación es la que se encontró en aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio en el momento de obtener una muestra de LCR. En casi un 83% de los pacientes se decidió obtener la muestra con sospecha clínica de IRDVE, pero en la mayoría de los casos por la aparición de fiebre y no por otros datos clínicos. La valoración de la fiebre en pacientes de UCI también es una tarea compleja, ya que habitualmente estos se encuentran expuestos a múltiples riesgos de complicaciones infecciosas (vía aérea artificial, catéter venoso, catéter arterial, sondaje urinario...). Esto se traduce en que en el 34,3% de los casos se sospechaba otro foco de infección cuando se decidió obtener la muestra de LCR para la valoración de una posible IRDVE.

La elevada prevalencia de complicaciones infecciosas en los pacientes de UCI también determina que en torno el 60% de los pacientes recibían tratamiento antibiótico al obtener las muestras para cultivo. Esto tiene implicaciones a la hora de valorar la rentabilidad del cultivo convencional frente a otras técnicas de detección microbiológica tal y como se discutirá en los objetivos 4 y 5.

5.2 Objetivo 2: *Describir la epidemiología, tasa de incidencia y etiología de la IRDVE y valorar los factores de riesgo asociados.*

5.2.1 Epidemiología, tasa de incidencia y etiología de la IRDVE

En la literatura científica se ha discutido ampliamente la dificultad que existe para la comparación de resultados entre las series publicadas al presentar distintos criterios diagnósticos para considerar un caso como IRDVE²⁰. En un metaanálisis que incluye 40 artículos publicados entre 1984 y 2018 se informa de una prevalencia de ventriculitis del 23%, superior a la que se identificó en

nuestra serie (15,5%)³⁰. Otro metaanálisis publicado en 2015 informa de una tasa de incidencia de 11,4 episodios por 1000 días de catéter, muy similar a la obtenida en el presente estudio (12 IRDVE por 1000 días de DVE)²¹. Seleccionando únicamente los estudios más recientes, se referencian tasas que oscilan entre 2,8 y 7,7 casos por 1000 días de catéter, con un único caso con una tasa superior a 20 casos por 1000 días de DVE. Sin embargo, si se valoran los estudios anteriores al año 2010, casi la mitad presentan tasas de infección que superan 20 casos por 1000 días de DVE²¹. Esto podría sugerir una tendencia temporal descendente en la evolución de las tasas de infección, que se podría relacionar con el mejor conocimiento de la enfermedad, con el uso de catéteres impregnados en antibióticos y también con un aumento de las medidas de prevención.

Respecto a la etiología de la IRDVE en nuestra serie presentada en la Tabla 8, predominaron discretamente las infecciones causadas por CGP (53,8%), siendo el género *Staphylococcus* el más frecuente, en concreto *Staphylococcus haemolyticus* seguido de *Staphylococcus epidermidis*. Respecto a los BGN (42,3%), *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* fueron los patógenos más frecuentes. Cabe destacar que todas las contaminaciones o colonizaciones identificadas fueron producidas por CGP. En metaanálisis recientes también se informa de una mayor presencia de CGP, especialmente estafilococos coagulasa negativos, siendo la causa de entorno a un 64% de las IRDVE^{21,30}. En ambos estudios los BGN más frecuentes fueron *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. El predominio de CGP se ha atribuido a la fisiopatología de la infección, donde tiene un papel relevante la migración de los microorganismos colonizantes de la piel en la zona de inserción del catéter como se explicó previamente. Se ha demostrado que el crecimiento de un patógeno en el punto de inserción tiene un riesgo elevado de que esté asociado con la IRDVE (OR 11,8 IC 95% 2,5-56,8)²⁶. En el mismo estudio pusieron en evidencia que de los 10 episodios de IRDVE que diagnosticaron, seis tenían el mismo microorganismo en LCR y en el hisopo cutáneo de la inserción del catéter. En cuatro casos se trataba de un CGP y en dos de un BGN²⁶.

5.2.2 Factores de riesgo de infección relacionados con el paciente

El análisis estadístico de los factores de riesgo de infección que se relacionan con el paciente se presentó en la Tabla 9.

A pesar de que la edad media de los pacientes incluidos en el estudio es superior a la publicada en otras series, no se ha demostrado en otros análisis que la edad sea un factor de riesgo o protector frente a la IRDVE. No obstante, sí se ha atribuido a este parámetro un factor pronóstico con un aumento de la mortalidad en pacientes con ventriculitis mayores de 65 años e incluso en mayores de 45 años con una OR de 6,5 (2,31-18,11) en pacientes con meningitis nosocomial^{87,90}. Tampoco se ha evidenciado que el género tenga influencia sobre el riesgo de IRDVE^{26,34,37-39,41,50,74,77,81,89}. Se ha identificado una única serie donde se sugiere que el género femenino es un factor protector para la ventriculitis (OR 0,37 IC 95% 0,23-0,97), ajustado por edad, días de catéter, hemocultivos positivos y muestras de LCR³⁴. Sin embargo, también como informe aislado, Sweid *et al.* encontraron que el género femenino era un factor de riesgo para presentar IRDVE con una OR 7,1 (1,1-47,4) ajustada por recambio de DVE, fístula de LCR y cantidad de LCR drenado⁹¹.

El índice de comorbilidad de Charlson ha sido estudiado en otras ocasiones, sin haber evidenciado de forma concluyente que un nivel mayor de comorbilidades se asocie con un aumento del riesgo de infección⁹². Habib *et al.* realizaron un estudio sobre el pronóstico de la meningitis nosocomial en pacientes con hemorragia cerebral (91,7% portadores de DVE) y mostraron en el análisis univariante una mayor probabilidad de evolución adversa en los pacientes con una puntuación en el índice de Charlson mayor o igual a 2 puntos (OR 5,4 IC95% 2,2-13)⁴¹. Este hallazgo no se confirmó en el análisis multivariante y tampoco desarrollaron un análisis estadístico apropiado para valorar la comorbilidad como factor de riesgo de IRDVE. También Murthy *et al.* valoraron el índice de Charlson como indicador de comorbilidad en una serie de pacientes con IRDVE y hemorragia cerebral espontánea⁴². Obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de infección y no infección, pero no se realizó un análisis ajustado por otras variables, como también ocurre en la valoración de Montes *et al.*⁹³. Además, la observación de los datos revela que la diferencia en porcentaje entre los dos grupos es baja (menos del 2% en cada categoría) y el número de pacientes en la muestra es

muy elevado (34238) por lo que se pueden estar sobrevalorando resultados estadísticamente significativos.

En el análisis de las comorbilidades que componen el índice de Charlson, destacó que la diabetes aumentaba el riesgo de IRDVE en nuestra serie. Se trata de una relación con sentido clínico, ya que se ha demostrado en múltiples ocasiones que el riesgo de infección en cualquier foco es mayor en pacientes con esta patología⁹⁴. Sin embargo, en otros estudios donde se valoró la diabetes como factor de riesgo no se demostró su papel en el desarrollo de la infección^{34,37,50,73}. En el caso de Fu *et al.*, encontraron diferencias estadísticamente significativas en el antecedente de diabetes, aunque mostrando una diferencia entre el grupo de infección y no infección solo del 0,1% (74,8% vs. 74,7%). Utilizando técnicas de *machine learning*, en su artículo desarrollan modelos predictivos de IRDVE y demostraron que el antecedente de diabetes es uno de los factores a incluir en los modelos. Otro antecedente que se mostró significativo aumentando el riesgo de infección fue el cáncer no hematológico. También fue valorado en otras fuentes pero en esas series no se demostró influencia sobre la IRDVE^{37,50}. La confirmación del antecedente de cáncer no hematológico como factor de riesgo es compleja, y probablemente requeriría un análisis más detallado y diseñado para tal fin. En la literatura se han valorado otros factores de riesgo como obesidad, consumo de tabaco, dislipemia, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, inmunodeficiencia, etc..., sin demostrar que ninguno de ellos aumente el riesgo de infección^{37,50,73,74}. El estudio ya comentado de Murthy *et al.* sí encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la hipertensión arterial, pero con mayor prevalencia en el grupo de no infectados (74,1% vs 68,7%). También detecta como significativa una diferencia del 0,3% en la prevalencia de la enfermedad coronaria (10,8% en IRDVE vs. 10,5% en no infectados). Estos resultados deben de ser interpretados con cautela por el gran tamaño de la muestra y la falta de un análisis multivariante.

Al igual que ocurre en nuestra serie, es posible encontrar diversas publicaciones donde tampoco se evidencia relación entre la patología de ingreso y el riesgo de infección^{37,39,41,77,81}. No obstante, existen datos contradictorios. Por ejemplo, Fu *et al.* encuentran diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la infección en los grupos de hemorragia cerebral espontánea,

TCE, fractura craneal y HSA, aunque esto no tiene valor en los modelos de predicción de la infección⁷⁴. Hay que tener en cuenta que no realiza un análisis con ajuste por otras variables y se basa únicamente en una comparación de proporciones. La misma limitación se presenta en el estudio de Bota *et al.*, donde informan mayor prevalencia de IRDVE en HSA, hemorragia intraventricular y TCE⁹⁵. Otro factor a tener en cuenta es que se ha propuesto que el factor realmente importante es la presencia de LCR hemático (es decir, hemorragia con vertido ventricular) y no la patología causal en sí misma¹⁷. Esto se atribuye a una mayor aparición de disfunción del catéter y necesidad de recambio o lavados y por tanto mayor riesgo de infección⁸⁹. También se ha postulado que la sangre existente en el LCR podría actuar como un medio de cultivo bacteriano. No obstante, tampoco existe evidencia concluyente a favor o en contra del papel del LCR hemático en la infección^{26,73,96}.

5.2.3 Factores de riesgo de infección relacionados con el ingreso

El estudio de los factores de riesgo de infección relacionados con el ingreso se presentó en la Tabla 10. El lugar de procedencia del paciente al ingreso en UCI no demuestra efecto sobre el riesgo de infección, y no se identifican otras series publicadas en la literatura científica donde se valore el papel que esta variable pueda tener.

Tampoco hay evidencia de que los pacientes más graves presenten más IRDVE. Se han valorado distintas escalas de gravedad dependiendo del trabajo consultado. El valor de la GCS también fue estudiado por Chatzi *et al.*, con valores medios similares a los presentados en este trabajo y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas⁸¹. Fu *et al.* tampoco encontraron utilidad en la GCS, pero sí describieron que la escala ASA (*American Society of Anesthesiologists*) tenía valor para la predicción y la incorporaron a sus modelos predictivos. La escala ASA realiza la valoración de riesgo anestésico con una valoración de 1 a 6 puntos, siendo uno un paciente sano y asintomático y seis un paciente en muerte encefálica y donante de órganos⁹⁷. No obstante, la escala ASA fue estudiada en otras publicaciones donde no encontraron indicios de que un valor alto en la misma fuera un factor predisponente a la infección^{37,39,88}. Respecto a la escala APACHE II, en otros

estudios tampoco se objetivaron diferencias entre los pacientes infectados y no infectados^{38,50,82,95}.

El tiempo durante el que un paciente es portador de DVE durante su ingreso también ha sido estudiado, y se reconoce habitualmente como un factor de riesgo²². De hecho, existe una firme recomendación de retirar los DVE lo antes posible¹⁵. Es uno de los puntos que se estudia con más frecuencia en los artículos publicados, pero hay que tener en cuenta que no hay uniformidad respecto a su registro. En algunos casos se consideran días de DVE por cada paciente durante su ingreso mientras que en otros se consideran días de DVE por cada catéter y en ocasiones esto puede resultar ambiguo. En la presente Tesis se han recogido ambas variables y se analizan por separado. Como se puede observar en la Tabla 10 y en la Tabla 11, en nuestro caso expresar el análisis únicamente por duración de catéter infraestima el tiempo medio que un paciente es portador de DVE en 3 y 8 días para pacientes no infectados e infectados, respectivamente.

Atendiendo al tiempo que cada paciente es portador de ventriculostomía y como se ha comentado previamente, las duraciones registradas son superiores a lo publicado en otras series y la tendencia se mantiene al valorar por separado los grupos de IRDVE y no IRDVE. A la hora de analizar los días de DVE en pacientes infectados hay que diferenciar si se trata de días totales o si se trata de días en riesgo de infección (o lo que es lo mismo, hasta que se diagnostica la infección) porque ambas variables permiten extraer conclusiones diferentes.

En numerosos trabajos se comparan los días totales que los pacientes infectados y no infectados son portadores de DVE, obteniendo en casi todos ellos diferencias estadísticamente significativas. Se publican permanencia de catéter en pacientes no infectados de entre 5 y los 13 días y en pacientes con IRDVE de entre 9 y 21 días, implicando entre 3 y 13 días más de DVE en pacientes con infección^{26,37,38,50,74,77,91,96}. En todas las fuentes se registraron valores por debajo de las encontradas en nuestra serie, donde el tiempo que el paciente porta DVE es el doble si ha sufrido una infección (13,8 días vs. 32,8 días, diferencia estadísticamente significativa). Estos datos permiten concluir que los pacientes que presentan IRDVE acumulan más días de catéter durante su ingreso que los no infectados.

Por otro lado, aunque menos frecuentes, existen estudios disponibles con un análisis estadístico orientado a la valoración como factor de riesgo. Por ejemplo, dos Santos *et al.*, encontraron que mantener el DVE más de 10 días aumentaba la probabilidad de infección con una OR de 3,1 (IC 95% 1,1-8,7). Cabe destacar que informaron una permanencia de DVE media de 7 días (desviación estándar 5), un 87% de pacientes no infectados con menos de 10 días de catéter y un 68% en los pacientes con IRDVE⁷³. Se trata de duraciones muy inferiores a las referidas en nuestra serie. Scheithauer *et al.* también valoraron si una duración mayor de 9 días aumentaba el riesgo de IRDVE, pero no obtuvieron resultados estadísticamente significativos⁹⁶. Por otro lado, Mounier *et al.* valoraron si cada día de catéter aumentaba el riesgo (no categorizado) pero no se demostró en el análisis univariante ni en el multivariante²⁶.

Respecto a los días de catéter en el momento del diagnóstico de la infección, se describe un comportamiento que no resulta coherente con lo comentado previamente. Tanto Lozier *et al.* como Bota *et al.* describen un aumento de la incidencia de infecciones en los primeros 10 días con un descenso rápido en días posteriores^{17,95}. En nuestro caso, la infección es más tardía, produciéndose de media aproximadamente en el día 18. Existen varios factores para interpretar estos resultados. En primer lugar, se trata de estudios publicados en los años 2002 (basado en estudios anteriores) y 2005 respectivamente, cuando el uso de catéteres impregnados en antibiótico no era tan extendido. A este tipo de catéteres se le han atribuido ventajas como retrasar la aparición de microorganismos en el cultivo de LCR⁹⁸. Por otra parte, como se comentará más adelante, las fluctuaciones en los parámetros citoquímicos que se producen en los primeros días de la patología neurocrítica pueden llevar al sobrediagnóstico de la IRDVE. Por último, hay que tener en cuenta el procesamiento y la interpretación de los resultados obtenidos. Teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento de cada drenaje es distinto (se retiran en momentos diferentes, fallecimiento, aparición de la infección...) y que la mayoría de DVE se mantienen durante un tiempo corto (incluso menos de una semana), para valorar la probabilidad de IRDVE a lo largo de los días de permanencia se requiere utilizar técnicas estadísticas específicas. Este análisis se muestra en la Figura 11 donde se evidencia que en los pacientes de nuestro estudio la probabilidad de infección

aumenta con el tiempo de DVE durante el ingreso, alcanzando más del 50% a partir del día 38.

Respecto al número de DVE, precisar más de un catéter durante el ingreso en UCI se muestra como un factor de riesgo de IRDVE (OR 4,4 IC 95% 1,6-12,5). Al ajustar este análisis por otras variables (días de DVE entre ellas) el efecto se mantiene con la misma OR, aunque se amplía ligeramente el intervalo de confianza. No se ha ajustado por otras variables que pueden estar relacionadas, como las manipulaciones del DVE previo (si precisa más de uno habitualmente es por recambio por disfunción del anterior). Arabi *et al.* identificaron que un 42% de los pacientes con IRDVE precisaron dos o más catéteres mientras que en el grupo de no infectados solo lo precisaron el 3%³⁸. No se aclaran los motivos por los que los pacientes precisaron recambiar el DVE para valorar en qué proporción se hizo por infección. En el caso de Mounier *et al.* no demostraron que ser portador de uno, dos o tres catéteres durante el ingreso aumentase el riesgo de infección²⁶.

5.2.4 Factores de riesgo de infección relacionados con el catéter

Existe poca uniformidad en los estudios publicados en los que se valore el papel del motivo de colocación del DVE en el riesgo de infección, habitualmente por diferencias en su categorización. En nuestro caso no se consideró que el análisis pudiese ser válido por una distribución muy asimétrica de los datos como se mostró en la Tabla 11, ya que existe un claro predominio de la hidrocefalia y sólo un caso en otros motivos.

Respecto al lugar donde se realiza la cirugía para la inserción del DVE, por lo general no se ha demostrado que realizarla fuera de quirófano (habitualmente en la UCI o incluso en servicios de urgencias) aumente la probabilidad de infección^{36-38,91}. Esto apoya la proposición actual de considerar que la implantación de un DVE fuera de quirófano es una opción aceptable dependiendo de la situación clínica del paciente¹⁵.

La repercusión de la indicación de profilaxis antibiótica en la implantación de un DVE y su duración es controvertida. Actualmente se recomienda administrar una dosis de tratamiento antimicrobiano previa a la inserción del catéter, pero sin prolongar la pauta durante toda su permanencia¹⁵. El nivel de evidencia que apoya esta recomendación se reconoce como bajo. Se apoya en

que no se ha demostrado que una duración más larga de la profilaxis disminuya el riesgo de infección, pero sí se conoce que aumenta el riesgo de aparición de microorganismos multirresistentes. En estudios observacionales por lo general no se demuestra que los pacientes que reciben profilaxis antibiótica tengan menor tasa de infección^{26,38,39,50,89,99}. Según los datos de un metaanálisis, existe muy poca uniformidad en los estudios publicados para extraer conclusiones adecuadas, y hay pocos ensayos aleatorizados y controlados que permitan extraer conclusiones válidas. En su caso, proponen que una combinación de profilaxis extendida y uso de catéteres impregnados en antibiótico pueden ser útiles para disminuir la tasa de IRDVE, pero son necesarios estudios específicos para poder valorar los efectos adversos de esta política¹⁰⁰.

Respecto a la toma de muestras, aunque se reconoce que esta práctica realizada de forma rutinaria aumenta el riesgo de IRDVE, hay pocos estudios que analicen el efecto de todas las manipulaciones que se realicen^{11,22}. Esta valoración se basa fundamentalmente en estudios observacionales que evidencian que al disminuir la frecuencia de toma de muestras disminuye el riesgo de infección, pero el nivel de evidencia es limitado¹⁵. En nuestro estudio no se encontró que las manipulaciones modificasen la tasa de riesgo de IRDVE, ni individualmente ni analizadas en conjunto. Con los resultados obtenidos en este trabajo, sólo podemos afirmar que en el momento de la retirada de DVE los que presentaron IRDVE acumularon más toma de muestras, más lavados del trayecto y más dosis de tratamiento intratecal que los no infectados. Estos datos no implican una relación temporal ni causal con la IRDVE, ya que incluye las manipulaciones realizadas durante toda la permanencia del catéter y no solo las previas al diagnóstico de infección. En algunos trabajos se evidencia que la frecuencia media de obtención de muestras es más alta en pacientes infectados que en no infectados, pero al incluir solo las muestras previas a la infección o al ajustar por otras variables no se demostró su papel como factor de riesgo^{89,101}. Por otro lado, en un estudio multicéntrico publicado por Jamjoon *et al.* demostraron que la tasa de riesgo aumentaba de forma significativa en las unidades donde se realizaba muestreo en días alternos (*Hazard ratio* 5,3 IC 95% 2,3-12,4) o diario (*Hazard ratio* 4,7 IC 95% 1,3-17,4) respecto a cuando se realizaba una o dos veces a la semana (referencia)³⁵. Esta información debe ser interpretada con cautela porque no consta ajuste estadístico por otros factores

de riesgo conocidos y que pueden variar de una unidad a otra (por ejemplo, tipo de catéter). Otro estudio donde se evidenció que la toma de muestras puede aumentar la probabilidad de infección es el realizado por Williamson *et al.*, donde la toma de muestras presenta un OR de 1,1 (IC 95% 1-1,2, p 0,04) en el análisis multivariable ajustado por edad, días de catéter, hemocultivos positivos y género femenino³⁴. En este caso, no se especifica si se incluyen todas las muestras realizadas durante la permanencia del catéter o si sólo aquellas que son previas al diagnóstico de infección.

También se han publicado estudios donde se valora la realización de lavados del trayecto del DVE como factor de riesgo, sin demostrar que aumente la IRDVE^{13,26,91,99}.

En el caso del tratamiento fibrinolítico intratecal, analizado en un metaanálisis que estudió el valor pronóstico y el riesgo de complicaciones de esta práctica, se concluyó que no hay evidencia de que aumente el riesgo de infección¹⁰².

Por otro lado, uno de los factores de riesgo de IRDVE en los que existe más evidencia en la literatura es la existencia de fuga peridrenaje o fístula de LCR^{11,13,91,103}. Hay una valorable uniformidad en los resultados de los estudios revisados concluyendo que los pacientes con IRDVE presentan mayor proporción de fístula de LCR que los no infectados, mayor probabilidad de infección y también mayor tasa de riesgo de infección^{13,26,41,74,91,103}. No obstante, también se identifican algunas publicaciones donde no se evidenciaron diferencias significativas en estos aspectos^{38,89,95}. Al igual que ocurre con la valoración de las manipulaciones de cada DVE, existe una importante limitación metodológica en los estudios publicados. Esta consiste en que no se tiene en cuenta (o no se puntualiza) que se trata de variables que cambian con el tiempo de seguimiento del catéter y no es adecuado contemplar sólo su valor en el momento del fin del seguimiento. Si no se realiza con el procedimiento adecuado, por ejemplo, puede llevar a valorar como factor de riesgo una fístula de LCR diagnosticada más tarde que el episodio de IRDVE.

Otra variable que habitualmente se reconoce como factor de riesgo de IRDVE es el tiempo de permanencia del catéter. Su estudio tiene también matices metodológicos, ya que cada catéter aporta un tiempo en riesgo de infección distinto a su duración total. En la curva de Kaplan-Meier que se

presentó en la Figura 12 se pone en evidencia un aumento de la probabilidad de infección con los días de cada catéter, alcanzando un 50% en el día 31. También se ha confirmado que los pacientes que presentan IRDVE tienen una duración media de DVE más prolongada que los que no se infectan, tanto hasta la retirada del catéter como hasta el diagnóstico de infección. Estos hallazgos son congruentes con otros estudios^{34,89,95}. La valoración de este hecho como factor de riesgo es compleja, ya que en algunos casos se ha demostrado que la media de tiempo hasta la infección (y por tanto los días en riesgo del DVE) es más larga en catéteres impregnados en antibiótico, en este caso 11 días, siendo de 7 días para catéteres impregnados en plata y de 8 días para catéteres convencionales³⁵. Parece necesario también valorar un ajuste por otras variables que se modifican con el tiempo (por ejemplo, manipulaciones) ya que es previsible que aumenten en número según se incrementa la duración del catéter. En el mismo estudio realizaron un estudio de supervivencia (ajustado solamente por edad y género) donde se evidenció que la tasa de riesgo de IRDVE es 2,5 veces superior en catéteres que permanecen 8 o más días. En algunos trabajos donde se valoró la influencia de la duración de los catéteres en la prevalencia de IRDVE, no se demostró una OR superior por cada día o en catéteres con más de 14 días, salvo un estudio puntual donde informan una OR de 1,1^{34,36,39}. Como dato que puede resultar de interés pero que contribuye a la incertidumbre, en el metaanálisis de Ramanan *et al.* se puso de manifiesto que los estudios con duraciones medias de DVE menores de una semana tenían una tasa de infección de 19,6 por 1000 días de catéter, más alta que la de estudios con medias de duración de catéter de 7 a 10 días (12,8 por 1000 días) y que a su vez también era superior a la de los estudios con permanencias de más de 10 días (8 por 1000 días)²¹. Esta información contradice la idea inicial de que una duración más prolongada aumenta el riesgo de infección. En estos trabajos sugieren como limitación que no se trata de un análisis con ajuste por otras variables y que hay que tener en cuenta que a nivel clínico existe tendencia a dejar implantado durante más tiempo un catéter no infectado. Además, hay que considerar que se ha encontrado evidencia de que un episodio de IRDVE conlleva un aumento del débito por el DVE, lo que puede favorecer la decisión de mantenerlo⁹¹.

Finalmente, también se consideró la posibilidad de que un DVE presentase más riesgo de infección cuando se implanta reemplazando a otro. Aunque el análisis univariante de nuestro estudio mostró un aumento significativo de la posibilidad de infección (OR 3,1), no se confirmó al ajustarlo por el uso de profilaxis antibiótica. Sweid *et al.* también encontraron un efecto significativo, pero no ajustaron el análisis por otras variables⁹¹. En el caso de Dakson *et al.* no encontraron diferencias significativas respecto a esto⁹⁹.

5.2.5 Factores de riesgo relacionados con el momento de tomar la muestra

La mayoría de los factores de riesgo estudiados en el momento de la toma de muestra ya han sido analizados previamente. En el análisis univariante que se presentó en la Tabla 12 tanto la existencia de fuga peridrenaje, como la colonización por germen multirresistente, el número de lavados del catéter, el número de muestras previas recogidas y los días de DVE mostraron un aumento de la probabilidad de infección. Al valorarlos en el análisis multivariante sólo mantuvieron significancia estadística la existencia de fístula de LCR en el momento de la toma de muestra (OR 11 IC 95% 2,4-49,9) y la colonización por microorganismos multirresistentes (OR 3,3 IC 95% 1,2-9,3). En otros estudios donde se valoró la fuga de LCR se identificaron OR significativas similares (7,3 y 15,1)^{13,91}. Dado el número limitado de pacientes en nuestra serie, se replanteó el análisis agrupando la suma de todos los tipos de manipulaciones del DVE. Se obtuvo un resultado significativo en el análisis univariante con un OR de 1,1 por cada manipulación, pero al ajustarlo por las otras variables el intervalo de confianza se amplió y no se consideró estadísticamente significativo.

5.3 Objetivo 3: *Valorar el efecto de la IRDVE sobre la necesidad de recursos en UCI, días de estancia en UCI y hospitalaria y mortalidad.*

5.3.1 Necesidad de recursos en UCI en los pacientes con IRDVE

En cuanto a la necesidad de los pacientes de recursos en UCI en ambos grupos (el de infección y no infección) no se han encontrado fuentes que incluyan

este análisis, por lo que no se han podido comparar los resultados con otras series.

El presente objetivo no se ha enfocado sólo como cualitativo (analizar si la infección influye o no en la necesidad de recursos) si no también como cuantitativo con el fin de medir el grado de esta diferencia entre el grupo de pacientes infectados y no infectados (Tabla 13). En la exploración estadística de los datos se objetivó que el efecto de la IRDVE sobre la necesidad de recursos en UCI es distinto dependiendo de si el paciente se encontraba o no en coma al ingreso en esta unidad. Para los pacientes que ingresan con una puntuación en la GCS de más de 8 puntos, solo se objetiva un aumento significativo de los días de DVE al presentar una IRDVE. Esto es algo que ya se ha comentado previamente, y en este caso se cuantifica que este grupo de pacientes necesitan una media 13,7 días más de DVE atribuibles al hecho de presentar la ventriculitis. Sin embargo, la repercusión sobre la necesidad de recursos en UCI es mucho más marcada en los pacientes que ingresan en coma (considerados así por GCS menor o igual a 8). En este grupo, se puede responsabilizar a la IRDVE de prolongar la intubación orotraqueal de media una semana, el catéter arterial 10,3 días, 2 semanas la vía central y la ventilación mecánica, casi 3 semanas la sonda urinaria y más de 3 semanas la sonda nasogástrica y el tratamiento antibiótico.

En el análisis también se valoró ajuste por otras complicaciones infecciosas, pero este no modificó significativamente los resultados salvo en la duración del tratamiento antibiótico, por lo que en este caso se informa en ese caso el dato ajustado. Prolongar las medidas invasivas de soporte en UCI añade más riesgos de infección y comorbilidad. También se estudió en la muestra si el presentar una IRDVE era un factor de riesgo para presentar otras complicaciones infecciosas, pero esto no se constató.

Además, se valoró la posibilidad de que el diagnóstico de IRDVE condicionase una mayor probabilidad de colonización por microorganismos multirresistentes al alta de UCI, pero sólo se pudo evidenciar que lo que realmente influía en la colonización por este tipo de microorganismos era el número de complicaciones infecciosas en general.

5.3.2 Efecto de la IRDVE sobre la estancia en UCI, hospitalaria y mortalidad

Respecto a la estancia media en UCI y hospitalaria también se detecta que la IRDVE afecta con más intensidad a los pacientes que ingresan en UCI en situación de coma como se mostró en la Tabla 14. Que este grupo de pacientes presente una IRDVE conlleva una prolongación media de la estancia en esta unidad unos 25 días y la hospitalaria aproximadamente 40 días. En los pacientes que ingresan con una puntuación en la GCS mayor de 8 puntos, no existe un efecto estadísticamente significativo. No obstante, el análisis del estudio de las curvas de seguimiento (Figura 13 y Figura 14) se realiza sobre todos los pacientes y se detecta que la IRDVE disminuye la proporción de pacientes que son alta de UCI y hospitalaria en un determinado momento de la evolución. En una amplia mayoría de estudios la comparación de estancias entre pacientes infectados y no infectados se basa en contrastar las medias, confirmando en la mayoría de los casos que la estancia media en UCI se alarga llegando a duplicarse en algunos casos^{74,92,95,104}. El comportamiento es el mismo para la estancia hospitalaria^{34,37,39,74,77,92,104}. Es llamativo que por lo general se publican estancias medias en UCI y hospitalarias en algunos casos muy inferiores a las recogidas en nuestro estudio, analizar este aspecto requeriría un estudio pormenorizado de las características de cada muestra.

Respecto a la repercusión de la IRDVE sobre la mortalidad, ni en nuestro análisis ni en la mayoría de los estudios revisados se demuestra mayor mortalidad en los pacientes que presentaron la infección^{34,37-39,95}. Esto es aplicable tanto a la mortalidad en UCI como a la mortalidad hospitalaria. Fu *et al.* sin embargo publicaron una mortalidad hospitalaria mucho más elevada en pacientes con IRDVE (32,9% vs. 5,8%), lo que contrasta con la mayoría de estudios⁷⁴. Atribuyen esta diferencia tan marcada a una mayor proporción de infección en pacientes con HSA traumática que a su vez presentaban una escala de gravedad más alta. En nuestra serie de 4 años se identificaron tan solo dos fallecimientos cuya causa directa fue la IRDVE.

5.4 Objetivo 4: *Evaluar la utilidad diagnóstica del análisis clínico, así como de los parámetros citoquímicos y microbiológicos en sangre y LCR de los pacientes con IRDVE.*

La IRDVE requiere un diagnóstico lo más precoz posible dada la gravedad de la infección y sus posibles consecuencias. Es por ello que interesa valorar y desarrollar algoritmos y técnicas de diagnóstico rápido que permitan anticipar resultados y tomar la decisión de iniciar o no tratamiento con el mayor grado de certeza posible. La realidad es que en la práctica clínica establecer el diagnóstico de IRDVE es complejo. La sospecha clínica se establece en base a signos y síntomas, pero que no siempre son valorables o atribuibles a una sola causa. A partir de ese momento, la única opción disponible 24 horas al día y 7 días a la semana en la mayoría de las UCI es la citoquímica de LCR y la analítica sanguínea. El problema surge en el momento de la interpretación, ya que en la mayoría de los casos no se parte de un LCR normal, si no que está influenciado por la patología de base del paciente. Por ello en muchas ocasiones se toma la opción de iniciar o no tratamiento sin un diagnóstico claro quedando la decisión final abocada a esperar al menos unas 24 horas por el resultado del cultivo. En el desarrollo de este objetivo se pretendió valorar qué aporta realmente la información que podemos obtener con rapidez y qué nivel de fiabilidad nos aporta al diagnóstico de la IRDVE.

5.4.1 Parámetros clínicos e influencia del tratamiento antibiótico

El dato clínico que motiva con más frecuencia la sospecha de IRVE es la fiebre como se presentó en la Tabla 15. Esta es más frecuente en los pacientes que finalmente presentan infección del SNC (92,3% vs. 78,5%), con una sensibilidad adecuada (92,5%) pero una especificidad y VPP muy bajas (21,5% y 12,2% respectivamente). Sin embargo, el valor VPN fue de 95,6%. En un metaanálisis se refiere que la fiebre se presenta en el 72% de los pacientes infectados y en el 29% de no infectados³⁰. En dicho trabajo no se aclara cuál era la pauta de toma de muestras en los estudios implicados, ni las características de los pacientes analizados (gravedad, estancia en UCI...). Para Gordón *et al.*

la temperatura también presentaba una sensibilidad aceptable (83,3%) aunque con baja especificidad (65,7%) y VPP (17,9%) y VPN alto (97,8%). En conclusión, con los datos obtenidos en este y otros trabajos la probabilidad de que un paciente tenga IRDVE es baja en ausencia de fiebre. Por otra parte, si cuando se presenta fiebre se le atribuye mucho peso en el diagnóstico de IRDVE, la consecuencia será iniciar tratamiento para la infección del SNC en muchos pacientes no infectados.

Respecto a la cefalea y el deterioro neurológico, lo más importante es evidenciar que en más de la mitad de los pacientes sin infección y en el 34,6% de los pacientes que tenían IRDVE no se podía valorar ningún dato neurológico orientativo. Las cifras son similares en la serie retrospectiva de Wiegand *et al.*, donde informan que en el momento del diagnóstico de IRDVE recibían tratamiento depresor del SNC el 49% de los pacientes¹⁰⁵. La dificultad para valorar el deterioro neurológico en el paciente neurocrítico también puede venir condicionada por la patología estructural de base. Si se estudia en el grupo de pacientes donde no existe interferencia para su valoración, la cefalea se evidenciaba en el 3,8% de los pacientes con IRDVE y el deterioro neurológico en el 30,8%. Estas cifras son similares a otras fuentes¹⁰⁵. El deterioro neurológico presenta mejores cifras de sensibilidad que la cefalea, pero ninguno de estos parámetros alcanza un rango aceptable para asumir que tengan valor diagnóstico en ausencia de otros datos sugestivos de infección. Como único dato favorable, ambos presentan un VPN entre el 85 y el 90%, aunque cabe recordar que este es un valor que cambia con la prevalencia de la infección en el muestreo.

Valorados los datos clínicos en conjunto, el 96,2% de los pacientes presentaba al menos uno de estos síntomas (fiebre, cefalea o deterioro neurológico), pero estos también se identificaban en el 81,3% de los pacientes no infectados. Por ello, la sospecha clínica de IRDVE es muy poco específica, pero tiene una sensibilidad aceptable. Hay que tener en cuenta que metodológicamente existen limitaciones para interpretar este punto, y es que las muestras se obtuvieron a criterio del médico responsable y la práctica habitual de la Unidad es obtenerlas sólo cuando existe sospecha clínica de infección. Berger-Estilita *et al.* estudiaron tanto el número de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como el número de signos patológicos

neurrológicos, y tampoco consiguieron demostrar su utilidad obteniendo un AUC ROC por debajo de 0,6 en ambos parámetros¹⁰⁶.

También se valoró el papel de la sospecha clínica de infección en otro foco, que estaba presente en el 37,9% de los pacientes que finalmente no tenían una IRDVE. Tras los estudios oportunos, el foco infeccioso que se confirmó con más frecuencia fue el respiratorio. Esto contrasta con que sólo en el 3,6% de los pacientes con IRDVE se sospechaba infección a otro nivel. El estudio de este aspecto en la literatura no es uniforme, ya que algunos autores consideran que la existencia de otro foco es un factor de riesgo para IRDVE, aunque no se ha confirmado^{17,26}. Citerio *et al.* identificaron que los pacientes con ventriculitis (66,7%) o sospecha de ventriculitis (73,3%) tenían una proporción más elevada de infecciones concomitantes que los pacientes con LCR normal (47,7%)³⁶. Hay que tener en cuenta que cuando existe sospecha de infección, es habitual que en las UCI se realice una batería de pruebas microbiológicas para estudiar todos los focos posibles. Esto puede llevar a detectar colonizaciones y por tanto sobrediagnosticar infecciones. Aunque en nuestro estudio la proporción de datos clínicos de infección a otro nivel es muy baja cuando un paciente es diagnosticado de IRDVE, no existe evidencia suficiente para asumir que esto deba ser tenido en cuenta a la hora de confirmar o descartar un foco en el SNC.

Otro aspecto que se valoró fue el papel de la toma de la muestra de LCR cuando el paciente recibía tratamiento antibiótico por otro motivo. Casi el 60% de las muestras se obtuvieron bajo tratamiento antimicrobiano, con un porcentaje de infección ligeramente superior en los pacientes que no lo recibían (8,3% vs. 14%). Aunque no se identificaron diferencias estadísticamente significativas, esta tendencia puede ser importante a nivel clínico, ya que da lugar nuevas hipótesis. Por un lado, se plantea que el tratamiento antibiótico que se recibe por otro motivo pueda tener un efecto protector para la infección. Analizar este aspecto requiere un estudio diseñado de forma específica para su valoración. Otra posibilidad es que la presencia del antimicrobiano negativice el cultivo de LCR o controle al menos parcialmente la infección atenuando la respuesta citoquímica. Ambas situaciones podrían conllevar a un posible infradiagnóstico de la IRDVE.

Cuando existe sospecha clínica de IRDVE, en la práctica habitual se debe tomar una decisión precoz sobre el tratamiento antibiótico (iniciarlo o ajustarlo).

Para esto el clínico puede apoyarse en pruebas complementarias cuyo resultado se obtiene en un corto plazo de tiempo, como es el caso del análisis citoquímico que se valorará a continuación. En el presente estudio, se objetivó que con el resultado citoquímico se escaló el tratamiento antibiótico que el paciente recibía previamente para tratar un foco en el SNC en el 66,7% de los pacientes que tuvieron IRDVE y se inició en todos los casos en que no lo recibían previamente. Por otra parte, la mitad de las ocasiones en las que se modificó o inició el tratamiento antibiótico para cubrir una posible IRDVE se hizo de forma innecesaria porque el paciente no tenía esta infección. Estos datos reflejan la dificultad de interpretación de los datos clínicos y citoquímicos, resultando tanto en el retraso del tratamiento en algunos casos de IRDVE como en el uso de pautas antibióticas de amplio espectro innecesarias.

5.4.2 Resultados citoquímicos de LCR, sangre y estudios microbiológicos

En la Tabla 16 se presentó el resumen de los resultados globales del análisis citoquímico, microbiológico y de la analítica sanguínea en el momento de la toma de la muestra. Esto permite describir varios aspectos significativos. En primer lugar, en el LCR de los pacientes portadores de DVE la mayoría de los parámetros (glucosa, ratio de glucosa LCR/suero, hematíes, leucocitos, proteínas y lactato) presentan valores medios o medianos en el límite alto o por encima del rango de la normalidad. Teniendo en cuenta que de todas las muestras analizadas sólo un 10,6% pertenecían a pacientes que realmente estaban infectados, esta información hace prever importantes limitaciones en cuanto a la utilidad de estos parámetros en ausencia de otros datos clínicos o analíticos. Cabe destacar también el hecho de que la mediana de hematíes en LCR en las muestras analizadas fuera de 24000 hematíes/microlitro reflejando que el estudio se realiza con muestras con alto contenido hemático.

Respecto a la analítica de sangre, también se observaron valores medios fuera del rango de la normalidad en el momento de obtener las muestras de LCR por sospecha de infección. La glucemia, leucocitos y valores de procalcitonina medios fueron superiores al rango de la normalidad, lo cual es de esperar si tenemos en cuenta el porcentaje elevado de muestras tomadas en el contexto de fiebre y sospecha de foco infeccioso (bien SNC u otro). Como dato

aproximativo, que estos valores se encuentren elevados en el global de la muestra orienta hacia su poca utilidad en el diagnóstico de IRDVE. En el caso de los hematíes, sus valores medios en sangre se encuentran disminuidos, situación habitual en pacientes críticos.

Respecto a los estudios microbiológicos, cuando se obtuvieron muestras de LCR por sospecha de infección la realización de tinción de Gram fue muy frecuente (98%), y sólo en un caso se omitió la muestra para cultivo. En casi el 72% de los pacientes se extrajeron hemocultivos como parte del estudio microbiológico.

Respecto al estudio de validez de las pruebas diagnósticas que se presentó en la Tabla 17 y en líneas generales, los parámetros estudiados en LCR demostraron mayor utilidad diagnóstica que los estudios analíticos realizados en sangre. Este hecho es atribuible a la compartimentación del SNC y a que los marcadores sistémicos de infección no son específicos de un foco infeccioso. A continuación se analizan detalladamente todos ellos.

5.4.3 Valor diagnóstico de los parámetros en sangre

Como se mencionó previamente, se estudiaron tres parámetros en la analítica de sangre: glucemia, número de leucocitos y valor de procalcitonina, presentados en la Tabla 17. Es importante recordar que el estudio de LCR y la analítica de sangre se obtienen en una amplia mayoría de los casos tras una valoración clínica que hace sospechar un foco infeccioso.

Las alteraciones de la glucemia son muy frecuentes en el paciente crítico. Se ha estudiado ampliamente que la hiperglucemia forma parte de la respuesta adaptativa a la situación de estrés cuando se presenta una enfermedad grave, como puede ser una infección¹⁰⁷. Esto justifica que en ambos grupos (muestras con y sin IRDVE) se evidencie un valor medio de glucosa por encima de la normalidad, aunque es significativamente más alto en pacientes con IRDVE. Probablemente en el grupo de muestras en las que se descartó la infección del SNC exista un número considerable de pacientes con otro foco infeccioso que justifique la alteración. Tampoco debemos olvidar que la propia patología de base del paciente ocasiona un estrés orgánico que justificaría una situación de hiperglucemia. Estos datos condicionan que tanto el AUC ROC como la sensibilidad, especificidad y VPP muestren valores que sugieren escasa utilidad

diagnóstica en el contexto clínico comentado. Sólo destaca su VPN, cercano al 94%, pero hay que tener en cuenta que los valores predictivos cambian con la prevalencia. En otros dos estudios donde se incluyó la glucemia como parámetro para predecir la IRDVE, también se evidenciaron niveles basales elevados tanto en pacientes infectados como en no infectados, siendo en uno de ellos más altas significativamente en el primer grupo (139 vs. 127,5 miligramos/decilitro)^{83,95}.

El valor diagnóstico de los leucocitos en sangre tiene un comportamiento similar a la glucemia. Se identificaron valores elevados y muy similares en los grupos de IRDVE y no IRDVE, sin diferencias estadísticamente significativas, al igual que ocurre en otras series publicadas^{41,50,83}. Esta situación se justifica porque los leucocitos en sangre son un marcador de cualquier tipo de situación inflamatoria, pudiendo ser incluso no infecciosa como el evento agudo que lleva al paciente a la UCI. No obstante, existen algunas publicaciones en las que sí detectan valores significativamente más altos de leucocitos en sangre cuando se diagnostica IRDVE. Es por ejemplo el caso de Bota *et al.*, pero hay que puntualizar que en dicha serie sólo el 7% de los pacientes sin IRDVE tenían otra infección⁹⁵. También Van Mourik *et al.* y Nisson *et al.* detectaron valores de leucocitos en sangre más altos en pacientes con IRDVE^{108,109}. En ambos casos existe una importante limitación metodológica. En el primero, para el grupo de no IRDVE se tomó el valor más alto durante todo el tiempo de seguimiento (desde la implantación del DVE hasta 7 días tras su retirada) y no el valor en el momento de la sospecha clínica. En el segundo, se tomó el valor en el día cuatro de evolución como referencia para los pacientes no infectados. En este trabajo también se ha estudiado la tendencia de la cifra de leucocitos en los días previos a la infección o respecto al momento de implantar el DVE, pero no se ha objetivado ningún patrón que sea de ayuda en el diagnóstico de IRDVE^{105,110,111}. Respecto a los parámetros de evaluación como prueba diagnóstica, el AUC ROC detectada (0,58) es muy similar al publicado en otros estudios^{50,106,110}. Los valores de sensibilidad, especificidad y VPN se mantienen por debajo del 80% y sólo destaca el VPN, como ocurre en otra serie^{50,112}. Por tanto, teniendo en cuenta todos los datos, la cifra de leucocitos en sangre parece un parámetro poco útil en el diagnóstico de la IRDVE.

También se valoró la utilidad de la procalcitonina. Se evidenciaron valores medios más altos (1 miligramo/decilitro) en el grupo de no IRDVE respecto a los

que sí la presentaban (0,5 miligramos/decilitro), aunque es una diferencia sin significación estadística. Esta tendencia se puede justificar con la hipótesis de que los pacientes sin IRDVE tenían otro foco infeccioso, ya que es habitual que este parámetro se determine únicamente ante sospecha de infección. Cabe destacar también que los valores medios de procalcitonina de los pacientes con IRDVE se sitúan en el límite alto de la normalidad. Esto se aclara teniendo en cuenta que es bien conocido que las infecciones localizadas elevan los valores de procalcitonina menos que las infecciones con repercusión sistémica¹¹³.

En uno de los primeros artículos donde se valoraba la utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de la ventriculitis, se refería que un valor por encima de 1 nanogramo/mililitro presentaba una sensibilidad y especificidad del 100%¹¹⁴. Se trata de un estudio con pocos pacientes y aunque valora una muestra por paciente incluido, no se especifica qué valor de procalcitonina se incluyó en los pacientes no infectados (la obtención de muestras se realizaba en días alternos). Sin embargo, estos datos tan alentadores han sido desmentidos por otros estudios. Martínez *et al.* publicaron que los pacientes con ventriculitis presentaban valores de procalcitonina normales o cercanos a la normalidad, al igual que ocurre en nuestro estudio y en otras publicaciones^{50,53,115}. Esto contrastaba con los pacientes con meningitis comunitaria, que presentaban valores elevados de este marcador. Además de lo expuesto previamente, justificaron este hallazgo poniendo en valor que los pacientes ingresados en UCI están sometidos a una monitorización estrecha y que la IRDVE puede ser diagnosticada precozmente. En los diversos estudios donde se valoró la utilidad diagnóstica de la procalcitonina se informaron valores de AUC ROC entre 0,48 y 0,75, rango en el que se incluye el AUC ROC identificado en nuestro estudio^{47,50,115}. Los valores de sensibilidad y especificidad también se encuentran por debajo del 80% en todas las fuentes consultadas^{47,50,53,115}. Solo se puede destacar el VPN, que en nuestro análisis fue del 90,2% y en el de Gordón *et al.* de 96,4%, pero que se ha calculado para un punto de corte óptimo en ambos casos de 0,16 nanogramos/mililitro⁵⁰.

5.4.4 Valor diagnóstico del análisis citoquímico de LCR

El análisis citoquímico del LCR es fundamental y se realiza si es posible en todos los pacientes con sospecha de infección del SNC, independientemente

de su origen comunitario o nosocomial. El estudio de validez diagnóstica de los estudios en LCR se mostró en la Tabla 17.

5.4.4.1 Glucorraquia

El nivel de glucosa en LCR presenta de forma significativa niveles más bajos en las muestras de pacientes en los que se diagnostica IRDVE. Este hecho está ampliamente descrito en la literatura^{36,83,93,95,116}.

No existe uniformidad respecto a un punto de corte óptimo, Gordón *et al.* lo establecen en 28,5 mg/dl mientras que Lenski *et al.* lo sitúan en 73 miligramos/decilitro^{50,115}. En nuestro caso se sitúa dentro de ese rango, 64 miligramos/decilitro.

Tampoco hay uniformidad respecto al valor AUC ROC de este parámetro, oscilando entre 0,24 y 0,99^{50,52,115,116}. Esta discrepancia en los datos se clarifica con un estudio más detallado. Las dos series con AUC ROC más altas (por encima del 90%) informan de un alto porcentaje de infecciones por BGN (en un caso 83,3% y en otro 92,9%). Se ha reconocido que las ventriculitis causadas por BGN tienen valores significativamente más bajos de glucorraquia que las causadas por CGP, como también se confirmó en nuestros resultados¹¹⁷. Por otra parte, el AUC ROC de 0,24 fue obtenido en un estudio donde informan de un 37,9% de infecciones en la serie, pero con sólo un 6,9% de cultivos positivos⁵². Es llamativo el importante número de infecciones con cultivos negativos y hace sospechar que se aplicaron criterios diagnósticos distintos.

La misma variabilidad se objetiva en los datos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN siendo más favorables en los artículos donde predominan las infecciones por BGN^{50,115,116}. En líneas generales, el VPP se mantiene por encima del 80% en las fuentes consultadas al igual que en el presente estudio. Podemos concluir que debemos ser cautos al valorar el resultado de la glucorraquia ya que es posible que su validez diagnóstica cambie dependiendo del tipo de microorganismo causal, pero si encontramos valores bajos existe una probabilidad alta de IRDVE.

5.4.4.2 *Ratio glucosa LCR/suero*

Dado que se ha descrito que el valor de glucosa en LCR tiene relación con el valor en suero, es de uso extendido la ratio de glucosa LCR/suero. Al igual que la glucorraquia, este parámetro presenta valores significativamente más bajos en pacientes con IRDVE tanto en nuestra serie como en otras publicaciones^{36,50,83,93,116}.

No hay acuerdo en la literatura sobre el punto de corte de referencia y se han propuesto valores entre 0,4 y 0,56, donde también se incluye el identificado en nuestro análisis^{41,115,116}. También se ha propuesto que el punto de corte de la ratio LCR/suero debe variar según el nivel de glucemia. El transporte de glucosa desde la sangre al LCR es activo y no se produce de manera lineal, asumiendo que por encima de ciertos niveles de glucemia el transporte se satura. Por otra parte, la proporción de glucosa transportada al LCR en situación de hipoglucemia es mayor de lo habitual. También hay que tener en cuenta en la interpretación de la glucorraquia que los hematíes presentes en el LCR consumen glucosa del medio⁴⁵.

El valor diagnóstico de la ratio de glucosa tiene características similares al comentado en la glucorraquia, aunque existe más uniformidad en las AUC publicadas encontrando valores entre 0,55 y 0,67^{93,110,115}. El valor identificado en nuestra serie es ligeramente más favorable (0,77). A igual que ocurría con la glucorraquia, los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en pocos registros superan el 80%.

5.4.4.3 *Leucocitos*

Uno de los parámetros de más difícil interpretación en el paciente neurocrítico es la cifra de leucocitos en LCR, ya que se altera por múltiples motivos. Además de encontrarse elevado en pacientes con LCR hemático o reacción inflamatoria ante el proceso o enfermedad de base, existen otros aspectos a tener en cuenta.

Badholm *et al.* estudiaron muestras de LCR tomadas antes y después de cambiar de posición al paciente, y evidenciaron que esto produce variaciones en el resultado analítico¹¹⁸. Identificaron que estas alteraciones podían cambiar la

valoración de la leucorraquia respecto al diagnóstico de infección hasta en un 30% de las muestras.

También se debe valorar que las alteraciones basales producidas en el nivel de leucocitos son dinámicas. En la Figura 15 se mostró una elevación de la estimación de valores medianos de leucocitos con pico en torno al día 5 de ingreso en UCI, alcanzando incluso el punto de corte óptimo propuesto. Esto nos lleva a valorar que el punto de corte y los valores diagnósticos de esta prueba son distintos dependiendo del momento de evolución.

Además, se ha valorado la influencia del tipo de microorganismo causante de la infección, y aunque encontramos una media superior de leucocitos en muestras con infección por BGN no se demostraron diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de todos estos factores, se ha evidenciado ampliamente que en el contexto de la infección se identifican valores de leucocitos significativamente más altos que en muestras tomadas en pacientes no infectados^{52,83,95,116}.

La dificultad reside en individualizar el punto de corte dependiendo de todas las características comentadas previamente. Se han encontrado distintos análisis en los que se establece un punto de corte óptimo, dos de ellos con valores extremos de 64,5 y 1320 leucocitos/microlitro^{50,119}. Ambos estudios presentan valores de AUC ROC superiores a los publicados en otras series (0,9). En el caso del punto de corte 64,5 leucocitos/microlitro se incluyen sólo casos de daño cerebral traumático y el estudio que presenta el corte óptimo en 1320 leucocitos/microlitro identifica una gran mayoría de infecciones por BGN.

Atendiendo al resto de publicaciones, el punto de corte óptimo y el AUC ROC se sitúan en torno al valor obtenido en nuestra serie (457 leucocitos/microlitro y 0,7 respectivamente), registrando cifras entre 306 y 635 leucocitos/microlitro y AUC ROC entre 0,68 y 0,84^{115,116,120,121}. Los valores de sensibilidad no alcanzan el 80%, encontrando valores adecuados de especificidad (mayores del 80%) en la mayoría de las series^{50,115,119,120}. En nuestro análisis no alcanza esta cifra, pero se aproxima. El punto en el que destaca el valor de leucocitos es en el VPN, que al igual que en nuestra serie, es habitual que se sitúe en torno al 90%^{50,120}.

Además de la cifra de leucocitos, también se ha estudiado la importancia de la proporción de neutrófilos. Aunque se han encontrado valores absolutos y

proporciones más altas en pacientes con IRDVE, otras fuentes no encuentran diferencias significativas en este parámetro entre poblaciones infectadas y no infectadas^{30,83,105,110}. En el presente análisis el porcentaje de neutrófilos en LCR es significativamente mayor en pacientes con IRDVE, con un AUC ROC de 0,8 y valores de especificidad y VPN adecuados (87,7% y 94,7% respectivamente) para un punto de corte óptimo establecido en 81%. Los parámetros de validez diagnóstica son evaluados con poca frecuencia en las series, pero en nuestro caso son similares a los encontrados por Gordón *et al.*⁵⁰.

5.4.4.4 Índice de celularidad

Para intentar mejorar el valor diagnóstico del valor de leucocitos en el caso de muestras de LCR hemático se han propuesto distintos métodos. Se ha valorado descontar un leucocito por cada 106, 500, 750 y 1000 hematíes, en función del estudio^{93,122}. También se ha utilizado la ratio entre leucocitos en LCR y hematíes en LCR, con un AUC de 0,69¹⁰⁶.

El método de ajuste más utilizado es el índice de celularidad propuesto por Pfausler *et al.* en 2004, que resulta de la obtención del cociente de leucocitos/hematíes en LCR dividido entre el cociente de leucocitos/hematíes en sangre⁴⁶. Pfausler *et al.* estudiaron diariamente el LCR de 13 pacientes con hemorragia intracraneal que fueron portadores de DVE durante más de 7 días y demostraron valores del índice de celularidad más altos en pacientes que desarrollaron IRDVE desde 3 días antes del diagnóstico. Tanto en nuestro estudio como en otras publicaciones se confirmó este patrón^{93,116,121}.

El valor de AUC ROC para el índice de celularidad reconocido en diversos estudios y también en nuestra serie es superior a 0,85, por lo que parece presentar mejor poder diagnóstico que la cifra absoluta de leucocitos^{116,121,123}.

En el estudio original se asume que el vertido de sangre al LCR mantiene la relación entre hematíes y leucocitos por lo que el valor de referencia es uno, pero no estudian el punto de corte con mejor poder diagnóstico. Se conoce que la sangre intraventricular provoca activación leucocitaria y produce fluctuaciones en el índice en individuos no infectados, por lo que es previsible que de forma basal presente valores por encima de uno. Esto se muestra en la Figura 16, donde se evidencia en muestras de pacientes no infectados una elevación del valor mediano del índice de celularidad en los primeros días de ingreso hasta

aproximadamente el día 10 de evolución. Esta estimación de la mediana supera en torno al día ocho el punto de corte óptimo propuesto, por lo que más de la mitad de los pacientes pueden presentar de forma basal valores del índice considerados favorables al diagnóstico de IRDVE.

Lunardi *et al.* estudiaron el punto de corte 1,04 obteniendo un valor de sensibilidad del 100% pero con una especificidad muy baja (14,3%)¹²³. Sin embargo, con un punto de corte de 2,9 la especificidad asciende a 92,9% manteniendo una sensibilidad del 95%. En el presente estudio se encontró un punto de corte óptimo de 2,2 pero los valores de sensibilidad y especificidad son inferiores a los referidos por Lunardi *et al.*¹²³. Cabe destacar que en la presente Tesis la sensibilidad del índice de celularidad mejora en aproximadamente un 25% el valor de sensibilidad de la cifra de leucocitos (84,6% vs. 57,7%) sin modificar significativamente la especificidad. Grille *et al.* también estudiaron ambos parámetros en la misma muestra, obteniendo la misma sensibilidad para ambos pero mejor especificidad en el índice de celularidad¹¹⁶. También obtuvieron valores predictivos superiores al 80%, mientras que en el presente estudio se obtuvo un VPP bajo (29,7%) y un VPN alto (97,5%).

Tendiendo en cuenta la elevación de la ratio en situación basal, se ha estudiado también la utilidad diagnóstica de las variaciones evolutivas. En nuestro caso, se valoró la magnitud de la diferencia en el índice de celularidad respecto a la muestra previa. Se observó que el valor del índice de celularidad en la muestra donde se diagnosticó la IRDVE aumentaba casi 20 puntos de media respecto al estudio citoquímico anterior. En las muestras donde se descartó la infección, la tendencia respecto a la muestra anterior era negativa (-0,4 puntos). La variación del índice mostró un AUC de 0,91, levemente superior al índice de Pfausler. Considerando que el punto de corte óptimo para la variación del índice de celularidad se encontró en una diferencia de más 1 punto entre la muestra y el control previo, se encontraron valores de especificidad y VPP ligeramente mejores que en el índice de Pfausler, conservando sensibilidad y VPN similares. En otros estudios se realizaron planteamientos similares, intentando establecer un punto de corte multiplicando el valor del índice de celularidad en la implantación del DVE por una constante o valorando un ratio de escalada, pero ninguno consiguió mejorar los valores de capacidad diagnóstica del índice de Pfausler^{123,124}. Una de las limitaciones de utilizar la

variación del índice de Pfausler como variable diagnóstica es que requiere una muestra de LCR previa para establecer la comparación.

5.4.4.5 *Lactato*

El lactato se eleva en el LCR por la glicolisis anaeróbica que se produce en el tejido cerebral cuando existe una disminución del flujo de sangre o un aumento del consumo de oxígeno. Es independiente del lactato en sangre porque en su estado ionizado a penas cruza la barrera hematoencefálica¹²⁵.

En el presente estudio este parámetro se solicitó en un número limitado de muestras (25,7%) pero permitió encontrar valores significativamente más altos en muestras con IRDVE, hecho ampliamente descrito en la literatura^{83,93,95,116}. Aunque el AUC identificado en nuestro análisis fue de 0,75, en la literatura se reconocen por lo general AUC superiores (entre 0,89 y 0,98)^{47,112,125,126}.

No se ha establecido un punto de corte unificado, pero habitualmente se establece entre 3,4 y 4 milimoles/litro^{112,126,127}. En nuestro caso, el punto de corte óptimo identificado es más alto que el referido en la literatura. Partiendo de este hecho, los valores de sensibilidad y VPP que referimos son inusualmente bajos, aunque se mantiene una especificidad y VPN por encima del 90%. Estos datos son peores que los referidos en la literatura con otros puntos de corte, donde en general los cuatro parámetros mantienen valores superiores al 80%^{47,116,126,127}.

Aunque los parámetros de validez diagnóstica del lactato son favorables, hay que tener en cuenta que se eleva en otras circunstancias como infarto cerebral, crisis epilépticas, TCE o coma hipoglucémico¹²⁵. Aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas, también hay que tener en cuenta que en el presente estudio se evidenció que el valor medio de lactato en IRDVE por BGN tiende a ser más alto que en infecciones por CGP.

5.4.4.6 *Proteínas*

En el presente trabajo no se detectaron valores significativamente más altos de proteínas en LCR en las muestras de pacientes con IRDVE, al igual que ha sido descrito en otras series^{41,52,93}. No obstante, la mayoría de las series consultadas sí muestran valores más elevados cuando existe infección del

SNC^{36,83,95,110}. Tampoco hay uniformidad respecto al AUC ROC de este parámetro, para algunas fuentes se encuentra entre 0,888 y 0,92 mientras que otras, como la nuestra, obtienen valores por debajo de 0,7^{50,52,110,116,119}.

Como se ha presentado en otros parámetros del análisis citoquímico, los pacientes con patología aguda del SNC presentan alteraciones basales del nivel de proteínas. Esta alteración puede inducir niveles de proteínas incluso más altos que en el contexto de una infección¹¹⁰. Este aspecto determina que el punto de corte de laboratorio no tiene un valor diagnóstico adecuado para la IRDVE. Se han propuesto puntos de corte muy diferentes, incluyendo 31,5 mg/dl, 120 mg/dl y 267 mg/dl^{50,116,119}. En nuestro caso el punto de corte óptimo se identificó en 81 mg/dl. Estos puntos de corte conllevan valores de sensibilidad y especificidad por lo general desequilibrados, mientras que el punto de corte de 120 mg/dl tiene buena especificidad (90%) y sensibilidad sólo aceptable (75%), para las series con corte en 267 mg/dl y 31,5 mg/dl el valor de sensibilidad es del 100% en detrimento de la especificidad (81,5% y 62,5%)^{50,116,119}. Cabe destacar que estas tres series tienen características particulares que hacen difícil generalizar sus resultados (predominio claro de infecciones por BGN, sólo población con TCE...). Aunque se demostró una diferencia estadísticamente significativa, se identificaron valores medios de proteinorraquia más altos en infecciones por BGN que en CGP (234 vs. 52,8 miligramos/decilitro).

5.4.5 Valor diagnóstico de los estudios microbiológicos

Los estudios microbiológicos tienen un papel principal en el diagnóstico de la IRDVE, ya que constituyen el dato fundamental para diferenciar la meningitis aséptica de la meningitis bacteriana. En el caso del cultivo, tiene un papel esencial porque aporta a parte de la identificación bacteriana el antibiograma del microorganismo, lo que permite optimizar el tratamiento antibiótico.

Cuando se sospecha un cuadro de IRDVE, además del análisis citoquímico en muchos centros se puede solicitar una tinción de Gram de LCR cuyo resultado puede obtenerse en poco tiempo para tomar una decisión sobre si iniciar o no tratamiento antibiótico. Como se presentó en la Tabla 18, en nuestra serie se solicitó en una amplia mayoría de las muestras, detectando microorganismos en 18 de 25 muestras con infección. También hay que destacar

que fue negativo en siete casos de cultivo positivo que no se consideraron infección debido a ausencia de otros criterios clínicos y analíticos. Estas características le confieren un excelente valor de especificidad y VPP. Es decir, en todos los casos en los que en la tinción de Gram se detectaron gérmenes, los pacientes fueron diagnosticados de IRDVE y no se detectó ningún falso positivo. Estos valores son congruentes con los identificados en otras publicaciones^{55,121}. Cabe destacar que Dorresteijn *et al.* también detectaron que ningún cultivo positivo catalogado como colonización o infección se asoció con una tinción de Gram con hallazgos¹²¹. El valor de sensibilidad detectado en nuestro análisis es ligeramente superior a lo publicado en otras investigaciones, donde se encuentra en torno al 50%^{22,30,55}. La comparación con otras fuentes es compleja porque es habitual que se compare su rentabilidad respecto al resultado del cultivo y no con el diagnóstico final de IRDVE.

El cultivo es el procedimiento determinante en el diagnóstico de la IRDVE, con los condicionantes que ya se comentaron en la introducción (sección 1.4.5.2). Fue positivo en 25 de los 26 casos de IRDVE, y se identificaron siete contaminaciones o colonizaciones. Estas cifras le condicionan unos valores de sensibilidad, especificidad y VPN muy favorables, por encima del 95%. Sin embargo, el VPP no alcanza el 80%. En este caso los valores predictivos se consideran menos importantes ya que en la práctica clínica diaria va a ser, en la línea temporal del diagnóstico, el último dato del que se dispone. Teniendo en cuenta que su resultado se retrasa 24-48 horas, se debería considerar un fracaso clínico no haber iniciado el tratamiento antibiótico con antelación si es que el cultivo nos lleva a un diagnóstico de IRDVE. Existe poca información sobre la validez diagnóstica del cultivo, ya que en muchas series no se contempla la posibilidad de contaminación o colonización y su positividad se considera diagnóstico de IRDVE. La sensibilidad referida en algunas series varía entre el 60 y el 100%^{30,87,93}. Aunque no se describe en otras fuentes, en un análisis de factores relacionados con la mortalidad en pacientes con ventriculitis (vinculada a cualquier procedimiento neuroquirúrgico, no sólo DVE) se evidenció que tener un cultivo de LCR positivo aumentaba el riesgo de fallecer con una OR de 2,5.

Respecto a los hemocultivos, seis episodios de IRDVE fueron bacteriémicas y en 21 ocasiones se detectaron bacteriemias de otro foco. Se trata de un parámetro cuyo resultado también se retrasa 24-48 horas y con baja

utilidad diagnóstica. En otra serie de pacientes con ventriculitis (no sólo asociada a DVE) se detectó bacteriemia en el 34,8% de los casos⁸⁷.

5.4.6 Modelos predictivos

Existe acuerdo en que no existe un parámetro clínico, analítico o microbiológico que pueda diagnosticar por si mismo una IRDVE, y especialmente diferenciarlo de la meningitis aséptica³⁰. En la práctica clínica diaria el reto no reside exclusivamente en llegar al diagnóstico apropiado, si no hacerlo con certeza y precocidad, máxime cuando se trata de una infección tan grave como la IRDVE. Por ello, se han intentado desarrollar modelos predictivos que combinen todas las herramientas diagnósticas para mejorar su rendimiento.

El modelo predictivo sin inclusión del cultivo propuesto en esta Tesis tiene una sensibilidad muy baja pero una especificidad y AUC adecuados (ver página 59). Esto implica que cataloga erróneamente pacientes sin IRDVE como infectados pero que cuando determina que un paciente no tiene infección es fiable. Cuando se trata de una infección grave y con necesidad de implantar un tratamiento precoz, es preferible este escenario a la aplicación de técnicas o modelos con buena sensibilidad pero que infra diagnostiquen la patología en estudio. Cuando se incluye el resultado del cultivo la validez diagnóstica del modelo mejora notablemente, obteniendo una sensibilidad y especificidad por encima de 90% y un AUC ROC de 0,99 (Figura 19). Como ya se ha comentado previamente, no debemos esperar 24-48 horas al resultado del cultivo para iniciar el tratamiento antibiótico por IRDVE. Con los resultados obtenidos, aunque sería necesario realizar estudios más detallados, podemos proponer utilizar el modelo sin cultivo como cribado en el momento de establecer la sospecha clínica de IRDVE. Si este resulta positivo, iniciar tratamiento antibiótico y revalorar si mantenerlo o retirarlo con el modelo que incluye el cultivo cuando esté disponible el resultado.

En la literatura científica se han publicado otros modelos predictivos, que incluyen parámetros dispares. Fu *et al.* presentaron tres modelos de predicción de IRDVE utilizando procedimientos de *machine learning*⁷⁴. En primer lugar, hay que reseñar que el criterio diagnóstico de IRDVE es el cultivo positivo, lo que difiere de los criterios diagnósticos recomendados por la IDSA¹⁴. Es llamativo que incluyeron variables clínicas, de laboratorio, de duración y manejo de DVE

pero ningún parámetro analítico del LCR. El grado ASA, el valor de hemoglobina, el valor de albúmina y la duración de la cirugía fueron factores predictivos de infección en los tres modelos. En dos de ellos se contemplaba el antecedente de diabetes y las variables HSA traumática, días de DVE y existencia de fístula de LCR formaban parte cada una de ellas de un modelo. Las AUC ROC presentadas fueron de 0,85, 0,68 y 0,84, con valores de sensibilidad entre 0,7 y 0,83 y especificidad entre 0,75 y 0,92. Aunque los parámetros de validez diagnóstica son aceptables, y mejores en algunos aspectos que el modelo sin cultivo presentado, existen dudas sobre la reproductividad y el sentido clínico de las variables incluidas. Una limitación importante es que haya sido desarrollada para predecir positividad del cultivo y no la IRDVE.

En el caso de Van Mourik *et al.*, desarrollaron un modelo de detección de IRDVE pero con utilidad en vigilancia epidemiológica y no predictiva¹⁰⁸. Incluyeron valores de variables contemplando todo el ingreso y no tiene utilidad en la aplicación clínica que se plantea en nuestro estudio.

En el modelo de Hernández-Ortiz *et al.* también se estudió la predicción de la infección, pero generalizada a meningitis postquirúrgica y no sólo en pacientes con DVE (43%)⁸³. En esta ocasión se incluye diagnóstico de infección con cultivo negativo. En su modelo se incluyen seis variables: HSA aneurismática, fístula de LCR, proteína C reactiva mayor o igual a 6 miligramos/decilitro, neutrófilos en LCR mayor o igual a 50%, lactato en LCR mayor o igual a 4 milimoles/litro y ratio de glucosa LCR/suero menor o igual a 0,4. Con estos parámetros se asigna puntuación y desarrollan un *score*, en el que el lactato tiene un peso muy destacado. El modelo presenta un AUC de 0,94, sensibilidad de 81,2% y especificidad de 95,8%. Cabe destacar que incluyeron las variables categorizadas y la cifra de leucocitos fue valorada como mayor o igual a 250 por microlitro, sin tener en cuenta tampoco ajuste por LCR hemático. Los parámetros de utilidad diagnóstica son adecuados, pero habría que estudiar su reproductividad en pacientes portadores de DVE. Montes *et al.* aplicaron el modelo de Hernández-Ortiz *et al.* en pacientes con hemorragia intracraneal, siendo portadores de DVE un 91% de los pacientes incluidos⁹³. Tomaron como único elemento diagnóstico el cultivo positivo, lo que difiere de los criterios diagnósticos del estudio original. Esto puede influir en que informen un AUC de

0,65, dato notablemente inferior al descrito por Hernández-Ortiz *et al.* en el artículo original.

5.5 Objetivo 5: *Evaluar la validez diagnóstica del test de PCR múltiple BCID de FilmArray® utilizado en muestra de LCR comparado con el cultivo microbiológico y aplicado al diagnóstico de IRDVE.*

Como ya se ha expuesto previamente, el diagnóstico de IRDVE se basa en factores clínicos, resultados analíticos y estudios microbiológicos. El cultivo es en muchos casos el factor más decisivo, pero en determinadas circunstancias puede tener baja sensibilidad (por ejemplo, administración de antibioterapia previa) y sobretodo requiere tiempo hasta la obtención de resultados¹⁴. En este contexto, se plantea la necesidad de encontrar técnicas que manteniendo o mejorando su sensibilidad, puedan acortar el tiempo hasta el diagnóstico y optimizar el tiempo de inicio y la elección del tratamiento antibiótico. Cabe recordar que como se comentó previamente, se han desarrollado paneles de PCR específicos para el diagnóstico rápido de meningitis comunitaria pero no son aplicables en la IRDVE por ser infecciones causadas por agentes etiológicos con mucha frecuencia distintos.

En el estudio del panel BCID de FilmArray® se evidenció una sensibilidad de 73,5%, con una especificidad del 100%. Los valores predictivos fueron calculados teniendo en cuenta la prevalencia de positivos en las muestras del estudio de cohorte, mostrando valores superiores a 95%. No obstante, están muy marcados por la prevalencia y hay que tener en cuenta que existe un porcentaje de falsos negativos de en torno al 25%. Estos datos son más favorables al bajar el punto de corte que determina PCR positiva, alcanzando una sensibilidad de casi el 80% y especificidad del 98,4%. El porcentaje de falsos negativos en este caso es inferior, con un 20,6%. Los datos de sensibilidad y especificidad son similares a los comentados cuando se aplican respecto al diagnóstico clínico de IRDVE.

Hay que puntualizar que la pérdida de especificidad se debe a un caso aislado de PCR positiva para *Pseudomonas aeruginosa* con cultivo negativo. Al

considerar el cultivo criterio de referencia perfecto este caso se etiqueta como falso positivo de PCR, pero realmente se trata de un falso negativo del cultivo ya que la PCR 16S fue positiva para el mismo microorganismo.

Por otro lado, una de las limitaciones en la aplicación de un panel pre configurado de PCR múltiple es la imposibilidad para detectar microorganismos no incluidos. Por este motivo no pudieron ser detectadas tres muestras de 34 positivas (96 en total). Esto representa un porcentaje bajo pero que es necesario conocer a la hora de plantear una aplicación clínica de la técnica. También es importante considerar que el panel utilizado está diseñado para identificar microorganismos en hemocultivos positivos, por lo que en su configuración se ha establecido un punto de corte automático de detección adecuado para carga bacteriana elevada. Esto condicionó en parte un problema de sensibilidad en la técnica.

Por otra parte, la información que aporta el panel de PCR múltiple va más allá de una simple detección de material genético bacteriano. Con un procesamiento de una hora se puede identificar también el agente causal de la infección, por lo que permite optimizar el tratamiento antibiótico. Además, incluye detección de genes de resistencia siendo de especial utilidad en nuestro medio la detección del gen *mecA*. En la serie que presentamos, cuando la PCR detectó un microorganismo del género estafilococo también detectó de forma correcta en todos los casos la presencia o ausencia del gen de resistencia a la meticilina.

Hasta donde hemos podido comprobar, no se han publicado otros estudios del panel BCID de FilmArray® aplicado a LCR en pacientes con sospecha de infección nosocomial del SNC. Como ya se ha comentado (ver página 18), se han realizado estudios con PCR rDNA 16S pero tiene características distintivas de la PCR múltiple en tiempo real que la condicionan en su utilidad: no detecta infecciones por más de un microorganismo, requiere más tiempo en su aplicación y no incluye detección de mecanismos de resistencia^{58,59}.

Gordon *et al.* realizaron un estudio similar con PCR múltiple de realización propia, incluyendo 11 dianas tras valorar la etiología de las IRDVE en su centro⁶⁰. Cabe destacar que excepto una, el resto de dianas son comunes al panel BCID. La PCR detectó seis de nueve cultivos positivos en pacientes con IRDVE, los otros tres casos fueron causados por microorganismos no incluidos en las

dianas. De esos tres microorganismos, el panel BCID tampoco podría haber detectado dos de ellos. De los casos catalogados como IRDVE posible (parámetros compatibles, pero cultivo negativo) se informaron hallazgos positivos en la PCR en cinco análisis. Una de las ventajas de la PCR que diseñaron respecto al panel BCID es que facilita información cuantitativa. En los casos de IRDVE posible, el contaje bacteriano era menor de 1000 copias. No se aclaró si se trataba de falsos negativos del cultivo o falsos positivos de la PCR por detección de contaminación o colonizaciones. Sin embargo, realizaron un estudio paralelo que encontró un 10% de falsos positivos por contaminación o colonización.

Aunque con algunas características diferenciadoras, Rath *et al.* realizaron un estudio similar al que planteamos aplicando la PCR múltiple en tiempo real SeptiFast⁶¹. Detectan valores de sensibilidad (80,1%) y especificidad (97,6%), similares a los encontrados con el panel BCID de FilmArray®. Como dato importante que no se pudo registrar en el presente estudio, informan que en el 94% de los casos de IRDVE obtuvieron un resultado positivo en la PCR en las primeras 8 horas, lo que contrasta con un tiempo medio de 21,6 horas hasta la positivización de las botellas de hemocultivo donde se incubaba el LCR. El tiempo hasta la identificación de las especies fue de 54,8 horas. El tiempo hasta obtener el resultado con el panel BCID es de poco más de una hora desde que se inicia el procesamiento de la muestra.

Se han publicado algunas series que estudian la aplicación del panel BCID sobre otros líquidos estériles, incluyendo en algunos casos muestras de LCR. Altun *et al.* estudiaron 116 muestras, la mayoría de líquido pleural y sinovial, pero incluyeron siete de LCR. No se concretan los resultados específicos en LCR, pero en este estudio se documentó una sensibilidad y especificidad del 100% en muestras con infección monomicrobiana y una detección del 75% de los microorganismos implicados en infecciones polimicrobianas. Estas cifras se calculan sobre los microorganismos incluidos en el panel. Cabe destacar que realizaron el análisis de PCR tras incubar la muestra de LCR en botellas de hemocultivo, a diferencia de nuestro estudio donde se utilizó la muestra de LCR directa. Respecto a los mecanismos de resistencia, también informan la detección de todos los casos de gen *mecA*, codificante de la resistencia a meticilina. Micó *et al.* realizaron un estudio similar al de Altun *et*

al., pero aplicando el panel sobre muestra sin procesamiento previo⁶⁴. Informan una sensibilidad en LCR del 73% y especificidad del 100%, muy similar a la presentada en nuestro estudio.

La aplicación de las técnicas de diagnóstico rápido combinadas con otros parámetros clínicos y de laboratorio tienen un gran potencial en el diagnóstico precoz de la IRDVE y en la optimización del tratamiento antibiótico. Son necesarios más estudios y de mayor número de muestras para esclarecer hasta que punto pueden aportar valor en la resolución de la problemática que actualmente plantea el abordaje de la IRDVE.

6 CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia de IRDVE en nuestra serie fue de 12 episodios por cada 1000 días de catéter, siendo el género *Staphylococcus* el microorganismo más frecuente.
- Se identificaron como factores de riesgo de IRDVE el antecedente de diabetes y cáncer hematológico, la colonización por microorganismo multirresistente durante el ingreso y la presencia de fístula de LCR.
- La IRDVE tuvo repercusión significativa en pacientes que ingresaron en coma, prolongando los días necesarios de tratamiento antibiótico y la necesidad de técnicas invasivas como el DVE, el catéter arterial, la vía venosa central, la intubación orotraqueal, la ventilación mecánica invasiva, el sondaje urinario y la sonda nasogástrica.
- El cuadro clínico de IRDVE fue poco específico y solo fue de utilidad para establecer la sospecha diagnóstica.
- Los parámetros citoquímicos de LCR tuvieron una validez diagnóstica limitada, con mejor perfil para descartar el diagnóstico de IRDVE que para confirmarlo. La tinción de Gram tuvo un elevado valor predictivo positivo en el diagnóstico de la IRDVE, pero el cultivo fue el parámetro de más peso para confirmar el diagnóstico.
- La aplicación del panel BCID de FilmArray® en muestra directa de LCR mostró una sensibilidad y especificidad adecuadas como para plantear su incorporación en el diagnóstico de IRDVE.
- El diagnóstico de la IRDVE no debe basarse en un único parámetro clínico, analítico o microbiológico sino que debe establecerse como el análisis del un conjunto de todos estos datos.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
2. Grupo de Trabajo de Vigilancia de la Infección relacionada con la asistencia sanitaria. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Madrid: Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2019 p. 36.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 10 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals>
4. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002150.
5. Grupo de Trabajo EPINE. Encuesta de Prevalencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos en España 2012-2021. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gasto Sanitario; 2022.
6. Healthcare-associated infections acquired in Intensive Care Units. Annual Epidemiological Report for 2017. Estocolmo: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019.
7. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2018 [citado 10 de junio de 2022];23(46). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.180516>
8. Catalán González M, Nuvials Casals X, R Gimeno Costa, Gracia Arnillas MP, Mas Bilbao N, Lobo Palanco J, et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva 2021. [Internet]. Sociedad

- Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias; 2021 [citado 11 de junio de 2022] p. 109. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202021.pdf>
9. Rahmqvist M, Samuelsson A, Bastami S, Rutberg H. Direct health care costs and length of hospital stay related to health care-acquired infections in adult patients based on point prevalence measurements. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):500-6.
 10. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitaria) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos [Internet]. 2021 [citado 17 de junio de 2022]. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2021%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2027122021.pdf/reports-esp>
 11. van de Beek D, Tunkel AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2010;632(2):146-54.
 12. Bhimraj A, Tunkel A. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9ª Edición. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020. Capítulo 92, Cerebrospinal Fluid Shunt and Drain Infections; p.1272-81.
 13. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM. Ventriculitis Complicating Use of Intraventricular Catheters in Adult Neurosurgical Patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(12):2028-33.
 14. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;64(6):e34-65.
 15. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, Zabramski JM, Andaluz N, Bhimraj A, et al. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):61-81.
 16. Harris L, Munakomi S. Ventriculitis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544332/>
 17. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related Infections: A Critical Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2002;51(1):170-82.
 18. Ramanan M, Shorr A, Lipman J. Ventriculitis: Infection or Inflammation. *Antibiotics*. 2021;10(10):1246.
 19. Karvouniaris M, Brotis A, Tsiakos K, Palli E, Koulenti D. Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Infect Drug Resist*. 2022;15:697-721.

20. Lewis A, Wahlster S, Karinja S, Czeisler BM, Kimberly WT, Lord AS. Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *Br J Neurosurg.* 2016;30(1):49-56.
21. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1).
22. Dorresteijn KRIS, Brouwer MC, Jellema K, van de Beek D. Bacterial external ventricular catheter-associated infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(3):219-29.
23. Martin RM, Zimmermann LL, Huynh M, Polage CR. Diagnostic Approach to Health Care- and Device-Associated Central Nervous System Infections. *J Clin Microbiol.* 2018;56(11):e00861-18.
24. Jiménez-Mejías ME, García-Cabrera E. Infecciones relacionadas con los sistemas de drenaje de líquido cefalorraquídeo. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2008;26(4):240-51.
25. Gutiérrez-González R, Boto GR, Pérez-Zamarrón Á. Cerebrospinal fluid diversion devices and infection. A comprehensive review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(6):889-97.
26. Mounier R, Lobo D, Cook F, Martin M, Attias A, Ait-Mamar B, et al. From the Skin to the Brain: Pathophysiology of Colonization and Infection of External Ventricular Drain, a Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142320.
27. Ramírez P, Gordón M, Soriano A, Gil-Perotin S, Marti V, Gonzalez-Barbera EM, et al. Assessment of the in vivo formation of biofilm on external ventricular drainages. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(11):1437-43.
28. Gutierrez-Murgas Y, Snowden JN. Ventricular shunt infections: Immunopathogenesis and clinical management. *J Neuroimmunol.* 2014;276(1-2):1-8.
29. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol.* 2008;255(11):1617-24.
30. Dorresteijn KRIS, Jellema K, van de Beek D, Brouwer MC. Factors and measures predicting external CSF drain-associated ventriculitis: A review and meta-analysis. *Neurology.* 2019;93(22):964-72.
31. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *J Hosp Infect.* 2015;89(4):281-6.
32. López-Amor L, Viña L, Martín L, Calleja C, Rodríguez-García R, Astola I, et al. Infectious complications related to external ventricular shunt. Incidence and risk factors. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(5):327-33.
33. Sorinola A, Buki A, Sandor J, Czeiter E. Risk Factors of External Ventricular Drain

- Infection: Proposing a Model for Future Studies. *Front Neurol.* 2019;10:226.
34. Williamson RA, Phillips-Bute BG, McDonagh DL, Gray MC, Zomorodi AR, Olson DM, et al. Predictors of extraventricular drain-associated bacterial ventriculitis. *J Crit Care.* 2014;29(1):77-82.
 35. Jamjoom AAB, Joannides AJ, Poon MTC, Chari A, Zaben M, Abdulla MAH, et al. Prospective, multicentre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):120-6.
 36. Citerio G, Signorini L, Bronco A, Vargiolu A, Rota M, Latronico N. External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective Multicenter Italian Study. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1630-7.
 37. Hagel S, Bruns T, Pletz MW, Engel C, Kalff R, Ewald C. External Ventricular Drain Infections: Risk Factors and Outcome. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014;2014:1-6.
 38. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, et al. Ventriculostomy-associated infections: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2005;33(3):137-43.
 39. Camacho EF, Boszczowski Í, Basso M, Jeng BCP, Freire MP, Guimarães T, et al. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. *Infection.* 2011;39(1):47-51.
 40. Cui Z, Wang B, Zhong Z, Sun Y, Sun Q, Yang G, et al. Impact of antibiotic- and silver-impregnated external ventricular drains on the risk of infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2015;43(7):e23-32.
 41. Habib OB, Srihawan C, Salazar L, Hasbun R. Prognostic Impact of Health Care-Associated Meningitis in Adults with Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;107:772-7.
 42. Murthy SB, Moradiya Y, Shah J, Hanley DF, Ziai WC. Incidence, Predictors, and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016;24(3):389-96.
 43. National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance definitions for specific types of infections [Internet]. Centers of Disease Control and Prevention; 2023 p. 30. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
 44. Hasbun R. Healthcare-associated ventriculitis: current and emerging diagnostic and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(8):993-9.
 45. Hegen H, Walde J, Auer M, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid:serum glucose ratio in the ventricular and lumbar compartments: implications for clinical practice. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):373-9.

46. Pfausler B, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E, Beer R. Cell index? a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(5):477-81.
47. Li Y, Zhang G, Ma R, Du Y, Zhang L, Li F, et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. *Clin Biochem*. 2015;48(1-2):50-4.
48. Stubljar D, Kopitar AN, Groselj-Grenc M, Suhadolc K, Fabjan T, Skvarc M. Diagnostic Accuracy of Presepsin (sCD14-ST) for Prediction of Bacterial Infection in Cerebrospinal Fluid Samples from Children with Suspected Bacterial Meningitis or Ventriculitis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1239-44.
49. Bharucha T, Gangadharan B, Kumar A, de Lamballerie X, Newton PN, Winterberg M, et al. Mass spectrometry-based proteomic techniques to identify cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosing suspected central nervous system infections. A systematic review. *J Infect*. 2019;79(5):407-18.
50. Gordón M, Ramírez P, Soriano A, Palomo M, López-Ferraz C, Villarreal E, et al. Diagnosing external ventricular drain-related ventriculitis by means of local inflammatory response: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1. *Crit Care*. 2014;18(5):567.
51. Groselj-Grenc M, Derganc M, Kopitar AN, Pavcnik M. Neutrophil CD64 index in cerebrospinal fluid as a marker of bacterial ventriculitis in children with external ventricular drainage. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):132.
52. Piva S, Albani F, Fagoni N, Monti E, Signorini L, Turla F, et al. High-mobility group box-1 protein as a novel biomarker to diagnose healthcare-associated ventriculitis and meningitis: a pilot study. *Minerva Anesthesiol*. 2021;87(1).
53. Martínez R, Gaul C, Buchfelder M, Erbguth F, Tschaikowsky K. Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):208-10.
54. Mohan S, Jain KK, Arabi M, Shah GV. Imaging of Meningitis and Ventriculitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2012;22(4):557-83.
55. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FWC, Geskus RB, Visser LG, van Dijk MC, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg*. 2006;104(1):101-8.
56. Choi JJ, Westblade LF, Gottesdiener LS, Liang K, Li HA, Wehmeyer GT, et al. Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel on Duration of Empiric

- Antibiotic Therapy in Suspected Bacterial Meningitis. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(10):ofab467.
57. Rodicio M, Mendoza M. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(4):238-45.
 58. Banks JT, Bharara S, Tubbs RS, Wolff CL, Gillespie GY, Markert JM, et al. Polymerase Chain Reaction for the Rapid Detection of Cerebrospinal Fluid Shunt or Ventriculostomy Infections. *Neurosurgery.* 2005;57(6):1237-43.
 59. Deutch S, Dahlberg D, Hedegaard J, Schmidt MB, Møller JK, Ostergaard L. Diagnosis of ventricular drainage-related bacterial meningitis by broad-range real-time polymerase chain reaction. *Neurosurgery.* 2007;61(2):306-12.
 60. Gordon CL, Tokarz R, Briese T, Lipkin WI, Jain K, Whittier S, et al. Evaluation of a multiplex polymerase chain reaction for early diagnosis of ventriculostomy-related infections. *J Neurosurg.* 2015;1586-92.
 61. Rath PM, Schoch B, Adamzik M, Steinmann E, Buer J, Steinmann J. Value of multiplex PCR using cerebrospinal fluid for the diagnosis of ventriculostomy-related meningitis in neurosurgery patients. *Infection.* 2014;42(4):621-7.
 62. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Özenci V. Rapid Identification of Microorganisms from Sterile Body Fluids by Use of FilmArray. Ledebner NA, editor. *J Clin Microbiol.* 2015;53(2):710-2.
 63. Leitner E, Hoenigl M, Wagner B, Krause R, Feierl G, Grisold AJ. Performance of the FilmArray Blood culture identification panel in positive blood culture bottles and cerebrospinal fluid for the diagnosis of sepsis and meningitis. *GMS Infect Dis.* 2016;4(Doc06).
 64. Micó M, Navarro F, de Miniac D, González Y, Brell A, López C, et al. Efficacy of the FilmArray blood culture identification panel for direct molecular diagnosis of infectious diseases from samples other than blood. *J Med Microbiol.* 2015;64(12):1481-8.
 65. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit.* 2009;23(2):e1-28.
 66. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012799.
 67. Codina, MG, de Cueto, M, Echevarría, JE, Vicente, D. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. En: Cercenado E, Cantón R. *Procedimientos en Microbiología Clínica.* 2ª ed. Sociedad Española de

- Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas; 2010.
68. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):e1-94.
 69. BioFire. FilmArray Blood Culture Identification Panel [Internet]. Salt Lake City; [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.biomerieux.es/sites/clinic/files/info-sheet-bcid-panel-flm1-prt-0069-03.pdf>
 70. Xu J, Millar BC, Moore JE, Murphy K, Webb H, Fox AJ, et al. Employment of broad-range 16S rRNA PCR to detect aetiological agents of infection from clinical specimens in patients with acute meningitis--rapid separation of 16S rRNA PCR amplicons without the need for cloning. *J Appl Microbiol*. 2003;94(2):197-206.
 71. Doménech Massons JM, Sesma Morales R. Proceso avanzado de datos sanitarios con «Stata». Barcelona: Graunt21; 2014.
 72. Palomar Martienz M, Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Gimeno Costa R, Gracia Arnillas MP, Seijas Betolaza I, et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva 2019 [Internet]. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias; 2019 [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202019.pdf>
 73. dos Santos SC, Fortes Lima TT, Lunardi LW, Stefani MA. External Ventricular Drain–Related Infection in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;99:580-3.
 74. Fu P, Zhang Y, Zhang J, Hu J, Sun Y. Prediction of Intracranial Infection in Patients under External Ventricular Drainage and Neurological Intensive Care: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(14):3973.
 75. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
 76. Stavem K, Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R. Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clin Epidemiol*. 2017;9:311-20.
 77. Kim JH, Desai NS, Ricci J, Stieg PE, Rosengart AJ, Härtl R, et al. Factors Contributing to Ventriculostomy Infection. *World Neurosurg*. 2012;77(1):135-40.
 78. Mehta R, Chinthapalli K. Glasgow coma scale explained. *BMJ*. 2019;365:l1296.
 79. Bari M, Haider G, Malik K, Waqas M, Mahmood S, Siddiqui M. Outcomes of post-neurosurgical ventriculostomy-associated infections. *Surg Neurol Int*.

- 2017;8(1):124.
80. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
 81. Chatzi M, Karvouniaris M, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A, et al. Bundle of Measures for External Cerebral Ventricular Drainage-Associated Ventriculitis. *Crit Care Med*. 2014;42(1):66-73.
 82. Williams TA, Leslie GD, Dobb GJ, Roberts B, van Heerden PV. Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains. *J Neurosurg*. 2011;115(5):1040-6.
 83. Hernández Ortiz OH, García García HI, Muñoz Ramírez F, Cardona Flórez JS, Gil Valencia BA, Medina Mantilla SE, et al. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study. *J Neurosurg*. 2018;128(1):262-71.
 84. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.
 85. Pfisterer W, Mühlbauer M, Czech T, Reinprecht A. Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):929-32.
 86. Cinibulak Z, Aschoff A, Apedjinou A, Kaminsky J, Trost HA, Krauss JK. Current practice of external ventricular drainage: a survey among neurosurgical departments in Germany. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(5):847-53.
 87. Luque-Paz D, Revest M, Eugène F, Boukthir S, Dejoies L, Tattevin P, et al. Ventriculitis: A Severe Complication of Central Nervous System Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab216.
 88. Arts S, van Lindert EJ, Aquarius R, Bartels RHMA, Boogaarts HD. Complications of external cerebrospinal fluid drainage in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(4):1143-51.
 89. Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(3):209-14.
 90. Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar L, Wootton SH, Aguilera E, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Adverse Outcome in Adult and Pediatric Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw077.
 91. Sweid A, Weinberg JH, Abbas R, El Naamani K, Tjoumakaris S, Wamsley C, et al.

- Predictors of ventriculostomy infection in a large single-center cohort. *J Neurosurg.* 2020;134(3):1-8.
92. Savin I, Ershova K, Kurdyumova N, Ershova O, Khomenko O, Danilov G, et al. Healthcare-associated ventriculitis and meningitis in a neuro-ICU: Incidence and risk factors selected by machine learning approach. *J Crit Care.* 2018;45:95-104.
 93. Montes K, Jenkinson H, Habib OB, Esquenazi Y, Hasbun R. Corrected white blood cell count, cell index, and validation of a clinical model for the diagnosis of health care-associated ventriculitis and meningitis in adults with intracranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;178:36-41.
 94. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018;41(3):513-21.
 95. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg.* 2005;103(3):468-72.
 96. Scheithauer S, Bürgel U, Ryang YM, Haase G, Schiefer J, Koch S, et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(12):1381-5.
 97. Doyle DJ, Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
 98. Mikhaylov Y, Wilson TJ, Rajajee V, Gregory Thompson B, Maher CO, Sullivan SE, et al. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drains in reducing ventriculostomy-associated infections. *J Clin Neurosci.* 2014;21(5):765-8.
 99. Dakson A, Kameda-Smith M, Staudt MD, Lavergne P, Makarenko S, Eagles ME, et al. A nationwide prospective multicenter study of external ventricular drainage: accuracy, safety, and related complications. *J Neurosurg.* 2021;1-9.
 100. Sheppard JP, Ong V, Lagman C, Udawatta M, Duong C, Nguyen T, et al. Systemic Antimicrobial Prophylaxis and Antimicrobial-Coated External Ventricular Drain Catheters for Preventing Ventriculostomy-Related Infections: A Meta-Analysis of 5242 Cases. *Neurosurgery.* 2020;86(1):19-29.
 101. Khalaveh F, Fazel N, Mischkulnig M, Vossen MG, Reinprecht A, Dorfer C, et al. Risk Factors Promoting External Ventricular Drain Infections in Adult Neurosurgical Patients at the Intensive Care Unit—A Retrospective Study. *Front Neurol.* 2021;12:734156.

102. Khan NR, Tsvigoulis G, Lee SL, Jones GM, Green CS, Katsanos AH, et al. Fibrinolysis for Intraventricular Hemorrhage: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Stroke*. 2014;45(9):2662-9.
103. Walek KW, Leary OP, Sastry R, Asaad WF, Walsh JM, Horoho J, et al. Risk factors and outcomes associated with external ventricular drain infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(12):1859-66.
104. Schoch B, Regel JP, Nierhaus A, Wichert M, Mueller OM, Sandalcioglu IE, et al. Predictive Value of Intrathecal Interleukin-6 for Ventriculostomy-related Infection. *Zentralblatt Für Neurochir - Cent Eur Neurosurg*. 2008;69(2):80-6.
105. Wiegand J, Hickson L, Merz TM. Indicators of external ventricular drainage-related infections—a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(3):595-601.
106. Berger-Estilita J, Passer M, Giles M, Wiegand J, Merz TM. Modalities and accuracy of diagnosis of external ventricular drainage-related infections: a prospective multicentre observational cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(10):2039-47.
107. Balloni A, Lari F, Giostra F. Evaluation and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2016;87(3):329-33.
108. van Mourik MSM, Moons KGM, van Solinge WW, Berkelbach-van der Sprenkel JW, Regli L, Troelstra A, et al. Automated detection of healthcare associated infections: external validation and updating of a model for surveillance of drain-related meningitis. *PloS One*. 2012;7(12):e51509.
109. Nisson PL, James WS, Gaub MB, Borgstrom M, Weinand M, Anton R. Peripheral white blood cell count as a screening tool for ventriculostomy-related infections. *J Clin Neurosci*. 2019;67:52-8.
110. Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J Infect*. 2013;66(5):424-31.
111. Mounier R, Lobo D, Cook F, Fratani A, Attias A, Martin M, et al. Clinical, biological, and microbiological pattern associated with ventriculostomy-related infection: a retrospective longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(12):2209-17.
112. Zhang Y, Xiao X, Zhang J, Gao Z, Ji N, Zhang L. Diagnostic accuracy of routine blood examinations and CSF lactate level for post-neurosurgical bacterial meningitis. *Int J Infect Dis*. junio de 2017;59:50-4.
113. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis: *Crit Care Med*. 2003;31(6):1737-41.

114. Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1778-81.
115. Lenski M, Hüge V, Schmutzer M, Ueberschaer M, Briegel J, Tonn JC, et al. Inflammatory Markers in Serum and Cerebrospinal Fluid for Early Detection of External Ventricular Drain-associated Ventriculitis in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2019;31(2):227-33.
116. Grille P, Verga F, Biestro A. Diagnosis of ventriculostomy-related infection: Is cerebrospinal fluid lactate measurement a useful tool? *J Clin Neurosci.* 2017;45:243-7.
117. Rogers T, Sok K, Erickson T, Aguilera E, Wootton SH, Murray KO, et al. The comparison of Gram-positive and Gram-negative healthcare-associated ventriculitis and meningitis in adults and children. *Intensive Care Med.* 2020;46(1):128-31.
118. Bådholm M, Blixt J, Glimåker M, Ternhag A, Hedlund J, Nelson DW. Cerebrospinal fluid cell count variability is a major confounding factor in external ventricular drain-associated infection surveillance diagnostics: a prospective observational study. *Crit Care.* 2021;25(1):291.
119. Lenski M, Biczok A, Neufischer K, Tonn JC, Briegel J, Thon N. Significance of cerebrospinal fluid inflammatory markers for diagnosing external ventricular drain-associated ventriculitis in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2019;47(5):e15.
120. Boeer K, Vogelsang H, Deufel T, Pfister W, Kiehntopf M. Immediate diagnosis of ventriculitis: evaluation of parameters independent of microbiological culture. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(9):1797-805.
121. Dorresteyn K, Verheul R, Ponjee G, Tewarie RN, Müller M, van de Beek D, et al. Diagnostic Accuracy of Clinical Signs and Biochemical Parameters for External Ventricular Cerebrospinal Fluid Catheter-Associated Infection. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(4):298-306.
122. Brooks M, Duong D, Shivapathasundram G, Sheridan M. Cerebrospinal fluid white cell count to red cell count ratio as a predictor of ventriculitis in patients with external ventricular drains. *ANZ J Surg.* 2022;92(12):3278-82.
123. Lunardi LW, Zimmer ER, dos Santos SC, Merzoni J, Portela LV, Stefani MA. Cell Index in the Diagnosis of External Ventricular Drain-Related Infections. *World Neurosurg.* 2017;106:504-8.
124. Liew S, Richards S, Ho KM, Murray R. Utility of the Cell Index in Predicting External Ventricular Drain-Related Ventriculo-Meningitis. *Neurocrit Care.* 2020;33(3):776-84.

125. Huy NT, Thao NTH, Diep DTN, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(6):R240.
126. Xiao X, Zhang Y, Zhang L, Kang P, Ji N. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):483.
127. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *J Infect.* 2011;62(4):255-62.

Anexo I

Journal of Microbiological Methods 171 (2020) 105865



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Microbiological Methods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jmicmeth

Evaluation of a commercial multiplex PCR for diagnosis of central nervous system (CNS) nosocomial infections



Lucía López-Amor^{a,b}, Emilio García-Prieto^{a,b,c,d,e}, Jonathan Fernández-Suárez^{b,f}, Dolores Escudero^{a,b}, Fernando Vázquez^{b,f,g,h}, Javier Fernández^{b,f,g}

^a Intensive Care Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Ave Roma s.n., 33011 Oviedo, Spain

^b Translational Microbiology Group, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Ave Roma s.n., 33011 Oviedo, Spain

^c CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, C/ Monforte de Lemos 3-5, Pabellón 11, Planta 0, 28029 Madrid, Spain

^d Translational Research Group on Critical Patients, Instituto de Investigación del Principado de Asturias (ISPA), Ave Roma s/n., 33011 Oviedo, Spain

^e Medicine Department, University of Oviedo, C/ Julián Clavería, 6, 3ª planta, Campus del Cristo Oviedo, Spain

^f Service of Microbiology, Hospital Universitario Central de Asturias, Ave Roma s.n., 33011 Oviedo, Spain

^g Department of Functional Biology, University of Oviedo, Oviedo, Spain

^h Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Av Doctores Fernández-Vega, 34 33012 Oviedo, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Ventriculitis
CNS infections
Multiplex-PCR
FilmArray
Nosocomial
External ventricular drainage

ABSTRACT

Nosocomial Central Nervous System (CNS) infections are often serious complications of neurosurgical procedures. Their diagnosis is complex and frequently based on microbiological culture. The aim of this work was to evaluate the effectiveness of the FilmArray® Blood Culture Identification (BCID) panel, a multiplex PCR designed to identify the most common etiologic agents of sepsis involved with nosocomial CNS infections.

A total of ninety samples were analyzed with the BCID panel. The sensitivity and specificity achieved were 77.4% and 100% respectively, when compared with the reference method (culture). Based on the analysis of the melting curves, another cut-off was established improving sensitivity to 83.9% whilst maintaining 98.3% specificity.

The BCID panel seems to be a helpful tool for the prompt diagnosis of CNS nosocomial infections. The cut-off proposed here can increase sensitivity, but further studies are required to confirm its effectiveness and its applicability in clinical microbiology laboratories.

1. Introduction

Neurosurgical procedures often involve serious complications, including central nervous system (CNS) infections, which are a cause of morbidity, mortality, prolonged hospital stays, and poor patient outcomes (Bari et al., 2017). These infections can occur at different levels: skin and soft tissue infections, ventriculitis or meningitis, brain abscesses, empyema or even systemic infections (Beer et al., 2008).

Diagnosis of CNS nosocomial infections, especially those associated with external ventricular catheters (EVC), is complex. The cerebrospinal fluid (CSF) biochemistry in patients affected by neurologic disease is altered, and consequently, the diagnostic criteria used for community meningitis are not applicable (Tunkel et al., 2017; Martin et al., 2018; Van de Beek et al., 2010). For this reason, the diagnosis of EVC-related infections is usually based in microbiological findings, particularly CSF culture (Miller et al., 2018). Also, the usefulness of

molecular techniques such as PCR has been suggested (Tunkel et al., 2017).

Real-time multiplex PCR tests designed for the diagnosis of community-acquired meningitis have been evaluated and their utility has been proven (Leber et al., 2016); however, they are not applicable for nosocomial CNS infections because of the different etiology of the latter. Skin bacteria such as coagulase-negative staphylococci or aerobic Gram-negative bacilli (less frequently) are usually the cause of nosocomial CNS infections (Beer et al., 2008). Because of all the above, new microbiological techniques are required to accurately identify the etiology and to establish prompt and targeted antimicrobial therapy for these infections (Martin et al., 2018).

The FilmArray® Blood Culture Identification Panel (BCID) is a high-order multiplex PCR designed for positive blood cultures. It enables rapid and accurate automated detection of pathogens and antibiotic resistance genes associated with bloodstream infections with overall

* Corresponding author at: Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Ave Roma s.n., 33011 Oviedo, Spain.
E-mail address: javifdom@gmail.com (J. Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.jmicmeth.2020.105865>

Received 4 December 2019; Received in revised form 9 February 2020; Accepted 9 February 2020
Available online 11 February 2020

0167-7012/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

sensitivity and specificity of 96% and 99%, respectively (Salimnia et al., 2016). The aim of the present study was to evaluate the BCID applied directly in CNS samples, for the diagnosis of nosocomial infections.

2. Materials and methods

When a nosocomial CNS infection was suspected, all patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of a Spanish tertiary hospital from January 2018 to January 2020 were prospectively included in the study. The regional clinical Ethics Committee approved this study.

CSF samples, in which an EVC-related infection was suspected, were processed routinely for bacterial culture following Infectious Disease Society of America Guidelines (Miller et al., 2018). Also, 200 μ L were directly assessed in the FilmArray® BCID Panel (BioFire Diagnostics, USA), without previous handling. Targets included in BCID panel are showed in Supplementary Table 1. When bacterial culture was negative and BCID panel positive, PCR amplification of the gene encoding 16S RNA and subsequent sequencing were performed as previously described (Xu et al., 2003). In addition of those patients admitted to the ICU, samples from patients diagnosed with other CNS nosocomial infection in any hospital ward and had had a positive bacterial culture from January 2018 to April 2019, were retrospectively assessed in the BCID Panel.

In addition to positivity interpreted by the BCID software, all samples were blind reviewed to verify any finding in melting curves. After the analysis, another cut-off was established considering as positive any sample with three curves with fluorescence intensity higher than 0.075, whenever they were inside the range of melting temperature for the same target (See Fig. 1).

When *mecA* gene was identified by commercial PCR, it was verified using the *mecA/mecC* PCR kit (SeeGene, Seoul Korea).

Final diagnosis was established according to CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Type of Infections (CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections, 2019).

Statistical analysis was performed using Stata/IC 14.2 for Mac

(StataCorp. 2015. College Station, TX). Results are reported following Federal Drugs Administration (FDA) statistical guidance, and sensitivity and specificity were calculated using culture as reference standard (Food and Drug Administration, 2007). Confidence intervals of 95% were calculated by Wilson method.

3. Results

Microbiological results (considering both cut-offs), samples and patient final diagnosis are summarized in Table 1 for prospective samples and Table 2 for the retrospective cohort.

The sensitivity and specificity were 77.4% (24/31, CI 95% 60.2–88.6%) and 100% (59/59, CI 95% 93.9–100%), respectively. When the 0.075 cut-off was applied, sensitivity raised to 83.9% (26/31, CI 95% 67.4–92.9%) maintaining a specificity of 98.3% (58/59 IC 95% 91.0–99.7%). The single false positive result was a *P. aeruginosa* that was not isolated in culture but was detected in the 16S PCR.

Nine staphylococci strains were identified as methicillin-resistant, being the *mecA* gene detected by the BCID and also confirmed by the SeeGene PCR in all cases. No other mechanisms of resistance were found in the remaining strains.

4. Discussion

Nosocomial CNS infections, especially those related to EVC, require an specific approach and in some cases are a diagnostic challenge (Martin et al., 2018). Their incidence is highly variable, with an overall average of 11.4 infections per 1000 catheter-days (Ramanan et al., 2015), but difficult to evaluate due to the lack of a standard definition (Martin et al., 2018; Lewis et al., 2016). Actually, the diagnosis is based on evaluation of clinical signs, CSF testing, biomarkers, and microbiologic testing (Martin et al., 2018). Microbiological culture is in many cases the most decisive factor, despite its limitations of poor sensitivity (especially when prior antimicrobial therapy is administered) and delay in providing results (Tunkel et al., 2017).

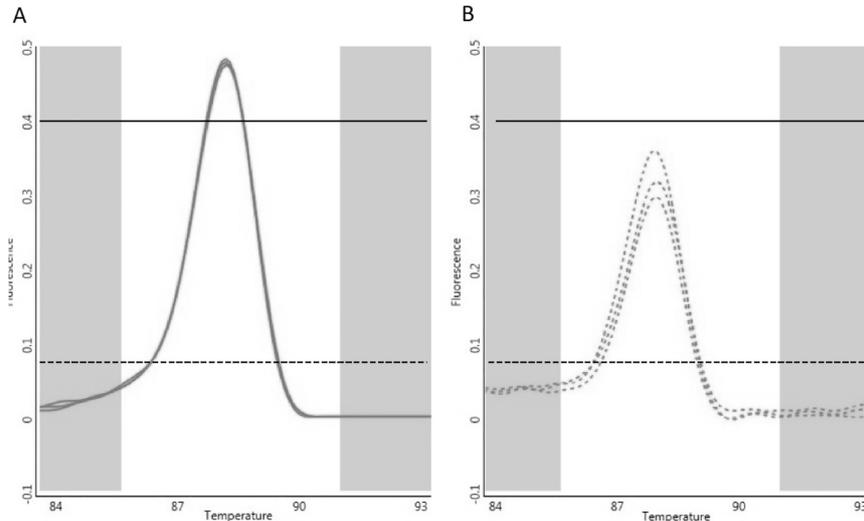


Fig. 1. A. Screenshot from a *P. aeruginosa* positive result interpreted by the BCID Software. The software cut-off is represented by a continuous line. B. Screenshot of a result interpreted as negative by the BCID Software, but designated as positive for *P. aeruginosa* when the cut-off of 0.075 is used. This cut-off is represented by the dashed line.

Table 1
Results from the prospective evaluation of the BCID for the diagnosis of CNS nosocomial infection in patients admitted at ICU.

BCID panel (conventional cut-off)	BCID panel (0.075 cut-off)	Culture	Sample	Final diagnosis
Negative (N = 58)	Negative	Negative	CSF	No infection
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Enterococcus faecalis</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>Escherichia coli</i> (N = 2)	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	CSF	Meningitis after neurosurgery
<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	CSF	CSF leak in surgical wound infection
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	CSF	Meningitis after neurosurgery
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>		
Negative ^a	Negative ^a	<i>Micrococcus luteus</i>	CSF	EVC-associated infection
Negative ^a	Negative ^a	<i>Morganella morganii</i>	CSF	Meningitis after neurosurgery
<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	CSF	EVC-associated infection
Negative	<i>P. aeruginosa</i> ^b	Negative ^b	CSF	Meningitis after spinal fusion surgery
<i>Staphylococcus</i> spp. ^c	<i>Staphylococcus</i> spp. ^c	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^c	CSF	Ventriculoperitoneal shunt infection
Negative	Negative	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>Staphylococcus</i> spp. ^c (N = 3)	<i>Staphylococcus</i> spp. ^c	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ^c	CSF	EVC-associated infection
Negative	<i>Staphylococcus</i> spp. ^c	<i>Staphylococcus hominis</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>Staphylococcus</i> spp. ^c	<i>Staphylococcus</i> spp. ^c	<i>S. hominis</i> ^c	CSF	EVC-associated infection
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>	Abscess puncture	Brain abscess
<i>Candida parapsilopsis</i>	<i>Candida parapsilopsis</i>	<i>Candida parapsilopsis</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>		

N, number of samples; CSF, cerebrospinal fluid; EVC, external ventricular catheter.

^a *Micrococcus luteus* and *Morganella Morganii* are not included in BCID panel.

^b PCR 16S was performed and was positive for *P. aeruginosa*.

^c positive for *mecA*.

Table 2
Results from the retrospective evaluation of the BCID from patients with positive culture admitted in hospital wards other than ICU.

BCID panel (conventional cut-off)	BCID panel (0.075 cut-off)	Culture	Sample	Final diagnosis
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	CSF	Brain abscess
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	CSF	Meningitis after neurosurgery
Negative	Negative	<i>P. aeruginosa</i>	CSF	EVC-associated infection
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	CSF	Ventriculoperitoneal shunt infection
<i>S. aureus</i> ^a	<i>S. aureus</i> ^a	<i>S. aureus</i> ^a	Wound swab	Surgical wound infection (craniectomy)
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	CSF leak swab	Intrathecal drug pump infection
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Streptococcus oralis</i>		
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	CSF	Intrathecal drug pump infection
<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	<i>Streptococcus oralis</i>		
<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	CSF	EVC-associated infection
<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	<i>S. epidermidis</i> ^a	CSF	Ommaya reservoir infection
Negative	<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	<i>S. epidermidis</i> ^a	CSF	Intrathecal drug pump infection
Negative	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Streptococcus constellatus</i>	CSF	Ventriculoperitoneal shunt infection

N, number of samples; CSF, cerebrospinal fluid; EVC, external ventricular catheter.

^a Positive for *mecA*.

The usefulness of PCR techniques in CSF samples from patients with EVC or ventriculoperitoneal shunt has been evaluated before. Deutch et al. reported the analysis of 350 CSF samples applying a 16S PCR and further amplicon sequencing, obtaining a crude sensitivity and specificity of 47.1% and 93.4%, respectively (Deutch et al., 2007). The percentage of agreement was 88.9%, and authors remarked that using PCR in addition to culture resulted in an increased etiological diagnosis; however, their assay was neither fast nor automated. Gordon et al. designed a 11-plex PCR, obtaining 100% sensitivity and 68% specificity for ventriculostomy-related infection diagnosis, considering only those pathogens included in the PCR (Gordon et al., 2015). Also, the use of commercial PCR such as SeptiFast (SF; Roche Molecular Diagnostics, Mannheim, Germany) for the diagnosis of ventriculostomy-related meningitis was evaluated by Rath et al. achieving a 91.1% concordance, and a 80.1% and 97.6% sensitivity and specificity, respectively (Rath et al., 2014). In addition to these notable results, authors highlighted the speed for identification of etiological agents in comparison with culture.

The usefulness of the BCID panel on other samples than blood, including pleural fluid, CSF, abscess, bile, joint fluid, ascitic fluid and

bronchoalveolar lavage has been previously described (Altun et al., 2015; Leitner et al., 2016; Micó et al., 2015; Escudero et al., 2019), however there is lack of information in the literature about their usefulness for the diagnosis of CNS nosocomial infections evaluating a wide series of patients. As far as we know, our study constitutes the only long series in which the BCID panel has been evaluated for nosocomial CNS infection diagnosis. Although etiology of EVC-related infections is different depending on the study, FilmArray® BCID panel includes the most common microorganisms associated with this entity. Two of the episodes undiagnosed by the BCID panel were expected since the target (*Micrococcus luteus*, a rare case of EVC-related infection, and *Morganella morganii*) are not included in the panel. When all BCID results were analyzed, three melting curves were observed inside the appropriate range of melting temperature in three samples; however, they had not been considered positive by the software because of its low intensity (See Fig. 1).

This is predictable, taking into account that the software is configured for positive blood cultures, in which the bacterial load is very high. Decreasing the cut-off to 0.075 improves sensitivity from 77.4% to 83.9%, at the expense of a slight decrease of specificity from 100% to

98.3%. As commented above, the loss of specificity applying the cut-off here proposed was due to a negative culture in which a *P. aeruginosa* was detected by the BCID panel. Actually, this is a highly probable that this is a true positive result: the 16S PCR was positive, and the same microorganism was isolated from an intra-medullary abscess biopsy from this patient.

In addition to the good sensitivity and specificity achieved with the BCID panel, in our opinion an important aspect to highlight is the optimizing of diagnostic stewardship in nosocomial CNS infections. The acceleration of diagnosis can lead to a prompt optimization of antimicrobial therapy (Ramanan et al., 2017). Using the BCID panel, results are obtained in only 60 min after only 2 min of specimen handling. A hypothetical impact over length of stay, costs, and mortality has been suggested under habitual indications of use (sepsis) (Salimnia et al., 2016; Altun et al., 2015; Ramanan et al., 2017). More studies are needed to confirm its cost-usefulness in nosocomial CNS (including EVC-related) infections.

The study has limitations such as the low number of patients included and its uncentric nature, which decreased the statistical power of the results. Also, the out-label evaluation of the technique is a constraint. Nevertheless, the test here evaluated could have a huge impact in the early management of nosocomial CNS infections. The cut-off here proposed can increase sensitivity without significant detriment of specificity, but further studies are required to confirm its effectiveness and its applicability in clinical microbiology laboratories.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We thank the staff of the HUCA Clinical Microbiology Service and Intensive Care Unit for their valuable help in this manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.105865>.

References

- Altun, O., Almuhayawi, M., Ullberg, M., Özenci, V., 2015. Rapid identification of microorganisms from sterile body fluids by use of FilmArray. *J. Clin. Microbiol.* 53, 710–712. <https://doi.org/10.1128/JCM.03434-14>.
- Bari, M., Haider, G., Malik, K., Waqas, M., Mahmood, S., Siddiqui, M., 2017. Outcomes of post-neurosurgical ventriculostomy-associated infections. *Surg. Neurol. Int.* 8, 124. <https://doi.org/10.4103/sni.sni.440.16>.
- Beer, R., Lackner, P., Pfausler, B., Schmutzhard, E., 2008. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J. Neurol.* 255, 1617–1624. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0059-8>.
- CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections 2019. Available in: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf
- Deutch, S., Dahlberg, D., Hedegaard, J., Schmidt, M.B., Möller, J.K., Ostergaard, L., 2007. Diagnosis of ventricular drainage-related bacterial meningitis by broad-range real-time polymerase chain reaction. *Neurosurgery.* 61, 306–312.
- Escudero, D., Forcelledo, L., Leoz, B., Diaz, C., Balboa, S., Fernández-Domínguez, J., Fernández-Suarez, J., Boga, J.A., Quindós, B., Astola, I., Vázquez, F., 2019. Utility of multiplex PCR (FilmArray Blood Culture Identification) in other biological liquids. Detection of *Streptococcus pyogenes* in brain abscess and synovial fluid. *Rev. Esp. Quimioter.* 32, 194–197.
- Food and Drug Administration, 2007. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests. Issued on: Available in: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm071148.htm>.
- Gordon, C.L., Tokarz, R., Briese, T., Lipkin, W.I., Jain, K., Whittier, S., Shah, J., Connolly, E.S., Yin, M.T., 2015. Evaluation of a multiplex polymerase chain reaction for early diagnosis of ventriculostomy-related infections. *J. Neurosurg.* 123, 1586–1592. <https://doi.org/10.3171/2014.11.JNS141036>.
- Leber, A.L., Everhart, K., Balada-Llasat, J.-M., Cullison, J., Daly, J., Holt, S., Lephart, P., Salimnia, H., Schreckenberger, P.C., Des Jarlais, S., Reed, S.L., Chapin, K.C., Le Blanc, L., Johnson, J.K., Soliven, N.L., Carroll, K.C., Miller, J.A., Dien Bard, J., Mestas, J., Bankowski, M., Enomoto, T., Hemmert, A.C., Bourzac, K.M., 2016. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J. Clin. Microbiol.* 54, 2251–2261. <https://doi.org/10.1128/JCM.00730-16>.
- Leitner, E., Hoenigl, M., Wagner, B., Krause, R., Felerl, G., Grisold, A.J., 2016. Performance of the FilmArray blood culture identification panel in positive blood culture bottles and cerebrospinal fluid for the diagnosis of sepsis and meningitis. *GMS Infect. Dis.* 4. <https://doi.org/10.3205/ido00024>.
- Lewis, A., Wahler, S., Karinja, S., Czeisler, B.M., Kimberly, W.T., Lord, A.S., 2016. Ventriculostomy-related infections: the performance of different definitions for diagnosing infection. *Br. J. Neurosurg.* 30, 49–56. <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1080222>.
- Martin, R.M., Zimmermann, L.L., Huynh, M., Polage, C.R., 2018. Diagnostic approach to health care- and device-associated central nervous system infections. *J. Clin. Microbiol.* 56(https://doi.org/10.1128/JCM.00861-18. (e861–18)).
- Micó, M., Navarro, F., de Miniac, D., González, Y., Brell, A., López, C., Sánchez-Reus, F., Mirelis, B., Coll, P., 2015. Efficacy of the FilmArray blood culture identification panel for direct molecular diagnosis of infectious diseases from samples other than blood. *J. Med. Microbiol.* 64, 1481–1488. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000180>.
- Miller, J.M., Binnicker, M.J., Campbell, S., Carroll, K.C., Chapin, K.C., Gilligan, P.H., Gonzalez, M.D., Jerris, R.C., Kehl, S.C., Patel, R., Pritt, B.S., Richter, S.S., Robinson-Dunn, B., Schwartzman, J.D., Snyder, J.W., Telford III, S., Theel, E.S., Thomson Jr., R.B., Weinstein, M.P., Yao, J.D., 2018. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin. Infect. Dis.* 67, e1–94. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy584>.
- Ramanan, M., Lipman, J., Shorr, A., Shankar, A., 2015. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect. Dis.* 15, 3. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0712-z>.
- Ramanan, P., Bryson, A.L., Binnicker, M.J., Pritt, B.S., Patel, R., 2017. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. *Clin. Microbiol. Rev.* 15, 31(1). <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-17>.
- Rath, P.M., Schoch, B., Adamzik, M., Steinmann, E., Buer, J., Steinmann, J., 2014. Value of multiplex PCR using cerebrospinal fluid for the diagnosis of ventriculostomy-related meningitis in neurosurgery patients. *Infection.* 42, 621–627. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0590-8>.
- Salimnia, H., Fairfax, M.R., Lephart, P.R., Schreckenberger, P., DesJarlais, S.M., Johnson, J.K., Robinson, G., Carroll, K.C., Greer, A., Morgan, M., Chan, R., Loeffelholz, M., Valencia-Shelton, F., Jenkins, S., Schuetz, A.N., Daly, J.A., Barney, T., Hemmert, A., Kanack, K.J., 2016. Evaluation of the FilmArray blood culture identification panel: results of a Multicenter controlled trial. In: Richter, S.S. (Ed.), *J. Clin. Microbiol.* 54, pp. 687–698. <https://doi.org/10.1128/JCM.01679-15>.
- Tunkel, A.R., Hasbun, R., Bhimraj, A., Byers, K., Kaplan, S.L., Scheld, W.M., Van de Beek, D., Bleck, T.P., Garon, H.J.L., Zunt, J.R., 2017. Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated Ventriculitis and meningitis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 64(https://doi.org/10.1093/cid/ciw861. (e34–65)).
- Van de Beek, D., Drake, J.M., Tunkel, A.R., 2010. Nosocomial bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 362, 146–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0804573>.
- Xu, J., Millar, B.C., Moore, J.E., Murphy, K., Webb, H., Fox, A.J., Cafferkey, M., Crowe, M.J., 2003. Employment of broad-range 16S rRNA PCR to detect aetiological agents of infection from clinical specimens in patients with acute meningitis-rapid separation of 16S rRNA PCR amplicons without the need for cloning. *J. Appl. Microbiol.* 94, 197–206.