




**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



## TESI DOCTORAL

# Utilitat del *Cell Index* i del lactat al líquid cefalorraquidi en el diagnòstic i maneig terapèutic de les ventriculitis relacionades amb drenatge ventricular extern

Presentada per

**Maria Cristina Climent Company**

per a optar al grau de doctora per la  
**Universitat Autònoma de Barcelona**

Directores

**Dra. Maria Pilar Gracia Arnillas**

**Dra. Rosana Muñoz Bermúdez**

Tutor

**Dr. Jaume Roquer González**

Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Barcelona, 2023





Als meus pares i a la meua germana.

# AGRAÏMENTS

---

Tanta gent a la que tinc tant que agrair que no sé ni per on començar.

A les meves directores; Mapi i Rosana; per la confiança dipositada, per totes les hores i ganys invertides en aquest projecte i per poder fer-lo realitat. A Mapi gràcies per estar al projecte des del principi sense decaure i per transmetre'm el teu entusiasme, els neurocrítics. A Rosana, gràcies per estar sempre, tant en moments fàcils com difícils, per la inestimable ajuda estadística i per les mil-i-una coses que podria seguir dient. Gràcies a les dues per ser les meves referents.

Al personal de l'UCI de l'Hospital del Mar que han fet que aquest treball sigui possible. Als que estan i als que han marxat. A tots ells que tant han confiat en mi, que tantes coses m'han ensenyat i que han demostrat una companyonia excepcional i, en molts casos, amistat. A Judith per tot el suport en la creació de la base de dades quan encara res de res tenia forma. A Marta Gas per la disponibilitat de dades i per les correccions ortogràfiques que més d'una vegada li hauran causat un atac de psicosis i malestar general.

Al Servei de Neurocirurgia de l'Hospital del Mar; especialment a Laura Serrano i Alejandra Narváez; que tot i les infinites hores de gran guàrdia i a hores intempestives, han estat sempre atentes i disposades a col·laborar en l'estudi de forma desinteressada.

Als meus pares i als seus relatius, a la meva germana i als meus nebots. Tot és més fàcil amb la vostra estima i, també, amb l'arròs i la vitamina C que agafa un valor inestimable quan estàs lluny de casa. A Gretchel que tantes hores s'ha passat al meu costat fent aquest treball i tantes més que l'he tingut que apartar del teclat de l'ordinador.

Als amics... als de sempre i als del barri del Poblenou, ells que han fet que cada dia desconnectés de la rutina, gràcies per les empentes que m'heu donat en aquest trajecte. A Andreu, per il·lustrar aquest treball i donar-li color, per ser amic i company. A Kait que m'ha descobert el circ i que m'ha fet superar límits que no hi comptava mai. A Marta Pérez i al seu positivisme, que sempre afronta la realitat des de la millor perspectiva i així ho vull fer jo.

A tu Manu; company de viatge; gràcies pel teu suport incondicional, per ser la meva motivació, per treure'm un somriure diari i per incloure'm a la teva vida i compartir-la amb mi... Gràcies per tant.

Gràcies als pacients i als familiars... A la sanitat pública, llarga vida.... A tots vosaltres, i a molts que no he dit, GRÀCIES.



# LLISTAT D'ABREVIATURES

---

APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*

AUC: *area under the curve*

AVC: accident vascular cerebral

BHE: barrera hematoencefàlica

BIS: índex biespectral

CAE: conducte auditiu extern

CDC/NHSN: *Center for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network*

DTC: doppler transcranial

DVE: drenatge ventricular extern

E: especificitat

EEG: electroencefalograma

FA: fibril·lació auricular

GCS: *Glasgow Coma Scale*

HE: hematoma epidural

HMGB1: *High-Mobility Group Box 1*

HSA: hemorràgia subaracnoidal

HSD: hematoma subdural

HTA: hipertensió arterial

HTI: hipertensió intracranial

IA-DVE: drenatge ventricular extern recobert amb antibiòtic

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

IMASIS: *Institut Municipal Assistència Sanitària Informatic Systems*

IL: Interleucina

IQR: rang interquartílic

LCR: líquid cefalorraquidi

ME: mort encefàlica

M/R: minociclina/rifampicina

MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica

PAM: pressió arterial mitjana

PCR: proteïna C reactiva

PIC: pressió intracranial



PMF: polimorfonuclears  
PPC: pressió perfusió cerebral  
PtiO<sub>2</sub>: pressió tissular d'oxigen  
R/C: rifampicina/clindamicina  
ROC: *Receiver Operating Characteristic*  
S: sensibilitat  
SI-DVE: drenatge ventricular extern recobert amb plata  
SjO<sub>2</sub>: saturació d'oxigen del golf de la jugular  
SMI: servei medicina intensiva  
SNC: sistema nerviós central  
SP: sang perifèrica  
Spp: espècies  
TCE: traumatisme cranioencefàlic  
sTREM-1: *Triggering receptor expressed on myeloid cells-1*  
UCI: Unitat Cures Intensives  
VPN: valor predictiu negatiu  
VPP: valor predictiu positiu  
Vs: versus



---

<b>RESUM .....</b>	<b>15</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>18</b>
<b>1. INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1. PACIENT CRÍTIC .....</b>	<b>21</b>
1.1.1. Patologia neurocrítica.....	21
1.1.2. Epidemiologia .....	23
1.1.3. Monitorització.....	24
<b>1.2. DRENATGE VENTRICULAR EXTERN.....</b>	<b>25</b>
1.2.1. Context històric.....	27
1.2.2. Procediment .....	30
1.2.3. Tipus de DVE .....	31
1.2.4. Indicacions .....	33
1.2.5. Complicacions .....	35
<b>1.3. VENTRICULITIS RELACIONADA AMB DVE .....</b>	<b>36</b>
1.3.1. Definició .....	36
1.3.2. Fisiopatologia.....	40
1.3.3. Factors de risc .....	42
1.3.4. Incidència .....	45
1.3.5. Etiologia .....	46
1.3.6. Diagnòstic .....	47
1.3.6.1. Tècniques detecció microbiològica.....	49
1.3.6.2. Altres paràmetres diagnòstics .....	51
1.3.7. Morbimortalitat .....	59
<b>2. HIPÒTESI .....</b>	<b>61</b>
<b>2.1. JUSTIFICACIÓ.....</b>	<b>61</b>
<b>2.2. HIPÒTESI .....</b>	<b>61</b>
<b>3. OBJECTIUS .....</b>	<b>63</b>
<b>3.1. PRINCIPAL .....</b>	<b>63</b>
<b>3.2. SECUNDARIS .....</b>	<b>63</b>
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>65</b>
<b>4.1. DISSENY DE L'ESTUDI.....</b>	<b>65</b>
<b>4.2. DESCRIPCIÓ DE L'HOSPITAL .....</b>	<b>65</b>
<b>4.3. PERÍODE DE L'ESTUDI .....</b>	<b>65</b>

4.4. INDIVIDUS.....	66
4.5. CRITERIS D'INCLUSIÓ.....	66
4.6. CRITERIS D'EXCLUSIÓ .....	66
4.7. CÀLCUL DE LA MIDA MOSTRAL.....	67
4.8. PROCEDIMENTS .....	67
4.9. RECOLLIDA DE DADES.....	68
4.10. ANÀLISI ESTADÍSTICA .....	71
4.11. ASPECTES ÈTICS.....	72
<b>5. RESULTATS .....</b>	<b>75</b>
<b>5.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR.....</b>	<b>77</b>
5.1.1. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular .....	77
5.1.2. Característiques analítiques de la població amb contaminació ventricular .....	81
<b>5.2. ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR D'ACORD AMB EL DIAGNÒSTIC DE VENTRICULITIS.....</b>	<b>83</b>
5.2.1. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis .....	83
5.2.2. Característiques analítiques de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis .....	86
<b>5.3. FACTORS DE RISC ASSOCIATS AMB VENTRICULITIS EN PACIENTS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR .....</b>	<b>88</b>
<b>5.4. MICROBIOLOGIA DE LA POBLACIÓ AMB VENTRICULITIS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR.....</b>	<b>92</b>
5.4.1. Resultats microbiològics de la població amb ventriculitis .....	92
5.4.2. Característiques analítiques de la població amb ventriculitis amb contaminació ventricular segons resultat del cultiu de l'LCR .....	94
<b>5.5. POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR I ESTUDI ANALÍTIC EN EL MOMENT DE COL·LOCACIÓ DEL DVE .....</b>	<b>100</b>
<b>5.6. POBLACIÓ SENSE CONTAMINACIÓ VENTRICULAR D'ACORD AMB EL DIAGNÒSTIC DE VENTRICULITIS .....</b>	<b>103</b>
5.6.1. Característiques generals de la població sense contaminació ventricular .....	103
5.6.2. Característiques analítiques de la població sense contaminació ventricular .....	104
<b>5.7. ANÀLISI DE LA POBLACIÓ TOTAL DELS PACIENTS AMB VENTRICULITIS D'ACORD AMB LA PRESÈNCIA DE CONTAMINACIÓ VENTRICULAR.....</b>	<b>106</b>
<b>6. DISCUSSIÓ .....</b>	<b>111</b>
<b>6.1. CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ INCLOSA AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR.....</b>	<b>112</b>

<b>6.2. CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR EN FUNCIÓ DE VENTRICULITIS .....</b>	<b>114</b>
6.2.1. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis .....	114
6.2.2. Característiques analítiques de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis .....	117
6.2.2.1. LCR .....	117
6.2.2.2. Sang perifèrica .....	120
6.2.2.3. <i>Cell Index</i> .....	120
6.2.2.4. Ràtio glucosa LCR/SP .....	121
<b>6.3. FACTORS DE RISC ASSOCIATS AMB VENTRICULITIS RELACIONADA AMB DVE EN PACIENTS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR.....</b>	<b>121</b>
6.3.1.1. <i>Cell Index</i> $\geq 5$ .....	121
6.3.1.2. Ràtio glucosa LCR/SP $\leq 0,4$ .....	122
6.3.1.3. Temps de permanència del DVE $\geq 7$ dies.....	123
6.3.1.4. Combinació dels factors de risc associats amb ventriculitis relacionada amb DVE .....	123
<b>6.4. MICROBIOLOGIA DE LA POBLACIÓ AMB VENTRICULITIS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR.....</b>	<b>123</b>
6.4.1. Resultats microbiològics dels pacients amb ventriculitis.....	124
6.4.2. Característiques analítiques de la població amb ventriculitis i contaminació ventricular segons resultat del cultiu de l'LCR .....	125
6.4.2.1. Població amb ventriculitis i cultiu LCR positiu vs cultiu LCR negatiu .....	125
6.4.2.2. Població amb ventriculitis amb contaminació ventricular i cultiu LCR positiu per gèrmens Gram-negatius vs cultiu LCR positiu per gèrmens Gram-positius .....	126
<b>6.5. POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR I ESTUDI ANALÍTIC EN EL MOMENT DE COL·LOCACIÓ DEL DVE .....</b>	<b>127</b>
<b>6.6. POBLACIÓ SENSE CONTAMINACIÓ VENTRICULAR.....</b>	<b>127</b>
<b>6.7. FORTALESES DE L'ESTUDI .....</b>	<b>128</b>
<b>6.8. LIMITACIONS.....</b>	<b>129</b>
<b>7. CONCLUSIONS .....</b>	<b>131</b>
<b>8. LÍNIES DE FUTUR.....</b>	<b>133</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>136</b>
<b>10. ANNEXES .....</b>	<b>150</b>
10.1. ANNEX I. Criteris diagnòstics de ventriculitis associada a DVE de la CDC/NHSN .	150
10.2. ANNEX II. Rang de referència per als valors analítics .....	151
10.3. ANNEX III. Glasgow Coma Scale .....	152

<b>10.4. ANNEX IV. Escala de Fisher a l'HSA segons troballes a la tomografia axial computeritzada.....</b>	<b>152</b>
<b>10.5. ANNEX V. Índex de gravetat APACHE II.....</b>	<b>153</b>
<b>10.6. ANNEX V. Diagrames de la classificació i els respectius valors de <i>Cell Index</i> dels pacients inclosos a l'estudi .....</b>	<b>155</b>



## RESUM

---

El drenatge ventricular extern (DVE) és un dispositiu invasiu àmpliament utilitzat a la patologia neurocrítica. La ventriculitis associada a aquest dispositiu és una de les seves complicacions i el diagnòstic és un repte clínic degut a que no existeix definició consensuada. La simptomatologia sovint queda emmascarada tant per la pròpia patologia que motiva la col·locació del DVE, com per l'ús de sedants i antipirètics, a més, la bioquímica del líquid cefalorraquidi (LCR) és difícil d'interpretar ja que sovint està contaminat de sang i els paràmetres clàssics de sèpsia a sang perifèrica (SP) no han demostrat tenir rellevància perquè es tracta, generalment, d'una infecció localitzada. La sang intraventricular pot provocar també inflamació estèril de l'LCR amb augment de la pleocitosi, proteinorràquia i disminució de glucosa. El *Gold Standard* per al diagnòstic de ventriculitis segueix sent el cultiu de l'LCR sempre que s'acompanyi de sospita clínica o de bioquímica d'LCR compatible però, sovint, el resultat pot ser negatiu pel freqüent ús d'antibioticoteràpia en els pacients crítics, a més es triguen varis dies per obtenir el resultat (des de 48h fins a 10 dies) i, en cas de ser positiu, no diferencia entre colonització i infecció. Recentment a la literatura s'ha descrit el *Cell Index* (ràtio entre leucòcits i eritròcits entre LCR i SP) com a eina diagnòstica. La hipòtesi d'aquesta tesi doctoral és determinar si tant el *Cell Index* com el lactat<sub>LCR</sub> poden tenir utilitat clínica en el diagnòstic d'aquesta patologia. Per demostrar aquesta hipòtesi s'ha dissenyat un estudi observacional retrospectiu on s'han analitzat mostres d'LCR i sang perifèrica en pacients amb contaminació ventricular. Aquesta població s'ha classificat prenent com a base la presència de ventriculitis. Per identificar els factors de risc relacionats de forma independent en el diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE s'ha realitzat una anàlisi multivariada amb els paràmetres clínics i analítics que han sigut significatius a l'anàlisi bivariada. A més, la població amb ventriculitis s'ha diferenciat en dos grups segons la presència d'un cultiu d'LCR negatiu o positiu i, en aquest últim cas, s'ha diferenciat en funció de si el cultiu d'LCR és positiu per gèrmens Gram-positius o Gram-negatius. També s'ha analitzat el *Cell Index* en els pacients amb mostra en el moment de col·locació del DVE i en els que no presenten contaminació ventricular a les proves d'imatge.

Resultats. S'han identificat com a factors de risc per al diagnòstic de ventriculitis el *Cell Index*  $\geq 5$ , la ràtio glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$  i un temps de permanència del DVE  $\geq 7$  dies. Indiferentment del resultat del cultiu de l'LCR en la població amb ventriculitis s'han trobat diferències amb el *Cell Index* respecte al grup control. I tot i que el *Cell Index* en la població amb ventriculitis per gèrmens Gram-



negatiu és significativament més alt que per gèrmens Gram-positius hi ha diferències significatives independentment del germen respecte a la població sense ventriculitis.



# SUMMARY

---

External ventricular drainage (EVD) is an invasive device widely used in neurocritical pathology. Ventriculitis associated with this device is one of its complications and the diagnosis is a clinical challenge because there is no agreed definition. The symptoms are often masked both by the pathology itself that motivates the EVD placement, and by the use of sedatives and antipyretics. In addition, the biochemistry of the cerebrospinal fluid (CSF) is difficult to interpret since it is often contaminated with blood and the classic parameters of peripheral blood (PB) sepsis have not been shown to be relevant since it is generally a localized infection. Intraventricular blood can also cause sterile CSF inflammation with increased pleocytosis, protein deficiency, and decreased glucose. The Gold Standard for the diagnosis of ventriculitis continues to be CSF culture as long as it is accompanied by clinical suspicion or compatible CSF biochemistry, but the result can often be negative due to the frequent use of antibiotic therapy in critically ill patients, it also takes several days to obtain the result (from 48h to 10 days) and in case of being positive, it does not differentiate between colonization and infection. The Cell Index (ratio between leukocytes and erythrocytes between CSF and PB) has recently been described in the literature as a diagnostic tool. The hypothesis of this doctoral thesis is to determine if both the Cell Index and the LCR lactate can have clinical utility in the diagnosis of this pathology. To demonstrate this hypothesis, a retrospective observational study has been designed in which CSF and PB samples have been analyzed in patients with ventricular contamination. This population has been classified based on the presence of ventriculitis. In order to identify the risk factors independently related to the diagnosis of EVD-related ventriculitis, a multivariate analysis was performed with the clinical and analytical parameters that were significant in the bivariate analysis. In addition, the population with ventriculitis has been differentiated into two groups according to the presence of a negative or positive CSF culture, and in the latter case; it has been differentiated based on whether the CSF culture is positive for Gram-positive or Gram-negative bacteria. The Cell Index has also been analyzed in patients who had analyzed samples at the time of EVD placement and in those who do not present ventricular contamination in the imaging tests.

Results. Cell Index  $\geq 5$ , CSF/PB glucose ratio  $\leq 0.4$ , and EVD duration  $\geq 7$  days have been identified as risk factors for the diagnosis of ventriculitis. Regardless of the result of the CSF culture in the population with ventriculitis, differences have been found with the Cell Index compared to the control group. And although the Cell Index in the population with ventriculitis due to Gram-negative

bacteria is significantly higher than those due to Gram-positive bacteria, there are significant differences regardless of the germ with respect to the population without ventriculitis.



# 1. INTRODUCCIÓ

---

## 1.1. PACIENT CRÍTIC

El pacient crític es defineix com aquell que es troba fisiològicament inestable, amb fallida d'un o més òrgans, que requereix suport vital avançat i una avaluació clínica estreta. Es caracteritzen per una situació basal d'extrema gravetat amb elevat risc i compromís vital així com per l'elevat nombre d'instrumentacions, manipulacions i implantacions de dispositius que requereixen per monitorització, amb finalitats diagnòstiques o per facilitar el maneig terapèutic<sup>1</sup>.

### 1.1.1. Patologia neurocrítica

Dintre dels pacients crítics, el malalt neurocrític representa una fracció especial dels pacients crítics que augmenta dia a dia degut a les característiques socioculturals de la població<sup>2</sup> i les noves tecnologies, sobretot la incorporació de tècniques endovasculares, que resulten en més intervencions en pacients d'alt risc. La millor comprensió dels processos fisiopatològics que afecten aquest tipus de pacient, unit als avenços tecnològics durant els darrers anys, han contribuït al desenvolupament d'aquesta àrea de la medicina intensiva i a la instauració de noves modalitats terapèutiques vers al pacient neurocrític<sup>2</sup>.

El neurointensivisme és la subespecialitat mèdica dintre de les cures intensives que es dedica d'una forma integral i multisistèmica a les cures del pacient neurològic crític. Aquest es basa en el concepte de que un cervell ja lesionat (lesió primària) pot veure's afectat significativament a partir d'alteracions sistèmiques (lesió secundària)<sup>1</sup>. La lesió primària es produeix al moment de l'esdeveniment/agressió inicial, abans de l'atenció mèdica i, seguit a això, es desencadenen una combinació de trastorns sistèmics (hipòxia, hipotensió, hipercàpnia, etcètera) i esdeveniments locals que en conjunt ocasionen la lesió secundària, la qual pot augmentar la zona d'isquèmia. La diferència clàssica fonamental entre ambdós tipus de lesions és que sobre les primàries el metge no té cap mena de control, mentre que les lesions secundàries són lesions potencialment evitables i, per tant, precisen ser tractades de manera precoç<sup>2</sup>.

El pacient neurocrític engloba una sèrie de lesions neurològiques agudes que produeixen compromís vital i funcional del territori cerebral o medul·lar afectat i estructures subjacents<sup>3</sup>.

Segons el mecanisme d'acció de la lesió cerebral el pacients neurocrítics es poden classificar en:

## Traumàtics

El traumatisme cranioencefàlic (TCE) és tota aquella agressió que presenta el crani i el seu contingut per força d'inèrcia o de contacte que acaben afectant l'estructura intracranial i els teixits adjacents. Inclou també contusió, laceració, hemorràgies intracranials i lesions medul·lars.

## Accidents vasculars

S'anomenen accidents vasculars cerebrals (AVC), ictus o infart cerebral. És una lesió neurològica aguda provocada pel taponament o trencament d'una artèria o vena del cervell. Existeixen dos tipus d'AVC<sup>2,4</sup>:

- Isquèmic:

Es produeix com a conseqüència de la manca de flux sanguini a l'encèfal. Pot afectar només una zona de l'encèfal (isquèmia focal) quan s'inclou una artèria cerebral o es compromet tot l'encèfal de forma simultània (isquèmia global) com succeeix en el cas d'una aturada cardíaca, hipertensió intracranial (HTI) o hipotensió greu.

- Hemorràgic:

Es produeix com a conseqüència de l'extravasació de sang pel trencament d'un vas sanguini intracranial. En funció de la localització del sagnat es distingeixen (Figura 1):

- Hemorràgia intraparenquimatosa: es tracta d'una col·lecció hemàtica dins del parènquima cerebral produïda pel trencament espontani (no traumàtic) d'un vas. Depenent de la topografia del sagnat, l'hemorràgia intraparenquimatosa es pot classificar en: hemorràgia profunda, hemorràgia lobar, hemorràgia cerebel·losa, hemorràgia del tronc encefàlic o hemorràgia intraventricular.
- Hemorràgia subaracnoidal (HSA): pot ser d'origen traumàtic o espontani, sent la primera la més freqüent<sup>5</sup>.
- Hemorràgies extraaxials: hemorràgia subdural (HSD) i hemorràgia epidural (HE), majoritàriament secundàries a un TCE.

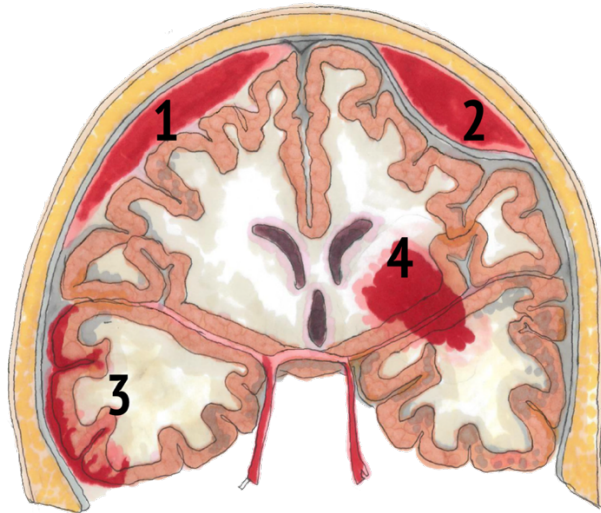


Figura 1. Classificació de les hemorràgies intracranials segons localització. 1. Hematoma epidural, 2. Hematoma subdural, 3. Hemorràgia subaracnoidal, 4. Hemorràgia intraparenquimatoso. Il·lustració per Andreu Llorca @mr\_llorca.

### Altres

- **Infeciosa:** meningitis, encefalitis, abscessos o ventriculitis.
- **Inflamatòria:** malalties immunomediades.
- **Compressiva:** tumors, edema cerebral o hemorràgies.
- **Metabòliques:** encefalopatia (hepàtica, renal...), drogues abús o trastorns electrolítics.
- **Epileptògenes:** *Status epilepticus*.

### 1.1.2. Epidemiologia

La patologia neurocrítica va en augment en els darrers anys degut al creixement de la mitjana de vida per les millories socioeconòmiques de la població i la milloria de la tecnologia i vehicles a motor. Això contribueix a augmentar la prevalença d'accidents i, per tant, de TCE<sup>1</sup>.

La incidència anual del TCE a Catalunya s'estima en 200 casos per cada 100.000 persones/any. El 70% tenen bona recuperació, el 9% moren abans d'arribar a l'hospital, el 6% ho fan durant la seva estada a l'hospital i el 15% queden funcionalment incapacitats. S'estima que el TCE greu, definit per un *Glasgow Coma Scale* (GCS)  $\leq 8$ , suposa al voltant del 10% de tots els TCE<sup>6</sup>.

La incidència de l'ictus isquèmic a Catalunya és de 150-200 casos per 100.000 persones/any, amb una incidència de 150-200/100.000 persones/any i una prevalença total de 500-600 per cada 10.000 individus, en pacients amb una mitjana d'edat de 71 anys<sup>2</sup>. Tot i què és una



patologia greu, els pacients no solen requerir ingrés a les unitats de cures intensives (UCI) degut a la instauració del tractament precoç amb el Codi Ictus i que molts hospitals compten amb una unitat d'ictus amb neuromonitorització<sup>3</sup>.

La incidència de l'AVC hemorràgic a Catalunya és al voltant de 15 casos per 100.000 persones/any<sup>2</sup>. L'edat mitjana dels pacients està al voltant de 60-65 anys. Els ingressos a les unitats de crítics han augmentat un 18% en els darrers 10 anys, probablement degut a l'envelliment poblacional, per la manca de control de la hipertensió arterial (HTA) i per un ús en augment d'agents antitrombòtics. Els pacients amb AVC hemorràgic presenten una alta taxa de mortalitat als 30 dies del 30 al 50%. A més, el 75% dels pacients queden greument discapacitats o moren en un any<sup>7</sup>.

L'HSA representa un 5% de tots els ictus<sup>8</sup>. A Catalunya, la incidència es situa en 9 casos per 100.000 persones/any<sup>2</sup>. La mitjana d'edat d'aquesta malaltia ronda els 55 anys, afecta a persones més joves que la resta dels ictus. Malgrat què és un ictus menys freqüent, té un major impacte en la població activa; de fet, el 27% de la quantitat d'anys de vida productius perduts per ictus és degut a aquesta patologia. La mortalitat és elevada, essent del 45% i un 10-15% dels pacients moren abans d'arribar a l'hospital<sup>5</sup>.

D'aquests pacients descrits, gairebé un 40% dels pacients amb HSA i AVC hemorràgics requeriran ingrés a UCI i, dels pacients amb TCE greu, pràcticament la seva totalitat<sup>6</sup>.

### **1.1.3. Monitorització**

La monitorització del pacient neurocrític és una de les àrees que més ha evolucionat als últims anys. Es poden monitoritzar diferents paràmetres com la pressió intracranial (PIC) per valorar l'HTI, activitat elèctrica o oxigenació tissular, entre altres, i es compta per això amb diferents dispositius. L'objectiu d'aquestes tècniques és detectar el més aviat possible la isquèmia que es produeix al dany cerebral secundari i optimitzar i guiar el maneig terapèutic, tot i que sense demostrar que es millori el pronòstic d'aquests malalts<sup>9</sup>. Tot i així, el seu ús s'ha estès ràpidament a la majoria dels serveis de medicina intensiva (SMI)<sup>4</sup> i presenta com a contrapartida el fet d'haver augmentat de forma significativa la complexitat per integrar la informació disponible<sup>7</sup>.

A la taula 1 es mostren els diferents dispositius de neuromonitorització disponibles actualment.

Taula 1. Dispositius de neuromonitorització.

	Dispositiu	Invasiu	Monitorització	Utilitats
<u>Monitorització PIC</u>	Sensor intraparenquimatós	Si	PIC	Diagnòstic HTI
	DVE	Si	PIC	Diagnòstic/Tractament HTI Administració medicació intratecal
<u>Activitat elèctrica</u>	EEG/VídeoEEG	No	Activitat elèctrica cerebral	Diagnòstic crisi/Status epilèptic/ME
	BIS	No	Activitat elèctrica cerebral frontal	Mesura quantitativa del nivell de consciència Crisi Amb electromiograma
<u>Flux sanguini</u>	DTC	No	Isquèmia regional PIC	Diagnòstic vasoespasme/ME
	AngioTC/angioRMN/arteriografia	No	Anatomia vascular Isquèmia PIC	Estudi anomalies vasculars Diagnòstic vasoespasme/AVC/ME Diagnòstic infeccions SNC
<u>Oxigenació cerebral</u>	SjO <sub>2</sub>	Si	Isquèmia global	Detecció hipòxia cerebral
	PPC	Si	Isquèmia global	Detecció hipòxia cerebral
	PtiO <sub>2</sub>	Si	PIC	Detecció hipòxia cerebral
	Hemedex™	Si	Isquèmia regional PIC	Detecció hipòxia cerebral HTI
	NIRS	No	Isquèmia regional	Detecció hipòxia cerebral
	TC perfusió/gammagrafia perfusió	No	Perfusió global PIC	Detecció hipòxia cerebral HTI
<u>Metabolisme</u>	Microdiàlisi cerebral	Si	Monitorització metabòlica	Eliminació toxicitat lactat Monitorització isquèmia Disminució metabolisme anaeròbic

AngioRMN: angiografia per ressonància magnètica nuclear, angioTC: angiografia per tomografia computeritzada, AVC: accident vasculocerebral, BIS: index biespectral, DTC: doppler transcranial, DVE: drenatge ventricular extern, EEG: electroencefalograma, HTI: hipertensió intracranial, ME: mort encefàlica, NIRS: espectroscòpia propera a l'infraroig, PAM: pressió arterial mitja, PIC: pressió intracranial, PPC: pressió perfusió cerebral, PtiO<sub>2</sub>: pressió tissular d'oxigen, SjO<sub>2</sub>: saturació oxigen golf jugular, SNC: sistema nerviós central, TC: tomografia computeritzada, vídeoEEG: vídeo electroencefalograma.

## 1.2. DRENATGE VENTRICULAR EXTERN

El drenatge ventricular extern (DVE) és un sistema temporal que permet drenar líquid cefalorraquidi (LCR) des dels ventricles fins a un receptacle extern comunicat mitjançant un sistema tancat. Es pot regular la quantitat d'LCR que s'extreu pujant o baixant el sistema de recollida segons un punt de referència, el conducte auditiu extern (CAE)<sup>10</sup> (Figura 2).

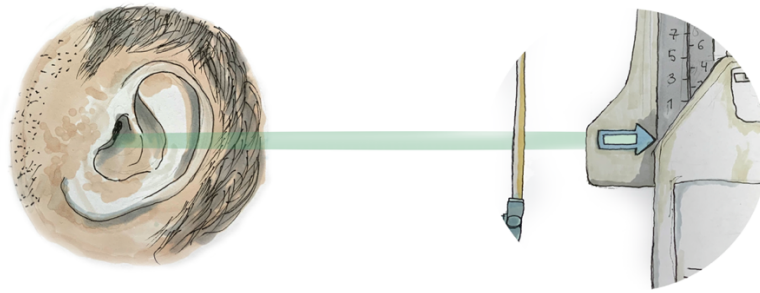


Figura 2. Il·lustració del punt 0 del DVE en referència al conducte auditiu extern. Il·lustració per Andreu Llorca @mr\_llorca.

Aquest dispositiu és fonamental per al drenatge d'LCR en situacions d'hidrocefàlia aguda (secundària a HSA, hemorràgia intraventricular, AVC hemorràgic o alteracions obstructives), monitorització de la PIC i administració de medicació intratecal<sup>11</sup>. És un dels procediments neuroquirúrgics més comuns que es porten a terme en situacions d'emergència i es pot col·locar tant a quiròfan com a l'UCI<sup>12</sup>, sempre en condicions d'asèpsia i antisèpsia.

L'ús d'aquests dispositius de monitorització comporta riscos i complicacions, tant infeccioses com mecàniques. Habitualment, les complicacions infeccioses són les que produeixen els efectes adversos més greus i les taxes més elevades de morbiditat<sup>4</sup>.

El DVE consta de diferents components (figura 3):

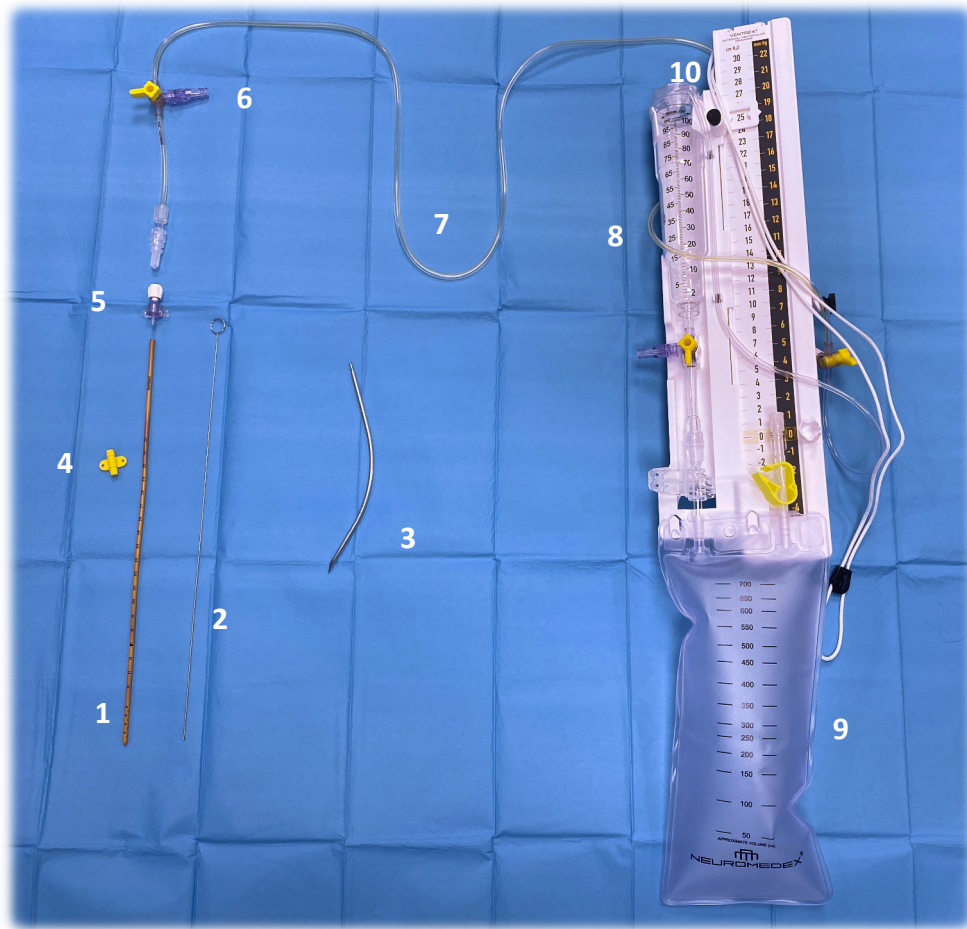


Figura 3. Catèter ventricular 10F i drenatge ventricular extern (Ventriguard™). 1. Catèter ventricular, 2. Estilet, 3. Trocar per tunelitzar, 4. Tunelitzador del catèter ventricular, 5. Connector del catèter, 6. Clau de 3 passes i connector a manòmetre per monitoritzar la pressió intracranial, 7. Línia de connexió, 8. Càmera de mesurament, 9. Bossa col·lectora, 10. Regulador de l'alçada del drenatge respecte al punt de referència.

### 1.2.1. Context històric

La tècnica de col·locació del catèter ventricular la va descriure per primera vegada al segle XVIII Claude-Nicholas Le Cat per tractar la hidrocefàlia congènita<sup>13</sup>. Va documentar el seu procediment de punció ventricular amb un catèter i un trocar adaptats dels utilitzats per tractar l'ascites<sup>14</sup>. Ho va realitzar amb un nadó, deixant el catèter durant 5 dies, però el pacient no va sobreviure al procediment (figura 4)<sup>15</sup>.

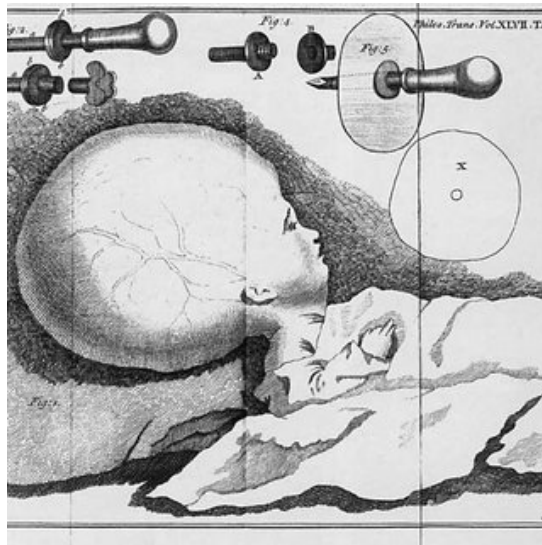


Figura 4. Plànol original de Le Cat (1751). Llegendra de la placa: Fig. 1. El nen hidrocefàlic tal com li van presentar a Le Cat el 15 d'octubre de 1744. Fig. 2. La cànula i el trocar. Fig. 3. La cànula sense trocar. a: Cànula interna; b: cànula externa; c: tap de plata. Fig. 4. L'interior i cànula externa descargolada. Figura 5. Cànula completa amb trocar i la peça de guix entre les dues parts de la cànula. X: El tros de guix. Adaptat de "The First Description of a Device for Repeated External Ventricular Drainage in the Treatment of Congenital Hydrocephalus, Invented in 1744 by Claude-Nicolas Le Cat"<sup>14</sup>.

A mitjans del segle XIX es van observar millores en la tècnica del drenatge ventricular, que van establir la viabilitat del DVE per tres avenços diferents<sup>16</sup>: la incorporació de la tècnica asèptica, la consciència de les conseqüències de l'excés de drenatge ventricular i la identificació de llocs òptims de la inserció del catèter.

Carl Wernicke, al 1881, va observar que el drenatge extern d'LCR millorava la simptomatologia dels malalts amb hidrocefàlia i que era una tècnica segura si es portava a terme amb mesures d'asèpsia<sup>16</sup>. Al 1889, el neurocirurgià Williams Keen va reconèixer les contribucions de Wernicke i va descriure la ubicació precisa de la punció ventricular (3 cm posterior i 3 cm per sobre del pavelló), que es coneix com el punt de Keen<sup>13,17,18</sup>. Com a catèter va inserir 3 pèls de cavall al ventricle per permetre que l'LCR es drenés durant un període prolongat. Tot i que aquesta tècnica de drenatge prolongat va tenir alguns efectes secundaris greus, va aconseguir bons resultats en el cas d'una nena de 10 anys amb meningitis<sup>13</sup>.

Aquests esdeveniments van fer evolucionar i millorar la configuració d'aparells i sistemes de drenatge durant el segle XX. L'any 1941 es va descriure el primer sistema de drenatge tancat i estèril per Ingraham & Campbell i van incorporar un sistema de claus que permetia un drenatge lent i controlat de l'LCR. Poc després, al 1948, Franklin Robinson va dissenyar un sistema basat en manòmetres per mesurar la PIC, juntament amb el drenatge. El seu mètode permetia un drenatge constant i manometria que es podia realitzar en qualsevol moment, mitjançant un sistema de doble clau de pas. Això va fomentar encara més l'ús del DVE en pacients amb

condicions neurològiques no traumàtiques, com l'HSA o els tumors cerebrals. Amb poc temps, la tècnica va millorar substancialment, però van aparèixer problemes de més llarg termini com la infecció, que comportaven una mortalitat i comorbiditat important. Com a estratègies de prevenció de la infecció, es van dissenyar al 1969 catèters de silicona que permetien la tunelització del catèter i es van fer els primers estudis amb profilaxi antibiòtica sistèmica<sup>13</sup>.

Als darrers anys, amb la incorporació de la utilitat del DVE per mesurar la PIC en pacients amb TCE greu, ha evidenciat la relació entre la PIC i el control de l'HTI amb la millora del pronòstic neurològic i ha anat guanyant importància als protocols i guies de pacients politraumàtics neurocrítics. També a finals dels 90 es van incorporar noves utilitats com l'administració de medicació intratecal a través d'aquests drenatges.

A l'actualitat, és el procediment neuroquirúrgic que es porta a terme amb més freqüència i la gran majoria de pacients neurocrítics seran tributaris a la col·locació d'aquests dispositius<sup>12</sup>.

A la Figura 5 es resumeix la història i evolució del DVE.

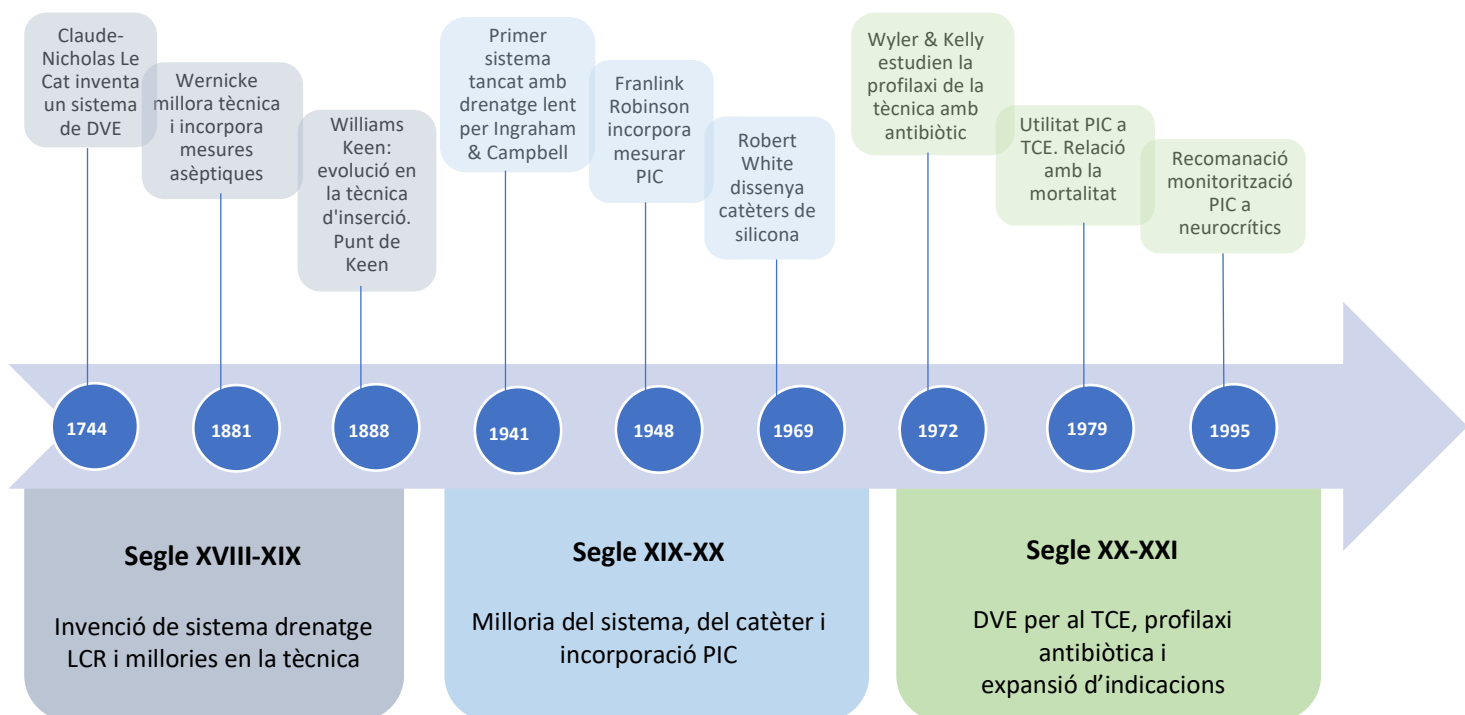


Figura 5. Evolució del disseny i utilitats del drenatge ventricular extern des de la seva invenció fins a l'actualitat. DVE: drenatge ventricular extern, LCR: líquid cefalorraquidi, PIC: pressió intracranial, TCE: traumatisme craniocèfal·lic.

### 1.2.2. Procediment

La tècnica és un procediment invasiu i la porten a terme els facultatius de neurocirurgia sota condicions estèrils. Es recomana la profilaxi antibiòtica abans de la seva col·locació<sup>19</sup>. Consisteix en inserir un catèter multiperforat als ventricles laterals o tercer ventricle a través d'una trepanació al crani. Per tal de minimitzar processos infecciosos, el catèter es tunelitzta al teixit subcutani per tal d'allunyar l'entrada de pell respecte de la punta als ventricles. El catèter ventricular va connectat a través d'una allargadora (amb una clau de 3 passes, per la qual es poden extreure mostres d'LCR, administrar medicació o tancar si hi ha hiperdrenatge) a un receptacle mil·limetrat (on el seu punt de referència de 0 ha de ser el CAE del pacient) que comunica amb una bossa de recollida per poder-lo quantificar fàcilment. Tanmateix, a través de la clau de tres passes es pot col·locar un pressuritzador per mesurar la PIC (figura 6).

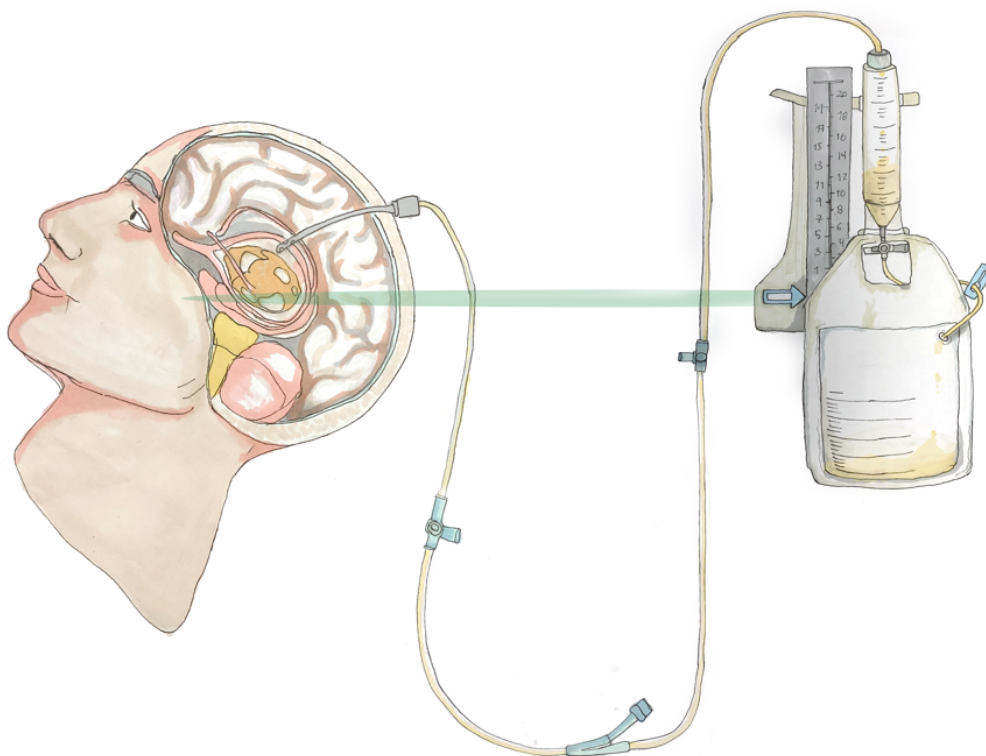


Figura 6. Il·lustració on s'observa el punt d'inserció del catèter a la superfície cutània, el trajecte tunelitzat sota el cuir capil·lar, la punta del catèter localitzada a dintre dels ventricles laterals, la connexió per la presa de mostres i per administrar medicació, el transductor per mesurar la pressió intracranial i la bossa recollidora. Il·lustració per Andreu Llorca @mr\_llorca.

Quan ja no es requereix el DVE, es realitza una retirada progressiva del dispositiu pujant el col·lector de forma progressiva i tancant-lo 24 o 48h. Si el pacient no presenta complicacions clíniques ni radiològiques en aquestes 24h, es pot retirar el DVE<sup>11</sup>.

### 1.2.3. Tipus de DVE

S'han utilitzat diferents materials al llarg de la història dels catèters de DVE, des de metxes filamentoses fins a la silicona o poliuretà que coneixem actualment (taula 2)<sup>15</sup>:

Material	Autor, any
Trocar d'ascites	Claude Nicolas Le Cat, 1744
Pèl de cavall	Keen, 1890
Catgut	1899
Cànula de metall	1911
Cànula de plata fixat amb vorandela d'os boví	Adson & Lillie, 1927
Cànula de plata amb brides	Ingraham & Campbell, 1941
Tub de cautxú	Crawford & Munslow, 1943
Catèter uretral de seda	Robinson, 1948
Catèter de silicona	White et al., 1969

Taula 2. Evolució del material dels catèters intraventriculars.

Actualment el catèter intraventricular és de 30cm de longitud, 2mm de llum interna i 3mm de diàmetre extern aproximadament, que li confereix un grossor de 8-10F amb punta roma, de poliuretà o silicona, opac a les radiacions. Presenta marques de longitud de 4 a 15cm i la punta està multiperforada (Figura 7). Ve acompanyat d'un trocar per a la tunelització i d'un estilet per ajudar a la inserció.



Figura 7. Punta del catèter ventricular multiperforat on es distingeixen els orificis de drenatge del líquid cefalorraquidi i el sensor de la pressió intracranial a la part més distal. Il·lustració per Andreu Llorca @mr\_llorca.

Existeixen tres tipus de catèter ventricular:

#### **Sense impregnació amb antibiòtic:**

La taxa d'infecció per LCR en pacients amb aquests catèters oscil·la entre el 0% i el 27%, amb una mitjana del 8,8%<sup>20</sup>.



### **Impregnat amb antibiòtic (IA-DVE):**

Són els més utilitzats actualment i entra dintre de les estratègies (juntament amb tunelitzar el catèter o reduir la presa de mostres del DVE) de prevenció de les ventriculitis. Majoritàriament estan recoberts de rifampicina/clindamicina (R/C) o minociclina/rifampicina (M/R). Abla et al. demostren que la taxa d'infecció entre pacients amb IA-DVE (R/C o M/R indiferentment) és inferior respecte als DVE sense antibiòtic, amb una taxa d'infecció de 0 respecte de la mitjana de gairebé del 9% informada per al DVE estàndard en la literatura<sup>20</sup>. Tanmateix, no està clar si hi ha una reducció real en la ventriculitis o una reducció de la taxa de positivitat del cultiu degut a la formació de biofilm<sup>21</sup>. Els IA-DVE no redueixen l'adhesió bacteriana, tot i que són capaços de lisar els bacteris adherits en 48-52h, tant intra com extraluminal, fins i tot en presència de biofilms. Diversos estudis han demostrat que l'ús d'IA-DVE redueix la colonització i la taxa d'infecció associada a DVE: de 24,5 a 4,4 per cada 1.000 dies de dispositiu i el risc absolut es va reduir un 19,2% amb l'ús d'aquests catèters impregnats<sup>17</sup>. Els catèters ventriculars amb M/R disminueixen la freqüència de colonització bacteriana (17,9 enfront del 36,7% al grup control) i d'infecció (1,3% vs 9,4% al grup control)<sup>22</sup>; però la minociclina s'allibera ràpidament quedant només rifampicina, amb el problema d'inducció de resistències que això comporta<sup>22</sup>. Segons la fitxa tècnica, s'ha informat d'una protecció de fins a 50 dies per a Bactiseal™. En canvi Mounier et al.<sup>23</sup> van observar una durada de la protecció (lúmens interior i exterior) més curta del que s'esperava: es troba <20% de la concentració inicial de clindamicina al 5è dia i per a la rifampicina verifiquen una disminució correlacionada amb la durada del cateterisme (>10 dies) i volum d'LCR drenat (>1500cc). Per tant, conclouen que l'activitat de Bactiseal™ disminueix ràpidament fins aproximadament un 50% el dia 11. Les limitacions identificades en aquests DVE són la inhibició de l'activitat antimicrobiana del catèter pel biofilm, que només mostra protecció contra els gèrmens Gram-positius, l'aparició de resistències pels antibiòtics emprats i infeccions per *Candida spp*<sup>24</sup>.

S'estan desenvolupant nous catèters amb activitat front a bacteris multiresistents. Un DVE impregnat amb rifampicina, trimetoprima i triclosan ha demostrat, en rates, activitat contra bacteris Gram-negatius multiresistents i sense evidència de neurotoxicitat<sup>25</sup>.

### **Impregnat amb nanopartícules de plata i sal de plata insoluble (SI-DVE):**

La plata és un antimicrobià d'ampli espectre que exerceix els seus efectes alterant les proteïnes microbianes, augmentant la permeabilitat de la membrana o interferint amb la cadena de transport d'electrons<sup>19,26</sup>. Aquestes propietats antimicrobianes han estat àmpliament utilitzades

per reduir infeccions, també al camp de la neurocirurgia, on es va veure que la impregnació amb plata dels DVE va reduir significativament la infecció i la taxa de ventriculitis relacionada amb DVE<sup>21</sup>. No obstant això, l'eficàcia dels DVE comercialitzats impregnats amb plata han estat qüestionats perquè no han pogut prevenir la colonització de bacteris in vitro<sup>27</sup>. Encara que sigui potencialment eficaç durant els primers dies, és possible que els SI-DVE no aportin beneficis més enllà d'aquest punt, per exemple en aquells que requereixen períodes de drenatge prolongats. A més, no tots els estudis clínics han demostrat els efectes protectors de la impregnació amb plata per prevenir infecció a LCR<sup>19</sup>.

Winkler et al.<sup>24</sup> al 2013 van realitzar un assaig clínic randomitzat on es van analitzar les diferències entre IA-DVE i DVE amb plata ionitzada. No va trobar diferències significatives entre els dos tipus de drenatges pel que fa a la taxa d'infecció d'LCR.

#### **1.2.4. Indicacions**

##### **Hidrocefàlia:**

La hidrocefàlia és un cúmul d'LCR dintre de la cavitat cranial que condiona una dilatació anormal dels ventricles degut a circumstàncies que impedeixen o pertorben la producció d'LCR o que inhibeix el seu flux normal. Aquesta pot ser congènita o adquirida, d'instauració aguda o crònica i comunicant o obstructiva<sup>28</sup>.

Els pacients neurocrítics que ingressen a UCI per patologia aguda poden tenir hidrocefàlia aguda adquirida que pot estar causada per obstruccions dels conductes per sang degut a hemorràgies (sobretot HSA) o lesions ocupants d'espai (tumors, abscessos...). Aquesta obstrucció acostuma a ser transitòria.

La col·locació del DVE estaria indicada quan s'objectiva un GCS  $\leq$  12 punts o HSA amb grau Hunt-Hess 2 o 3<sup>11</sup>. La majoria de centres a l'hora de decidir si col·locar o no el DVE, prefereixen supervisar i tractar només aquells que demostrin deteriorament clínic o radiològic o que tenen una exploració neurològica poc fiable. En aquells que tenen indicació de DVE, l'absència de millora després de la col·locació del DVE i normalització de la PIC pot indicar altres etiologies tractables com crisis comicials, efecte de la medicació, alteració metabòlica o vasoespasme precoç<sup>29</sup>.

## **TCE greu**

El TCE greu pot provocar un augment de la PIC per l'augment del volum de sang al parènquima cerebral, obstruccions dels conductes del sistema ventricular per compressió interna o externa o edema del teixit cerebral. El DVE serveix per disminuir la PIC a expenses de drenatge d'LCR. Segons les recomanacions de la *Brain Trauma Foundation* és un tractament opcional ja que té una evidència limitada degut a que les millories en els paràmetres fisiològics, a banda de la PIC, estan en discussió<sup>30</sup>.

Un assaig aleatori prospectiu va comparar la utilitat de DVE vs sensor intraparenquimatós de PIC. El grup DVE, que va emprar una estratègia de drenatge intermitent d'LCR, va tenir menys episodis d'HTI refractària (52% sensor PIC vs 21% DVE). Van veure també millor supervivència en el grup DVE tant al primer mes com als 6 mesos després de la lesió (90% vs 77% i 89% vs 68%)<sup>31</sup>. Aquest estudi demostra el benefici terapèutic del drenatge de l'LCR en el context d'HTI front als riscos que suposa tant la col·locació del DVE com les complicacions que poden aparèixer.

## **Infeccions sistema nerviós central**

Les infeccions del sistema nerviós central (SNC) provoquen moltes vegades un augment de producció d'LCR degut a la inflamació que provoca a nivell local. En aquest context, també poden servir per administrar antibiòtic intratecal<sup>32</sup>.

## **Administració de fàrmacs**

### **- Fibrinòlisi intratecal**

A determinades hemorràgies, sobretot a l'hemorràgia intraventricular, on la hidrocefàlia està causada per coàguls als ventricles, es pot indicar l'administració de fibrinòlisi intratecal per afavorir la circulació de l'LCR al sistema ventricular. Així es demostra a l'estudi de Hinson et al., on el seu objectiu ha estat determinar l'efecte de l'alteplasa intratecal administrada a través d'un DVE per lisar el coàgul de sang i disminuir els factors mecànics que alteren la dinàmica de l'LCR. Es va veure que s'associava amb bon resultat funcional i menys dies de DVE, sobretot si la col·locació del DVE era ipsolateral on hi havia major càrrega de coàguls<sup>33</sup>.

#### - **Antibioticoteràpia intratecal**

La teràpia antimicrobiana intratecal o intraventricular s'ha de considerar per als pacients amb ventriculitis/meningitis en què la infecció respon malament a la teràpia antimicrobiana sistèmica sola<sup>34</sup>. Es considera el fracàs de l'antibioticoteràpia sistèmica en cas de no milloria dels símptomes clínics i/o cultius persistentment positius amb un tractament antibiòtic adient segons antibiograma i nivells plasmàtics òptims.

Quan s'administra la teràpia antimicrobiana a través d'un DVE, el drenatge s'ha de tancar durant 15-60 minuts per permetre que l'antibiòtic s'equilibri al llarg de l'LCR<sup>34</sup>. Les dosis i els intervals de la teràpia antimicrobiana intraventricular s'han d'ajustar en funció de les concentracions antimicrobianes de l'LCR a 10-20 vegades la concentració mínima inhibidora del microorganisme causant, la mida ventricular i el dèbit diari del DVE.

### **1.2.5. Complicacions**

Donat que la inserció del DVE és un procediment invasiu, poden donar-se complicacions tant a la seva col·locació com en el seu manteniment<sup>11</sup>:

#### **Sagnat**

Pot ocórrer al llarg del trajecte d'inserció del DVE o amb la trepanació si es disseca més enllà de la duramàter, provocant un hematoma subdural o epidural. Aquestes complicacions poden comprometre el risc vital i requerir intervenció quirúrgica en alguns casos, tot i que no són complicacions comuns. La taxa de sagnat relacionada amb el DVE oscil·la entre 18 a 41% i s'han descrit com a factors de risc l'edat, plaquetopènia a l'ingrés (plaquetes <100000/mm<sup>3</sup>), presa d'antiagregants orals i intents múltiples d'inserció del catèter<sup>35</sup>.

#### **Mecàniques:**

- **Malposició:** si no es col·loca als ventricles laterals o al tercer ventricle<sup>11</sup>.
- **Obstrucció:** degut a fibrina, sang o teixit cerebral<sup>11</sup>.
- **Migració:** tot i que està tunelitzat, durant les mobilitzacions del pacient o si el mateix presenta deliri i se'l mobilitza, la punta del catèter pot migrar respecte d'on estava col·locada inicialment<sup>11</sup>.

## **Infecioses**

Com la ventriculitis, que es descriu més àmpliament al següent apartat.

### **1.3. VENTRICULITIS RELACIONADA AMB DVE**

La ventriculitis associada a DVE és una greu complicació relacionada amb l'ús d'aquests dispositius. Va ser descrita per primera vegada per Bering et al. al 1945 on van observar un deteriorament clínic molt important en 3 pacients amb DVE<sup>36</sup>. Aquests pacients tenien en comú la presència de febre i pleocitosi important a la bioquímica de l'LCR. Es va sospitar que l'LCR estava infectat a conseqüència del dispositiu intraventricular i van confirmar les seves sospites quan veien que l'LCR es normalitzava i millorava la clínica del pacient al retirar el dispositiu i amb l'ús de penicil·lina endovenosa<sup>37</sup>.

La importància d'aquesta infecció rau en el seu difícil diagnòstic i en el significatiu increment de morbimortalitat, estada hospitalària i costos assistencials que suposa. A la ventriculitis sovint la clínica neurològica secundària a la infecció queda solapada amb la clínica de la patologia que motiva la col·locació del DVE o amb l'ús de la sedació requerida. Altres dades clíniques o analítiques (febre, leucocitosi, augment de proteïna C reactiva (PCR) o procalcitonina en sang) són inespecífiques i poden aparèixer com a resposta a la patologia neurològica inicial que va motivar l'ingrés a l'UCI o bé com a conseqüència de qualsevol altra infecció<sup>38</sup>.

A banda de la dificultat en el diagnòstic, les infeccions de l'SNC són difícils de tractar degut a la circulació de l'LCR en els compartiments intracranials i la disminució de la concentració d'antibiòtic a l'LCR<sup>33</sup>. En el cas de la ventriculitis relacionada amb DVE la complexitat va més enllà degut a que es compta amb un cos estrany dintre dels ventricles, en el qual les bacteries poden crear un biofilm i perpetuar-se i perquè, precisament, es tracta d'infeccions nosocomials on s'ha de considerar els organismes multiresistents del propi àmbit hospitalari.

#### **1.3.1. Definició**

S'han proposat diverses definicions (taula 3) per al diagnòstic de ventriculitis, que inclouen una varietat de criteris clínics, bioquímics i microbiològics.

Taula 3. Definicions de ventriculitis.

**Estudi/Guideline****Definició**

CDC/NHSN <sup>39</sup>	<p>Ha de complir almenys un dels criteris principals següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. El pacient té organisme(s) identificat(s) a l'LCR mitjançant un cultiu o, no basat en cultiu per mètode d'assaig microbiològic, que es realitza amb finalitats de diagnòstic o tractament clínic</li> </ol> <p>O</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. El pacient té almenys dos dels següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Febre (&gt;38 °C) o cefalea</li> <li>- Síntomes meningis sense causa coneguda</li> <li>- Alteracions parells cranials sense causa coneguda</li> </ul> </li> </ol> <p>I almenys un dels següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augment de pleocitosi, proteïnes<sub>LCR</sub> elevades i disminució de la glucosa<sub>LCR</sub></li> <li>- Organisme(s) vist(s) a la tinció de Gram de l'LCR</li> <li>- Organisme(s) identificat(s) a partir de sang mitjançant un cultiu o un mètode d'anàlisi microbiològica no basat en cultiu que es realitza amb finalitats de diagnòstic o tractament clínic</li> <li>- Títol diagnòstic IgM o augment de 4 vegades títols IgG per a l'organisme</li> </ul>
Gozal et al <sup>40</sup>	<p>Cultiu d'LCR positiu en pacients amb DVE in situ i almenys un dels següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura &gt; 38,6 °C</li> <li>- Glucosa<sub>LCR</sub> &lt; 50 mg/dL o ràtio glucosa LCR/SP &lt; 0,5</li> </ul>
Jamjooon et al <sup>41</sup>	<p>Cultiu d'LCR positiu i/o tinció de Gram</p> <p>O</p> <p>Sospita clínica de ventriculitis a causa de la presència d'algun dels següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pleocitosi de l'LCR</li> <li>- Marcadors inflamatoris sèrics elevats (PCR o procalcitonina)</li> <li>- Febre</li> <li>- Síntomes meningis</li> <li>- Alteració del nivell de consciència</li> </ul>
Citerio et al <sup>42</sup>	<p>Presència de tots els següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultiu positiu de l'LCR</li> <li>- Ràtio glucosa LCR/SP &lt; 0,5</li> <li>- Pleocitosi (neutròfila de l'LCR &gt; 5 cèl·lules/μL)</li> <li>- Febre &gt; 38 °C</li> </ul>
Honda et al <sup>43</sup>	<p>Cultiu positiu d'LCR, mínim a les 48h d'inserció del DVE</p> <p>O</p> <p>Si cultiu de flora de la pell*, almenys un dels criteris analítics següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pleocitosi &gt; 10 cel/mm<sup>3</sup></li> <li>- Glucosa<sub>LCR</sub> &lt; 25 mg/dL</li> <li>- Proteïnes<sub>LCR</sub> &gt; 50 mg/dL</li> </ul>
Mounier et al <sup>44</sup>	<p>Cultiu d'LCR positiu associat amb tractament antibiòtic dirigit a l'SNC</p>
Schade et al <sup>45</sup>	<p>Cultiu positiu d'LCR</p> <p>1 o més signes clínics: febre, mal de cap, rigidesa de nuca o alteració estat mental</p>
Hoefnagel et al <sup>46</sup>	<p>Cultiu positiu d'LCR</p>

\* Flora de la pell: *Staphylococcus coagulasa-negativus*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Micrococcus*, o *Propionibacterium* spp. CDC/NHSN:

Les definicions acceptades actualment oscil·len des de definicions altament restrictives que requereixen proves microbiològiques fins a definicions liberals que només requereixen característiques generals de la inflamació<sup>40-46</sup>. Per tant, no existeix un consens sobre els criteris diagnòstics de ventriculitis.

Lozier et al. van proposar una classificació més exhaustiva per als pacients amb DVE quan es sospita complicació infecciosa que es divideix en cinc grups segons criteris clínics i analítics (taula 4)<sup>47</sup>. A l'estudi no especifiquen criteris absoluts de nivells de glucosa, proteïnes o recomptes de cèl·lules a l'LCR, justificant que aquests paràmetres varien de manera previsible depenent de la situació clínica. Per exemple, l'HSA sovint s'acompanya de hipoglucooràquia progressiva i moderada i alteracions inflamatòries (augment de cèl·lules PMF (polimorfonuclears)) quan les cèl·lules migren al coàgul i comencen a degradar-lo<sup>48</sup>. En canvi, les mateixes troballes en un pacient tractat per hidrocefàlia obstructiva secundària a una neoplàsia seria sospitós d'infecció, fins i tot en absència de cultius positius.

Taula 4. Classificació dels pacients amb possible infecció de l'LCR portadors de DVE segons Lozier et al.<sup>47</sup>.

Grup	Definició
Contaminació	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultiu i/o tinció de Gram d'LCR positiu de forma aïllada</li> <li>- Anàlisi citobioquímica d'LCR no patològic</li> </ul>
Colonització del DVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Múltiples cultius i/o tincions de Gram positiu</li> <li>- Anàlisi citobioquímica d'LCR no patològic</li> <li>- Absència d'altres símptomes clínics (excepte febre)</li> </ul>
Sospita infecció ventricular associada a DVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descens progressiu dels nivells de glucosa a LCR</li> <li>- Augment de les xifres de proteïnes a LCR</li> <li>- Augment de la pleocitosi a LCR</li> <li>- Absència de cultius i/o tincions de Gram d'LCR positius</li> </ul>
Infecció associada a DVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descens progressiu dels nivells de glucosa a LCR</li> <li>- Augment de la xifra de proteïnes a LCR</li> <li>- Augment de la pleocitosi a LCR</li> <li>- Un o més cultius i/o tincions de Gram d'LCR positius</li> <li>- Escassos símptomes clínics (a banda de febre)</li> </ul>
Ventriculitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivells de glucosa a LCR baixos</li> <li>- Xifres elevades de proteïnes a LCR</li> <li>- Pleocitosi a LCR</li> <li>- Febre</li> <li>- Signes clínics de meningitis, fotofòbia, descens del nivell de consciència, convulsions o altres</li> </ul>

DVE: drenatge ventricular extern, LCR: líquid cefalorraquidi.

Degut a la dificultat en el diagnòstic i falta de consens a les definicions, al 2017, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) va publicar una sèrie de recomanacions per al diagnòstic, maneig i tractament de la ventriculitis relacionada amb DVE i així, amb altres recomanacions, disminuir al màxim el risc d'infradiagnòstic quan es sospita ventriculitis i el cultiu es negatiu (taula 5). Les recomanacions es basen en l'opinió d'experts, ja que encara no hi ha dades clíniques rigoroses disponibles<sup>49</sup>:



Taula 5. Recomanacions IDSA.

Recomanació	Evidència
Empitjorament de l'estat mental en pacients amb DVE suggereix infecció	dèbil, baixa
Febre de nova aparició i augment de pleocitosi a l'LCR en pacients amb DVE podrien suggerir infecció	dèbil, baixa
Els cultius d'LCR són la prova més important per establir el diagnòstic de ventriculitis i meningitis associada a l'atenció mèdica	forta, alta
Si els cultius inicials d'LCR són negatius en pacients amb derivació o DVE amb sospita d'infecció, es recomana mantenir els cultius durant almenys 10 dies en un intent d'identificar organismes com <i>Propionobacterium acnes</i>	forta, alta
Si s'extreu una derivació o un DVE en pacients amb sospita d'infecció, es recomanen cultius dels components de la derivació i el DVE	forta, moderada
Si s'extreu una derivació o un DVE d'LCR per indicacions diferents a la infecció, no es recomanen cultius dels components de la derivació o DVE	forta, moderada
Els cultius d'LCR positius únics o múltiples en pacients amb pleocitosi i/o hipoglicorràquia d'LCR, o un recompte cel·lular en augment i símptomes clínics sospitosos de ventriculitis o meningitis, són indicatius d'infecció del DVE	forta, alta
S'han d'obtenir cultius d'LCR i sang en els pacients que clínicament ho permetin, abans de l'administració de la teràpia antimicrobiana; un cultiu d'LCR negatiu en el context d'una teràpia antimicrobiana prèvia no exclou la ventriculitis i la meningitis associada a l'atenció mèdica	forta, moderada

DVE: drenatge ventricular extern, LCR: líquid cefalorraquidi

### 1.3.2. Fisiopatologia

S'han descrit 4 possibles mecanismes per a la infecció del DVE<sup>50</sup>:

- Durant l'acte quirúrgic.
- Contaminació a partir d'una bacterièmia per via hematògena.
- Intraluminal a partir de la manipulació dels catèters per a preses de mostres o administració de tractament.
- Extraluminal per infecció retrògrada del catèter (a partir del 5-7 dia de la col·locació).

El principal mecanisme patogènic de les infeccions dels DVE és la infecció retrògrada des del catèter, on el microorganisme progressa des de la pell de forma retrògrada i extraluminal pel

catèter fins al trepan i a l'LCR. Hi ha un estudi prospectiu on es van realitzar frotis sistemàtics diaris de la pell (al lloc d'inserció del DVE), clau de pas del DVE i cultius per determinar quina és la principal causa d'aquesta infecció i va demostrar que la ventriculitis es produeix principalment per causa d'extraluminal per progressió dels patògens que colonitzen inicialment el lloc de la pell on es filtra l'LCR<sup>51</sup>.

La colonització estimula una resposta inflamatòria que causa un augment de cèl·lules inflamatòries a l'LCR. El creixement bacterià als ventricles causa, a més, alteracions de la bioquímica de l'LCR com disminució a la glucosa (<50 mg/dl) i augment de proteïnes (>50 mg/dl). Davant d'aquesta agressió, el sistema immunològic allibera substàncies mediadores de la inflamació i la seva reacció amb els diferents antígens bacterians causa edema i inflamació al sistema ventricular i SNC.

### **Biofilm**

A les superfícies del catèter (extraluminal i intraluminal) es dipositen proteïnes i glucoproteïnes (fibrina, elastina, fibronectina, col·lagen...) que faciliten l'adhesió bacteriana als biomaterials i conformen l'inici del biofilm (figura 8). El biofilm és un conglomerat de bacteris de diferents espècies recobert per una matriu de polisacàrids i productes de degeneració bacteriana, adherit a les superfícies interna i externa de biomaterials i mucoses<sup>50</sup>. La formació del biofilm comporta els següents problemes:

- Protecció dels bacteris disposats a la capa més interna del biofilm front als antibiòtics, sent solament susceptibles al tractament els bacteris de la capa superficial. Els bacteris més profunds es troben en fase estacionària en un medi amb pocs nutrients i pH àcid, a més presenten menor captació d'antibiòtics i una cinètica d'inactivació alterada. La concentració mínima bactericida augmenta 10-1000 vegades, i calen concentracions d'antibiòtics molt elevades per ser efectius<sup>34</sup>.
- Resistència antibiòtica ja que al biofilm hi ha un augment de transferència genètica entre els bacteris.
- Èmbol sèptic per desprendiment de cèl·lules aïllades o conglomerats bacterians que propicien l'extensió de la infecció a distància.
- Obstrucció de la derivació pels detritus bacterians i els propis conglomerats.

La formació del biofilm ha portat a utilitzar cada cop més els catèters impregnats amb antibiòtics<sup>52</sup>.

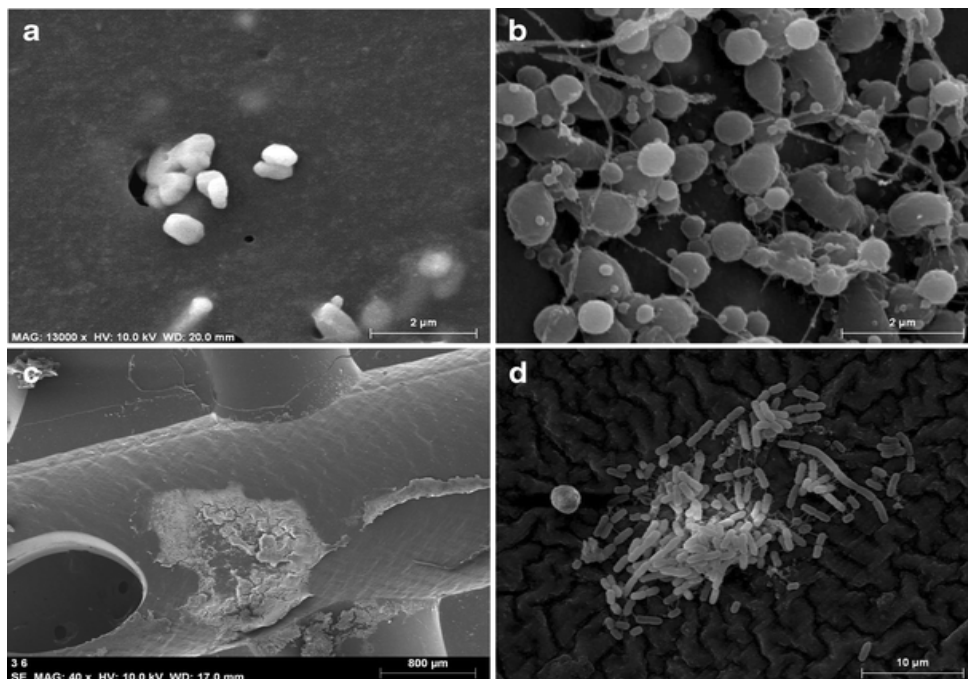


Figura 8. a) DVE impregnat d'antibiòtic (Bactiseal™), que mostra l'alliberament d'antibiòtic a la superfície interna (13.000×). b) Biofilm sobre DVE relacionat amb la colonització d'estafilococs coagulasa-negativus (15.000×). c) Biofilm sobre DVE relacionat amb ventriculitis per *Acinetobacter baumannii* (40×). d) Biofilm sobre DVE relacionat amb ventriculitis d'*A. baumannii* (2.500×). Adaptat de Ramírez et al, "Assessment of the *in vivo* formation of biofilm on external ventricular drainages".<sup>53</sup>

### 1.3.3. Factors de risc

Existeixen diferents factors descrits a la literatura científica dels quals se'ls atribueix un increment del risc de desenvolupament de ventriculitis associada a DVE. Aquests factors de risc de ventriculitis en pacients amb DVE es pot dividir en 3 grans grups: relacionats amb pacients, catèters i protocols institucionals i de manteniment:

#### Relacionats amb pacients:

##### - Patologia neurològica que motiva la col·locació de DVE

Nombrosos autors han detectat una major taxa d'infecció entre els pacients amb hemorràgia intraventricular, ja que crea un ambient que afavoriria el creixement bacterià<sup>47</sup>.

En els pacients amb TCE, aquells que presenten fractura-enfonsament o fractura de base de crani amb fuita d'LCR, presentaran també un risc més augmentat de ventriculitis<sup>47</sup>.

- **Altres procediments neuroquirúrgics associats**

Varis treballs demostren un augment de la taxa d'infeccions entre els pacients que, a més a més de la inserció del DVE, precisen de craniotomia<sup>47</sup>.

- **Immunodepressió**

Pacients immunodeprimits en tractament amb corticoides o immunosupressors tenen més probabilitat de contreure infeccions nosocomials, inclosa la ventriculitis<sup>54</sup>.

- **Infecció sistèmica**

Hi ha poca literatura i no queda clar si hi ha relació entre infeccions sistèmiques i risc de ventriculitis. Holloway et al.<sup>55</sup> van observar una incidència de 20,7% de ventriculitis relacionada amb DVE en pacients amb sèpsia i una incidència de 8,6% en aquells sense sèpsia. Així mateix, la incidència de ventriculitis va ser del 15,4% en pacients amb pneumònia i 7,1% en pacients sense pneumònia<sup>55</sup>. Schultz et al. no van trobar cap diferència en la incidència de ventriculitis secundària a DVE en pacients amb o sense infecció sistèmica<sup>56</sup>.

- **L'edat, el sexe i la diabetis**, tots coneguts per estar associats amb el risc de desenvolupar infeccions nosocomials, semblen no estar relacionats amb el desenvolupament de ventriculitis<sup>57,58</sup>.

#### **Catèters:**

- **Tipus de catèter**

S'ha demostrat una menor incidència de ventriculitis amb l'ús de catèters de DVE impregnats amb antibiòtic o amb plata<sup>20</sup>.

- **Tunelització del catèter**

La majoria dels autors recomanen sistemàticament la tunelització subcutània del catèter de DVE, amb l'objectiu d'allunyar el punt d'entrada del sistema ventricular respecte al punt d'inserció de la superfície cutània, entre 3 i 5 cm<sup>49</sup>.

- **Fuites d'LCR:**

Al voltant del catèter de DVE o després de la seva retirada. Korinek et al. van detectar un 50% de fuites d'LCR en els pacients que van desenvolupar ventriculitis associada a DVE<sup>57</sup>.

#### - **Múltiples DVE**

El recanvi del DVE protocol·litzat no ha demostrat que redueixi la incidència de ventriculitis<sup>47,59,60</sup>. En canvi, sí que s'ha demostrat un augment en la incidència de ventriculitis associada a DVE en pacients que requereixen inserció de més d'un catèter. Lozier et al. van realitzar un estudi prospectiu de 199 pacients portadors de DVE, entre els quals es van diagnosticar 21 infeccions associades, detectaren un 6% d'infeccions entre els pacients portadors d'un primer DVE front al 14,6% en els pacients amb un segon DVE i fins un 33% en els pacients que precisaren 3 o més<sup>47</sup>.

També està descrit que la col·locació de DVE bilaterals augmenta el risc de ventriculitis<sup>61</sup>.

A l'estudi prospectiu de Pfisterer et al. no van determinar el temps del DVE com un factor de risc per a la ventriculitis, per tant no recomanen el canvi rutinari de DVE<sup>62</sup>. A més, el risc de sagnat en aquest procediment al seu centre va ser del 0,9%, per la qual cosa és més perillós el recanvi que el suposat risc d'infecció degut al temps de permanència perllongat del DVE<sup>62</sup>.

#### - **Temps de permanència del DVE**

Nombrosos estudis han demostrat un augment del risc de ventriculitis entre els 5 i 10 dies de permanència del DVE<sup>63</sup> però actualment és un tema controvertit, ja que hi ha estudis que afirmen que no han trobat més incidència d'infecció amb més durada de drenatge<sup>55,60</sup>.

#### - **Profilaxi amb antibiòtics**

S'ha demostrat que l'administració d'antibiòtic (cefalosporines de tercera generació com cefazolina o cefotaxima) seguida de 24-48h periprocediment, preprocediment o després del procediment redueix les taxes d'infecció<sup>64-66</sup>. Els règims profilàctics prolongats no s'associen amb reduccions mortalitat o estada hospitalària i sí amb més complicacions relacionades per selecció de microorganismes<sup>67</sup>.

#### **Institucionals i manteniment:**

##### - **Experiència**

L'experiència del neurocirurgià, sobretot pel menor temps d'exposició del camp quirúrgic i menys intents a l'hora de col·locar un DVE exitosament, ha demostrat també reduir el risc de ventriculitis<sup>41</sup>.

#### - **Asèpsia**

L'ús de tècniques asèptiques amb rentat quirúrgic i material estèril redueixen el risc de ventriculitis relacionada amb el catèter tant en el moment de la inserció com amb les manipulacions (extraccions de mostres d'LCR o administració de fàrmacs)<sup>68</sup>.

#### - **Protocol/*Bundle* manipulació i manteniment del DVE**

Hi ha estudis que demostren l'efectivitat de seguir uns *bundles* o protocols tant de manipulació com de manteniment del DVE. Els protocols es centren, sobretot, en minimitzar les manipulacions, realitzar extraccions de mostres amb màxima asèpsia i retirar el catèter tan aviat ho permeti la patologia del pacient. Aquestes mesures van permetre una reducció significativa en les taxes d'infecció, del 27% al 10%, en gran part per reduir els riscos associats amb el mostreig d'LCR<sup>69</sup>. Kubilay et al. van analitzar 2928 DVE inserits durant uns 6 anys, després de la implementació d'un protocol d'inserció i mostreig, i van trobar que la taxa general d'infecció va disminuir del 9,2% al 0,46%<sup>70</sup>. A l'estudi de Kitchen et al.<sup>68</sup> es van veure resultats similars, amb una disminució significativa de la infecció després de la implementació d'un protocol de control d'infeccions per DVE a les UCI. A un estudi prospectiu van observar que quan s'implementen diverses mesures alhora, la reducció de les infeccions per DVE és del 75%: 3,3 infeccions per 1000 dispositius al dia amb DVE estàndard, 1,6 infeccions per 1000 dispositius al dia amb AI-DVE i 0,8 amb AI-DVE més mostreig reduït d'LCR<sup>71</sup>.

#### - **Lloc de col·locació**

Els llocs on més habitualment es fa la col·locació del DVE és al box d'UCI o a quiròfan. Hi ha estudis on s'ha avaluat la incidència d'infecció entre els dos àmbits i no s'han trobat diferències significatives respecte de la taxa d'infecció<sup>72</sup>.

### **1.3.4. Incidència**

Al no existir definició consensuada per al diagnòstic de ventriculitis, la incidència és incerta i només es pot tenir una estimació segons la literatura descrita. A grans trets, la incidència de la ventriculitis relacionada amb DVE segons la literatura varia de l'1 al 45% amb una mortalitat entre 15 i 55%<sup>36-39</sup>.

A una metaanàlisi on es van incloure 35 estudis, es van observar 752 infeccions de 66.706 dies d'observació de DVE. Va demostrar que la incidència de ventriculitis de la literatura publicada

és d'11,4 casos per 1.000 dies de catèter per a pacients amb DVE. Tanmateix, això oscil·lava entre 8,8 i 17 casos per 1.000 dies de catèter segons les definicions utilitzades<sup>36</sup>. Es va observar una incidència de 9,8 per cada 1.000 dies de catèter en un estudi de cohorts prospectiu realitzat al Regne Unit. Aquest estudi va utilitzar un mètode liberal i pragmàtic per a la definició de ventriculitis que requeria un cultiu d'LCR positiu o sospita clínica en presència d'una varietat d'alteracions bioquímiques d'LCR i sèrum<sup>44</sup>. Citerio et. Al van utilitzar una definició més restrictiva (que requereix un cultiu positiu d'LCR en presència de febre i alteracions de l'LCR) i van descriure una taxa de neuroinfecció de 7,3 per cada 1.000 dies de dispositiu (aquest estudi va incloure tant DVE com catèters lumbar) <sup>42</sup>.

Bischoff et al., amb més de 200.000 dies de DVE, van concloure una taxa de ventriculitis més baixa de 3,96 casos per 1000 dies de catèter utilitzant la definició del *Center for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN)* de ventriculitis<sup>39,73</sup>.

### 1.3.5. Etiologia

Els microorganismes aïllats amb més freqüència són els cocs Gram-positius (25 - 56% dels casos) dels quals un 50% són resistents a meticil·lina<sup>74</sup>. La resta són bacils Gram-negatius (20 - 25% dels casos), generalment nosocomials i multiresistents, aïllats en pacients ingressats a UCI i, en menys proporció, s'aïllen fongs. Les ventriculitis de causa fúngica es situen al voltant del 6-17% dels casos, normalment per *Candida* spp. I, sobretot, esdevenen en pacients amb tractament antimicrobià prolongat, pacients en tractament amb corticoides, que reben nutrició parenteral o immunocompromesos (malalties autoimmunes o immunodeficiències)<sup>75</sup>.

Encara que els bacteris Gram-positius segueixen sent l'etiologia més freqüent de les ventriculitis relacionades amb DVE, els bacils Gram-negatius estan augmentant progressivament la seva incidència i rellevància<sup>75</sup>. Segons el tipus de lesió als TCE (amb fístula LCR o no) i el procediment neuroquirúrgic, és probable que el patògen infecció sigui un microorganisme colonitzador del pacient com els de la flora bacteriana de la pell, la flora de la nasofaringe o del CAE<sup>76</sup>. No obstant això, la possibilitat d'infecció nosocomial està present. Una altra causa per a l'augment de prevalença de microorganismes Gram-negatius a les ventriculitis per DVE és la conseqüència de l'ús rutinari dels protectors gàstrics, que condueix a la colonització bacteriana de l'estómac amb microorganismes anaerobis i Gram-negatius i podria explicar per què un gran percentatge (33%) d'aquestes infeccions són causades per microorganismes entèrics<sup>76</sup>.

Es resumeixen els principals agents patògens relacionats amb la ventriculitis a la taula 7.

Taula 7. Etiologia més freqüent de la ventriculitis relacionada amb DVE.

Microorganisme	Percentatge
<u>Cocs Gram-positius</u>	25 - 56
<i>Staphylococcus</i> spp. coagulasa negatiu	8 - 33
<i>Staphylococcus aureus</i>	11-17
<u>Bacils Gram-negatius</u>	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 - 25
<i>Enterobacter</i> spp.	8 - 11
<i>Serratia marcescens</i>	8

Adaptat de Jiménez-Mejías ME y García-Cabrera E. "Infecciones relacionadas con los sistemas de drenaje de líquido cefalorraquídeo".<sup>50</sup>

### 1.3.6. Diagnòstic

El diagnòstic precoç de la ventriculitis associada a DVE per iniciar a temps un tractament antibiòtic apropiat, prendre decisions sobre la retirada o canvi del DVE i reduir la morbimortalitat és fonamental. No obstant, realitzar un diagnòstic apropiat de ventriculitis en el pacient crític sol ser difícil degut a què moltes vegades la clínica neurològica queda solapada amb la clínica de la patologia que ha motivat la col·locació del DVE o ús de medicació sedant<sup>77</sup>.

#### Simptomatologia

Les manifestacions clíniques derivades de la ventriculitis associada a DVE descrites a la literatura són la febre, cefalea, disminució del nivell de consciència i simptomatologia meníngia principalment<sup>49</sup>. El conjunt és una clínica poc específica en els malalts neurocrítics i en la majoria de casos impossible d'avaluar.

La **febre (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )** és un dels principals signes d'infecció, però fins a un 87% dels pacients neurocrítics la poden presentar com a conseqüència de la pròpia agressió cerebral com l'HSA, ictus isquèmic o TCE greu entre altres<sup>78</sup>. Dorresteijn et al. a una metaanàlisi on recullen estudis des de 1984 fins a 2018, van concloure que la febre estava present en el 72% dels pacients amb ventriculitis associada a DVE, tot i que el 29% dels pacients sense infecció també presentaven febre<sup>79</sup>.

Al mateix estudi, la **cefalea** gairebé no s'informa a la literatura, però estava present en poc més de la meitat dels pacients que patien una infecció associada a DVE (62%) sense haver-se registrat aquest paràmetre als pacients control<sup>79</sup>. Respecte als **símptomes d'irritació meníngia**, com



rigidesa de nuca, està present a un 27% dels pacients amb ventriculitis però també a un 20% dels pacients sense desenvolupar ventriculitis en cap moment, sense haver diferències significatives<sup>79</sup>.

La **disminució del nivell de consciència** es va observar en un 38% dels pacients amb ventriculitis associada a DVE enfront de 41% pacients sense ventriculitis<sup>80,81</sup>. Es va observar rigidesa de nuca en el 27% dels pacients amb ventriculitis associada al catèter<sup>61</sup>.

Per tant, cap símptoma de les manifestacions clíniques descrites a la literatura poden discriminar entre pacients amb o sense ventriculitis.

### **Anàlisi bioquímica i microbiològica**

S'accepta com bioquímica no suggestiva d'infecció quan a l'LCR hi ha <5 cèl·lules nucleades/mm<sup>3</sup>, proteïnorràquia entre 15 - 50mg/dl i nivells de glucosa entre 50 - 70mg/dl (60 - 80% del valor de la glucosa sèrica)<sup>82</sup>. Tot i que l'anàlisi citològica d'LCR pot ser útil, a vegades resulta interferida per la presència de sang intraventricular, que provoca una invasió de leucòcits activats per fagocitar la sang intraventricular conduint a l'anomenada inflamació estèril<sup>83</sup>. La inflamació estèril es caracteritza per la pleocitosi de l'LCR (augment de cèl·lules PMF), concentració elevada de proteïnes o concentració baixa de glucosa. Aquestes característiques són idèntiques a les observades a la ventriculitis<sup>84</sup>. La tinció de Gram i els cultius són negatius en estats d'inflamació però també poden ser negatius en ventriculitis degut a l'ús d'antibioticoteràpia o d'IA-DVE<sup>85</sup>.

Els mètodes actuals d'adaptació dels paràmetres bioquímics convencionals en el diagnòstic de ventriculitis amb contaminació ventricular es basen en la suposició que la sang es distribueix homogèniament a l'LCR i que la mostra d'LCR proporciona una representació justa dels volums de sang intraventricular i del recompte de cèl·lules nucleades. En efecte, les proves d'imatge com la tomografia computeritzada mostren sovint sedimentació de sang intraventricular per gravetat, cosa que suggereix que és improbable una distribució homogènia. Els leucòcits i els eritròcits tenen diferents densitats, cosa que fa que se separin durant la sedimentació per gravetat<sup>86</sup>. Atès que les densitats de l'LCR i el plasma sanguini són similars, la sedimentació per gravetat intraventricular hauria, en teoria, d'imitar la sedimentació per gravetat de la sang total, amb leucòcits col·locats damunt dels eritròcits en analogia amb una capa leucocitària<sup>86</sup>. Un estudi observacional prospectiu que va aleatoritzar als pacients segons reposicionament (canvi postural) o no suggereix que la suposició de l'homogeneïtzació de l'LCR contaminat és errònia ja que els recomptes de cèl·lules de l'LCR van variar molt en mostres extretes en sèrie<sup>87</sup>. Es va

observar que aquest canvi era en les dues direccions i és més gran en recomptes més alts, cosa que pot afectar al diagnòstic de ventriculitis amb contaminació ventricular. En conseqüència, l'anàlisi dels paràmetres actuals d'LCR pot no ser adequada per distingir entre la inflamació asèptica natural i infecció de l'LCR en pacients amb malalties neurocrítiques. Aquestes troballes afegixen encara més complexitat a la identificació i definició de ventriculitis relacionada amb DVE i contaminació ventricular i és una altra raó que pot explicar per què no s'ha trobat que cap paràmetre d'LCR analitzat de forma rutinària, individualment o en conjunt, predigui o identifiqui de manera fiable les ventriculitis.

Així doncs, la ventriculitis és una infecció que té les mateixes característiques a l'LCR que la inflamació, però té conseqüències significativament diferents com seqüeles neurològiques i augment de la mortalitat. El major ús d'antibiòtics d'ampli espectre entre els pacients que no tenen ventriculitis confirmada i que probablement estan sobrediagnosticats, estan associats a un dany substancial, especialment a l'UCI, com la selecció d'organismes multiresistents, infeccions com la colitis per *Clostridium difficile*, alteració del microbioma i risc de reaccions al·lèrgiques entre d'altres<sup>67</sup>.

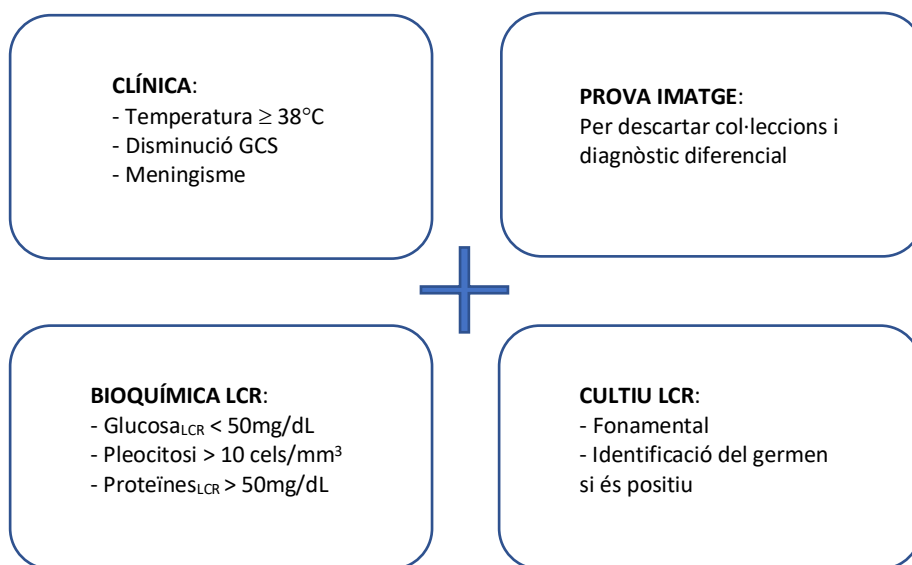


Figura 9. Criteris i exploracions complementàries per al diagnòstic de ventriculitis. GCS: *Glasgow Coma Scale*, LCR: líquid cefalorraquidi.

### 1.3.6.1. Tècniques detecció microbiològica

#### Tinció de Gram

La tinció de Gram de l'LCR és positiva només en el 30% dels casos; tanmateix en aquests casos, proporciona una informació diagnòstica immediata que, combinada amb l'estat clínic del

pacient, permet orientar el tractament antibiòtic<sup>44</sup>. A l'igual del cultiu microbiològic, no diferencia entre colonització o infecció.

### **Cultiu microbiològic d'LCR**

El cultiu microbiològic és l'exploració complementària *Gold Standard* per al diagnòstic de ventriculitis. Presenta l'inconvenient de què el resultat pot demorar-se fins 48-72 hores<sup>88</sup> i poden aparèixer problemes de tipus fals negatiu (freqüent ús d'antibiòtics) o fals positiu (contaminació de la mostra en el moment de l'extracció). De la mateixa manera, un resultat positiu tampoc permetria diferenciar entre colonització i infecció pel DVE.

Segons la literatura, els cultius d'LCR són positius en un 62% dels casos<sup>50</sup>. Part dels cultius negatius es deuen a un mal processament de les mostres i/o no mantenir els cultius anaerobis el temps referit; o estar rebent antibioticoteràpia prèviament a l'extracció de la mostra de cultiu.

El processament de mostres d'LCR per a diagnòstic d'infecció de derivacions ha d'incloure sempre mitjans de cultiu i una atmosfera adequada per al creixement de bacteris anaerobis. La incubació dels cultius s'ha de mantenir durant 7-14 dies ja que el 50% dels aïllaments de *P. acnes* s'obtenen als 7-10 dies d'incubació; per tant, és important conèixer el diagnòstic clínic de sospita i l'origen de la mostra<sup>88</sup>.

L'altra causa de cultiu negatiu és el tractament antimicrobià previ, les positivitats poden disminuir del 97 al 53% amb antibioticoteràpia endovenosa prèvia o pels catèters impregnats amb antibiòtic<sup>89</sup>.

### **Cultiu de la punta del catèter del DVE**

Als 5-10% dels casos només s'obté l'aïllament al cultiu del catèter un cop retirat<sup>75</sup>. No obstant això, encara que nombrosos autors recomanen el cultiu dels extrems del catèter, no existeixen estàndards de processament per a aquest tipus de mostres i tampoc s'ha definit el valor llindar a partir del qual un catèter es considera colonitzat. Diferents autors recomanen diferents tipus de processament segons la seva pròpia experiència; el mètode més estès és el cultiu del material obtingut per irrigació intraluminal, o després de la sonicació dels dos extrems del catèter. Aquesta última tècnica sembla millorar el resultat, al desprendre's partícules del biofilm amb bacteris que, altrament, no es cultivarien. El cultiu a un medi líquid presenta més rendiment, no obstant això, facilita el creixement d'un baix nombre de bacteris que poden colonitzar el shunt al moment de la retirada, per la qual cosa resulta difícil la valoració dels resultats<sup>50</sup>.

## Tècniques genòmiques

S'ha avaluat la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) per detectar la presència de material genètic bacterià a mostres d'LCR de pacients amb DVE i derivacions internes i sospita clínica d'infecció. Hi ha dos estudis sobre la fiabilitat de l'anàlisi de l'ARNr 16S per PCR en el diagnòstic de ventriculitis associada a DVE<sup>90,91</sup>. El primer estudi va analitzar 62 mostres d'LCR de 41 pacients que van ingressar a l'UCI amb sospita de ventriculitis relacionada amb DVE. L'ARN bacterià es va identificar a 17 de 21 (81%) cultius d'LCR positius, en 1 pacient la PCR va ser positiva però el cultiu va ser negatiu<sup>90</sup>. La PCR va mostrar a aquest estudi una sensibilitat (S) del 80%, especificitat (E) del 98%, i un valor predictiu positiu (VPP) del 94%. El segon estudi va incloure 18 nens amb 57 episodis de sospita de ventriculitis associada a DVE i va mostrar presència de bacteris en 38 casos per PCR o cultiu. Per PCR es va detectar ARN bacterià en 37 dels 38 cultius positius<sup>91</sup>.

### 1.3.6.2. Altres paràmetres diagnòstics

Mentre que el *Gold Standard* segueix sent la identificació de bacteris patògens en tinció de Gram i cultius bacterians, confiar únicament en el diagnòstic microbiològic donarà lloc a infradiagnòstic de ventriculitis, sobretot per l'ús d'antibioticoteràpia prèvia; i retard en l'inici del tractament amb possibles conseqüències negatives per als pacients. En aquest sentit, s'ha proposat la determinació d'uns paràmetres analítics a l'LCR per tal d'accelerar el procés diagnòstic i que sigui més precís:

#### ***Cell Index***

El primer estudi portat a terme sobre el *Cell Index* i la relació amb la ventriculitis, va ser al 2004 per Pfausler et al. en pacients amb hemorràgia intraventricular i DVE, degut al difícil diagnòstic, la falta de definició consensuada i a la morbimortalitat associada que comporta la ventriculitis relacionada amb DVE<sup>92</sup>. Aquest està basat en la relació entre la ràtio de leucòcits i eritròcits a l'LCR dividit per la ràtio de leucòcits i eritròcits a la sang perifèrica (SP), i es calcula amb la següent fórmula:

$$\text{Cell Index} = \frac{\text{Leucòcits / Eritròcits (LCR)}}{\text{Leucòcits / Eritròcits (SP)}}$$

Donat que en els pacients neurocrítics amb hemorràgia intracranial, sobretot aquells que presenten hemorràgia intraventricular, l'LCR està contaminat amb la sang de l'hemorràgia, es podria extrapolar que els eritròcits i els leucòcits estaran presents a l'LCR en una proporció

similar a la de la sang perifèrica i que aquesta proporció hauria d'aproximar-se a 1 en absència d'infecció. En aquest sentit, la ventriculitis que és una infecció localitzada a l'SNC, qualsevol canvi en el recompte de leucòcits a l'LCR podria ser detectat mitjançant l'alteració d'aquesta relació.

Aquest estudi mostra bons resultats amb una correcta correlació entre l'augment del *Cell Index* i la incidència de ventriculitis, però presenta l'inconvenient de comptar amb una mostra molt reduïda i no ha pogut precisar un valor absolut d'aquest paràmetre que permeti el diagnòstic. L'estudi compta amb 13 pacients portadors de DVE per hidrocefàlia degut a hemorràgia intraventricular (dels quals 7 van desenvolupar ventriculitis amb cultiu confirmat i 6 van ser controls sense sospita de ventriculitis) i es van estudiar de forma prospectiva (figura 10). S'extreia a diari una mostra d'LCR a través del DVE i van observar que en aquells que van desenvolupar ventriculitis, 3 dies abans d'obtenir cultiu d'LCR positiu (dia 0) el valor de *Cell Index* començava a augmentar comparat amb el grup control que no va desenvolupar ventriculitis<sup>92</sup>. A més, van observar també un ràpid descens del valor del *Cell Index* amb l'inici d'antibioticoteràpia empírica en tots els casos de ventriculitis.

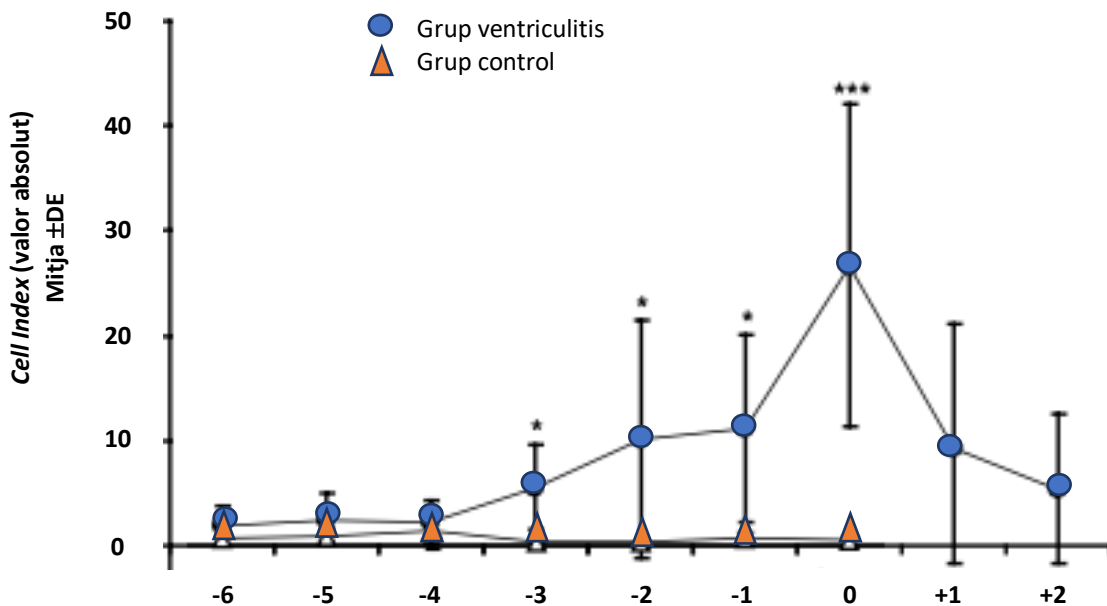


Figura 10. Adaptat de Pfausler et al. "Cell index – A new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)- related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage"<sup>92</sup>. Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana ± desviació estàndard. Es representa l'evolució de la xifra de *Cell Index* per comparar entre ambdós grups. S'observa que al grup control el *Cell Index* es manté al voltant de 0 amb l'evolució del temps, mentre que al grup ventriculitis ja es va elevant la xifra dies abans de que la ventriculitis es manifestés clínicament. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ . DE: desviació estàndard.

Des d'aleshores, varis autors han estudiat aquest índex per corroborar els possibles avantatges que comportaria en predir la ventriculitis relacionada amb DVE respecte als cultius

microbiològics convencionals, sobretot pels beneficis que aporta amb la seva disponibilitat, rapidesa i baix cost.

Autors com Lunardi et al.<sup>93</sup> van concloure, en un estudi en el qual es van incloure 34 pacients (20 dels quals amb ventriculitis relacionada amb DVE confirmada), que un *Cell Index* amb un punt de tall de 2,8 es correlaciona amb diagnòstic d'infecció, sobretot en pacients amb HSA, però que no serviria com a paràmetre de monitorització de tractament. Tot i que sí que van detectar un augment precoç del *Cell Index* 4,43 vegades més alt del seu valor basal en els pacients que es sospitava ventriculitis fins que es confirmava amb el cultiu microbiològic<sup>93</sup>.

Montes et al. a un estudi retrospectiu de 37 casos de ventriculitis relacionada amb DVE, on s'estudien diferents paràmetres per al diagnòstic de ventriculitis, van tenir bons resultats amb una mitjana de *Cell Index* per a pacients amb ventriculitis de 4,299 ±17,779 respecte al grup control amb mitjana de 0,007 ±0,043<sup>94</sup>, però tampoc van establir cap punt de tall.

A un estudi recent portat a terme per Liew et al.<sup>95</sup> també conclou que un *Cell Index* de 10,4 va proporcionar una S i E del 80,5% i del 70,5%, respectivament, per al diagnòstic precoç de ventriculitis. El valor de *Cell Index* va ser més alt (dins dels 3 dies anteriors al diagnòstic de ventriculitis o en qualsevol moment per al grup control) en el grup ventriculitis amb resultat significatiu entre els dos grups (16; [10,8-48,5] vs. 3,3; [1,0-12,8], respectivament)<sup>95</sup>. Però com en el primer estudi, compta amb una mostra de pacients amb ventriculitis molt reduïda, de 7 casos i 88 controls<sup>95</sup>.

A la taula 6 es resumeixen els diferents estudis publicats fins al dia d'avui en relació amb el *Cell Index*:

Taula 6. Estudis sobre el *Cell Index* fins a dia d'avui.

<b>Autor, any</b>	<b>Tipus estudi</b>	<b>Període</b>	<b>Definició ventriculitis</b>	<b>Població</b>	<b><i>Cell Index</i></b>
<i>Pfausler et al.</i> <sup>92</sup>	Prospectiu	1 any	Pleocitosi Hipoglucorràquia Cultiu LCR positiu	13 (7 casos / 6 controls)	>1**
<i>Lunardi et al.</i> <sup>93</sup>	Prospectiu de cohorts	Gener 2015 a desembre 2016	CDC/NHSN <sup>39</sup>	34 pacients amb TCE (14 controls / 20 casos)	Global: 2,9* (S 95% E 92,9%) Segons patologia: -TCE + HSA 2,7** -TCE + HSD 4,65*
<i>Grille et al.</i> <sup>96</sup>	Prospectiu	Gener 2015 a	CDC/NHSN <sup>39</sup>	36	22,9**

		desembre 2016		(14 casos / 22 controls)	
<i>Montes et al.</i> <sup>94</sup>	Retrospectiu Casos i controls	2013-2016	CDC/NHSN <sup>39</sup>	111 (37 casos / 74 controls)	x 4,3*
<i>Liew et al.</i> <sup>95</sup>	Retrospectiu Casos i controls	2016-2017	CDC/NHSN <sup>39</sup>	95 (7 casos / 88 controls)	10,4*
<i>Wienang et al.</i> <sup>81</sup>	Retrospectiu observacion al Multicèntric	2008-2015	CDC/NHSN <sup>39</sup>	39 casos	x2,5 respecte al valor de CI de col·locació del DVE

CDC/NHSN: *Center for Disease Control/National Healthcare Safety Network*, E: especificitat, HSD: hematoma subdural. HSA: hemorràgia subaracnoidal, LCR: líquid cefalorraquidi, S: sensibilitat, TCE: traumatisme cranioencefàlic. \*p<0,05, \*\*p<0,001.

## Lactat

El lactat de l'LCR (lactat<sub>LCR</sub>) és generat per la glucòlisi anaeròbia degut a la hipòxia tissular provocada per teixit cerebral isquèmic, crisis comicials o bacteris<sup>96,97</sup>. En el cas de les infeccions bacterianes, la meningitis s'associa inicialment amb edema cerebral, provocant una reducció del flux sanguini cerebral global i afectació inflamatòria de la vasculatura amb pèrdua de mecanismes autoreguladors, vasoespasme i trombosi. Això condueix a la isquèmia cerebral i, en conseqüència, a la glucòlisi per mitjà del metabolisme anaeròbic. A més, les citocines alliberades durant la meningitis poden reduir la captació tissular d'oxigen que també contribueix en el metabolisme anaeròbic, augmentant així la producció de lactat<sub>LCR</sub><sup>97</sup>.

Es pot mesurar en qüestió de minuts, cosa que ho convertiria en una ajuda potencialment eficient en el diagnòstic precoç de la ventriculitis bacteriana. Presenta l'avantatge respecte a la glucosa de l'LCR, en que el valor del lactat<sub>LCR</sub> no es veu afectat pels valors de concentració plasmàtica degut a que penetra a un ritme molt baix per la barrera hematoencefàlica (BHE) i, per tant, la mesura del lactat<sub>LCR</sub> és un bon reflex del metabolisme i lesions cerebrals<sup>98</sup>. També se sap que el lactat és un dels paràmetres que no varia significativament el seu nivell entre obtenció per punció lumbar o per DVE, al contrari com passa amb la glucosa que sí que és significativament més baixa a nivell espinal que ventricular<sup>99</sup>.

Respecte a la interacció amb fàrmacs, s'ha demostrat que les teràpies de supressió metabòlica (benzodiazepines i opiacis) disminueixen les concentracions de lactat<sub>LCR</sub> en la població de neurocrítics i s'han associat elevacions específiques a les concentracions de lactat<sub>LCR</sub> (3,2 ±0,9 mmol/L) amb la suspensió de la sedació<sup>100</sup>.

S'ha trobat també que la sensibilitat del lactat<sub>LCR</sub> per indicar una infecció bacteriana disminueix dràsticament, fins a un 49%, quan els pacients són tractats amb antibiòtics abans de la presa de mostra d'LCR<sup>101</sup>.

- Utilitat per diferenciar meningitis bacteriana vs vírica

S'ha demostrat que el lactat d'LCR obtingut mitjançant punció lumbar és útil en la diferenciació entre meningitis bacteriana i viral, amb una sensibilitat que oscil·la entre el 80 i el 100% i una especificitat que oscil·la entre el 78 i el 99% utilitzant valors llindar de lactat<sub>LCR</sub> entre 3,4 - 4,0 mmol/L<sup>97,102</sup>.

- Utilitat per diferenciar infecció d'inflamació

Hi ha estudis que conclouen que una concentració elevada de lactat<sub>LCR</sub> de més de 3,5 a 4,2mmol/L ocorre amb més freqüència a la meningitis bacteriana que a l'asèptica. Dues metaanàlisis grans han conclòs que la concentració elevada de lactat<sub>LCR</sub> és més sensible i específica que el recompte de leucòcits, la glucosa o les proteïnes a l'LCR per diferenciar la meningitis bacteriana de la meningitis inflamatòria (S del 93% i 97% i E del 96% i 94%, respectivament)<sup>101,102</sup>.

Tanmateix, els estudis en aquestes metaanàlisis en la seva majoria equipararen la meningitis inflamatòria/asèptica amb la meningitis viral i es van incloure pocs pacients postquirúrgics o posttraumàtics.

- Utilitat als neurocrítics postquirúrgics

A un estudi clínic prospectiu per avaluar la precisió diagnòstica del lactat a l'LCR com a marcador de meningitis bacteriana postneuroquirúrgica, l'augment de lactat<sub>LCR</sub> ( $\geq 4$ mmol/L) va demostrar un millor VPP que la hipoglucooràquia o pleocitosi en LCR i va tenir una S del 97% i E del 78%, amb un valor predictiu negatiu (VPN) del 97%<sup>103</sup>.

- Utilitat a la ventriculitis en derivacions permanents

Una revisió retrospectiva de casos de ventriculitis bacteriana relacionada amb shunts/derivacions permanents va mostrar que si s'hagués utilitzat un valor de tall de 4mmol/L per al lactat<sub>LCR</sub>, s'haurien passat per alt quasi la meitat de las infeccions<sup>104</sup>. En pacients que ja tenen una derivació d'LCR permanent per al tractament de la hidrocefàlia, les concentracions



de lactat<sub>LCR</sub> van ser normals en el 20% dels pacients als que se'ls va diagnosticar una infecció de la derivació<sup>105</sup>.

- Utilitat a la ventriculitis relacionada amb DVE

Degut a que es sap que l'HSA i la lesió cerebral causen hiperglucòlisi, és probable que el lactat de l'LCR pugui estar elevat en aquests pacients.

Tanmateix, el diagnòstic es complica al tractar-se d'infeccions nosocomials on probablement el pacient ja rep tractament antibiòtic i disminueix la sensibilitat del recompte cel·lular, tinció de Gram i cultiu de bacteris.

Hi ha poques dades en pacients amb DVE, majoritàriament de petites sèries de casos, amb nivells de lactat<sub>LCR</sub> suggerits molt variables i perfils de sensibilitat i especificitat mediocres.

A un estudi de cohorts prospectiu que va incloure 36 pacients (14 casos de ventriculitis amb DVE amb cultiu confirmat i 22 controls) van objectivar que la mitjana de lactat<sub>LCR</sub> als pacients amb ventriculitis era significativament més alt, de 9,9 mmol/L [4,7-12] vs 2,95 mmol/L [2,4-3,6] al grup control ( $p < 0,001$ ). La corba *Receiver Operating Characteristic* (ROC) per un punt de tall de 4,15 mmol/L ha mostrat a aquest estudi una S i E de 86%<sup>96</sup>.

En un altre estudi prospectiu de 16 pacients amb hemorràgia intraventricular portadors de DVE (3 casos i 13 controls), els valors de lactat<sub>LCR</sub> eren  $> 4$  mmol/L en els 3 pacients amb infecció. En 11 de 13 pacients sense infecció va ser  $< 4$  mmol/L, i en els 2 pacients controls restants que els nivells van ser entre 4 i 6 mmol/L; un d'aquests tenia una HSA Fisher IV i l'altre insuficiència renal. En aquesta població, agafant un punt de tall de 4 mmol/L, el VPP per a la infecció va ser del 60% i el VPN va ser del 100%, però no es pot validar com a mètode diagnòstic donada la reduïda mostra de l'estudi<sup>97</sup>.

En canvi Hill et al.<sup>105</sup>, al seu estudi, van analitzar el valor del lactat en 22 pacients amb ventriculitis i DVE agafant diferents punts de tall (3, 4, 5 i 6 mmol/L). L'únic valor de lactat<sub>LCR</sub> que va tenir una E i S per sobre de 70% va ser el de 4 mmol/L amb un VPP 13% i VPN 98%, no essent el paràmetre, per si sol, vàlid per al diagnòstic de ventriculitis<sup>105</sup>.

### **Ràtio glucosa LCR/SP**

Hi ha varis estudis on s'analitza la ràtio de glucosa LCR/SP en context de meningitis bacteriana en pacients no portadors de DVE, s'estableix que una ràtio  $> 0,6$  és normal i hi ha un punt de tall

establert  $\leq 0,4$  que seria indicatiu de meningitis bacteriana<sup>106</sup>. No obstant, els estudis són escassos amb un nombre de pacients baix, per la qual cosa no estan validats a les guies actuals.

Alguns treballs han estudiat aquesta ràtio a la ventriculitis associada a DVE amb bons resultats<sup>52,94</sup>. A un estudi prospectiu amb 6 pacients amb ventriculitis, van observar que la mitjana de glucosa a LCR va ser de 8mg/dL [1-19,5] als pacients amb ventriculitis, enfront de 76mg/dL [61-88] en pacients no infectats; i que la relació mitjana LCR/glucosa sèrica va ser de 0,083 [0,008-0,11] als pacients amb ventriculitis enfront d'una mitjana de 0,627 [0,466-0,708] al grup control. No hi va haver cap diferència en el punt de tall clàssic establert per al diagnòstic de meningitis bacteriana (ràtio glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$ ), i el millor punt de tall per a la seva mostra va ser de 0,21 (S i E 100%,  $p < 0,05$ )<sup>52</sup>.

L'estudi de Montes et al., que també va comparar pacients amb ventriculitis relacionada amb DVE amb hemorràgia intraventricular respecte pacients amb DVE i hemorràgia intraventricular sense ventriculitis, va objectivar una mitjana de ràtio glucosa LCR/SP per als casos de  $0,4 \pm 0,227$  vs  $0,6 \pm 0,172$  als controls<sup>94</sup>.

### **Interleucines**

L'evidència del paper d'algunes citocines en el diagnòstic de ventriculitis és limitada. S'han estudiat una varietat de citocines a l'LCR de pacients amb ventriculitis, com la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8), la interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ), i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) a l'LCR<sup>80,107,108</sup>, no obstant la literatura i els estudis són escassos.

La més estudiada és l'IL-6 tot i que els resultats dels estudis són variables<sup>109</sup>. Un estudi que va incloure 75 pacients dels quals 20 van desenvolupar ventriculitis associada a DVE, tenien valors mitjans significativament més alts d'IL-6 el dia abans del diagnòstic de la infecció respecte al grup control, amb un VPP del 89% per a valors  $\geq 2.700\text{pg/mL}$ <sup>110</sup>. Un altre estudi que va incloure 112 pacients, dels quals 32 van desenvolupar ventriculitis relacionada amb DVE, conclou que les concentracions d'IL-6 i IL-8 a LCR sovint són elevades en pacients amb hemorràgies intracranials o meningitis asèptica i només es van trobar diferències significatives a punts de tall molt alts, amb una E del 95% però una sensibilitat molt baixa<sup>111</sup>. Tot i això, està descrit que els nivells d'IL-6 són predictors de vasoespasme<sup>112</sup>, una condició que pot afectar a part de la població amb ventriculitis i DVE i que, per tant, pot esbiaixar els resultats.

Respecte al TNF $\alpha$ , un estudi va determinar que valors >150pg/mL presenten una S del 74% i E del 95% per discriminar entre ventriculitis i meningitis asèptica. També, una concentració d'IL-1 $\beta$  a l'LCR >90pg/mL va presentar una S del 90% i una E del 95%<sup>111</sup>.

Aquests paràmetres presenten la limitació del cost i de la disponibilitat als laboratoris per mesurar les concentracions de citocines a l'LCR.

### ***High-Mobility Group Box 1 (HMGB1)***

HMGB1 és secretada per cèl·lules immunitàries (com els macròfags, els monòcits i les cèl·lules dendrítiques) com a mediador de citocines de la inflamació. Es sap que els anticossos que neutralitzen HMGB1 confereixen protecció contra els danys i lesions dels teixits durant l'artritis, colitis, isquèmia, sèpsia i altres estats proinflamatoris. També s'han demostrat nivells augmentats d'HMGB1 a LCR en TCE, epilèpsia, ictus, HSA i meningitis adquirida a la comunitat en nens<sup>113</sup>.

A un estudi on van participar 29 pacients dels quals 23 van ser diagnosticats de ventriculitis (37,9% dels pacients), es va observar que aquests últims pacients tenien nivells d'HMGB1 a l'LCR significativament més alts en comparació amb els pacients sense ventriculitis (43,39ng/mL  $\pm$ 83,51 vs 6,46ng/mL  $\pm$ 10,94). Es va trobar un punt de tall per aquesta molècula a l'LCR de 9,04ng/mL (S 73% E 94%)<sup>114</sup>.

No obstant, sols hi ha un estudi que relacioni aquesta molècula amb la ventriculitis i la seva determinació és molt específica, pel que la disponibilitat que tindria als laboratoris convencionals es escassa.

### ***Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)***

TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*) és una glicoproteïna transmembrana de la superfamília de les immunoglobulines, que s'expressa a la superfície de neutròfils, macròfags i monòcits madurs quan s'infiltra en teixits infectats. En presència de lipopolisacàrids i altres productes microbians, TREM-1 amplifica la síntesi de citocines proinflamatòries com el TNF $\alpha$ . La seva forma soluble (sTREM-1), mesurada en plasma o altres fluids corporals, ha mostrat una bona precisió en el diagnòstic d'infeccions bacterianes. S'ha demostrat un nivell sèric elevat de sTREM-1 en pacients amb sèpsia. Gordon et al. van trobar que l'sTREM-1 és útil per al diagnòstic de ventriculitis, ja que s'eleva a l'LCR durant aquesta i, per això, determinar aquest marcador

podria confirmar el diagnòstic d'infecció en casos dubtosos per discriminar entre colonització i infecció<sup>52</sup>. La seva disponibilitat no està estesa a la majoria de laboratoris.

### **(1→3)-β-D-glucà i galactomanà**

En el cas de la ventriculitis amb sospita de causa fúngica, es pot considerar la titulació de (1→3)-β-D-glucà i galactomanà a l'LCR. Tot i que s'han informat diferències entre el sèrum (1→3)-β-D-glucà i el galactomanà en el diagnòstic d'aspergil·losi pulmonar invasiva, hi ha molt poca evidència sobre aquests biomarcadors als pacients amb ventriculitis. El galactomanà a l'LCR s'ha avaluat en diversos estudis de pacients amb infeccions de l'SNC causades per *Aspergillus* spp. i pot ser útil per establir el diagnòstic abans que el cultiu sigui positiu, però els pacients inclosos en els estudis no eren portadors de DVE<sup>115,116</sup>.

Un estudi ha demostrat la utilitat del (1→3)-β-D-glucà a l'LCR per diagnosticar o excloure la infecció per fongs del SNC<sup>117</sup>. Aquests marcadors han estat estudiats en pacients amb meningitis fúngiques però no en ventriculitis per DVE.

### **1.3.7. Morbimortalitat**

La ventriculitis s'associa amb altes taxes de mortalitat i morbiditat<sup>47,68</sup>. Un estudi recent de sèries de casos va demostrar una taxa de mortalitat del 30% entre els pacients amb ventriculitis, tot i que aquesta cohort també incloïa pacients sense DVE<sup>118</sup>. És important reconèixer que la ventriculitis es produeix en pacients que tenen un risc elevat de mortalitat a causa de la seva condició neurocrítica subjacent; per tant, la mortalitat en aquests pacients és atribuïble a moltes raons, entre elles la ventriculitis.

La ventriculitis relacionada amb DVE s'associa a una estada hospitalària significativament més llarga i un augment de cost de l'assistència sanitària<sup>119</sup>. El risc de deteriorament neurològic entre supervivents es multiplica per cinc<sup>119</sup>. Luque-Paz et al. van observar un deteriorament neurològic persistent i a llarg termini en el 62% dels pacients. Els dèficits inclouen trastorns cognitius, convulsions, alteracions de la marxa, fatiga i pèrdua de memòria<sup>118</sup>. Els costos socials globals (inclosos assistència sanitària i requisits d'atenció addicional per a la vida diària) d'aquesta discapacitat no s'han calculat formalment, però és probable que sigui important.



## 2. HIPÒTESI

---

### 2.1. JUSTIFICACIÓ

Degut a la dificultat amb els mètodes convencionals per realitzar el diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE i a partir de la bibliografia actual, s'ha dissenyat aquest estudi per tal de fer un diagnòstic més precoç de ventriculitis respecte als cultius microbiològics i d'instaurar el tractament de manera més ràpida per reduir la morbimortalitat tan alta que presenten aquests pacients.

El *Cell Index* i el lactat a LCR son dos paràmetres d'ús recent que pretenen ajudar en el diagnòstic i maneig de la ventriculitis associada a DVE, però l'evidència científica de la seva utilitat encara és escassa i no s'han instaurat a la pràctica clínica habitual

### 2.2. HIPÒTESI

La hipòtesi d'aquesta tesi doctoral és que el *Cell Index* i el valor del lactat<sub>LCR</sub> podrien ser un marcador de diagnòstic precoç d'infecció associada a DVE.



## 3.OBJECTIUS

---

### 3.1. PRINCIPAL

Determinar validesa diagnòstica del *Cell Index* i del lactat<sub>LCR</sub> per al diagnòstic de ventriculitis associada a DVE en els pacients amb contaminació ventricular.

### 3.2. SECUNDARIS

- Identificar factors de risc associats amb la ventriculitis.
- Comprovar la utilitat d'altres paràmetres bioquímics de l'LCR al diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE.
- Determinar la validesa del *Cell Index* en pacients sense contaminació ventricular.





## 4. METODOLOGIA

---

Per a confirmar aquesta hipòtesi s'ha dissenyat un estudi de cohorts retrospectiu que inclou una anàlisi de les mostres d'LCR i sang perifèrica obtingudes dels pacients ingressats a UCI i portadors de DVE. El període d'inclusió de pacients és des de gener 2007 fins a desembre 2018.

### 4.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Es tracta d'un estudi de cohorts, retrospectiu i observacional que es realitza al Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital del Mar.

Es calcula el valor del *Cell Index* i s'analitzen les diferències entre els diferents grups de pacients inclosos així com l'anàlisi dels valors de lactat a l'LCR en aquells que el presentin.

### 4.2. DESCRIPCIÓ DE L'HOSPITAL

L'Hospital del Mar actualment és un hospital universitari de tercer nivell que disposa de 430 llits. Es va fundar en 1914 com a Hospital Municipal d'Infecciosos, romanent així fins l'any 1939, quan la dictadura franquista el va reanomenar Hospital de la Nostra Senyora del Mar i, finalment, al final d'aquest període rep el nom definitiu i actual d'Hospital del Mar. Uns anys més tard, en 1977, va ser transformat en un hospital general. Cap a l'any 1970 es va inaugurar l'UCI, la primera fundada a l'Estat Espanyol, que va ser renovada completament a l'any 1992, ja que va ser el centre de referència durant la celebració dels Jocs Olímpics. A l'any 1973, es converteix en hospital universitari adscrit a la Universitat Autònoma de Barcelona. Actualment, l'Hospital del Mar està integrat dintre del complex hospitalari Parc de Salut Mar i destaca tant per la seva tasca assistencial com per l'activitat de recerca, amb l'Institut Mar d'Investigació Mèdica, i docent, adscrit a la Universitat Pompeu Fabra.

L'hospital disposa d'una UCI polivalent de 18 llits de crítics (ampliables a 20 en cas necessari) i 10 llits de semicrítics, adscrits a l'SMI, en la que s'atenen pacients adults amb qualsevol tipus de patologia aguda tant quirúrgica com no quirúrgica, excepte pacients coronaris.

### 4.3. PERÍODE DE L'ESTUDI

El seguiment es va fer des de gener de 2007 fins al desembre de 2018.

#### **4.4. INDIVIDUS**

La població de l'estudi ha estat els pacients neurocrítics que han ingressat a l'UCI de l'Hospital del Mar amb requeriment de DVE i dels quals s'ha obtingut almenys una mostra d'LCR i sang perifèrica.

Els pacients es divideixen segons si han presentat criteris analítics i clínics de ventriculitis relacionada amb DVE segons la CDC/NHSN<sup>39</sup>:

- a) Població control: s'inclouen els pacients que durant el seu ingrés no van presentar criteris clínics ni analítics de ventriculitis relacionada amb DVE i en els que es va extreure una mostra d'LCR i sang perifèrica per qualsevol altre motiu.
- b) Població amb ventriculitis: s'inclouen aquells pacients amb criteris compatibles amb ventriculitis descartant altres causes, amb cultiu positiu o no.

Tanmateix, aquests dos grups s'han dividit en funció de la presència o absència de contaminació ventricular per poder realitzar l'estudi del *Cell Index* en funció d'aquesta variable.

#### **4.5. CRITERIS D'INCLUSIÓ**

La població estudiada compleix els següents criteris:

- Edat igual o superior a 18 anys.
- Ingrés a UCI per patologia neurocrítica aguda.
- Necessitat de DVE.
- Anàlisi d'almenys una mostra d'LCR i sang perifèrica en el mateix dia.

#### **4.6. CRITERIS D'EXCLUSIÓ**

Es van excloure els pacients que complien al menys 1 d'aquests criteris:

- Malaltia neurooncològica activa.
- Infecció de l'SNC en el moment de col·locació del DVE.
- Pacients amb drenatge lumbar.

- Pacients amb derivació permanent.

#### **4.7. CÀLCUL DE LA MIDA MOSTRAL**

El càlcul de la mida mostral s'ha realitzat d'acord amb les xifres prèvies publicades quant als valors de *Cell Index* en pacients amb o sense ventriculitis i per trobar diferències significatives entre dues mitjanes independents quant al mateix.

Acceptant un risc alfa de 0,05 i un risc beta inferior a 0,2 en un contrast bilateral, calen 8 subjectes en el grup ventriculitis i 80 subjectes en el grup control per a detectar una diferència igual o superior a 25 unitats i un risc mínim relatiu del 0,1 si la taxa de malalts no exposats és del 0,5. S'assumeix que la desviació estàndard (DE) comú és 15. S'ha estimat una taxa de pèrdues de seguiment del 5%.

#### **4.8. PROCEDIMENTS**

##### **Col·locació DVE**

És un procediment que precisa d'un camp estèril i tècniques d'asèpsia estrictes. La intervenció normalment es porta a terme al box d'UCI, però també es pot portar a terme a quiròfan. Per la col·locació del DVE el lloc de preferència el decideix el neurocirurgià segons la patologia, normalment a la regió frontal. Es rasura la zona en concret i es fa una àmplia neteja del camp quirúrgic amb clorhexidina al 3%. Acte seguit, sota anestèsia local i/o general (segons necessitats de la patologia que motiva la col·locació) es realitza una incisió a la pell d'1cm i es procedeix a fer una trepanació al crani per on s'insereix el catèter intraventricular. La punta del catèter ha de quedar dintre dels ventricles laterals o del tercer ventricle. Finalment, el catèter es tunelitza per teixit subcutani i es fixa a un mínim de 5cm del punt d'inserció.

El catèter del DVE està impregnat amb antibiòtic (C/R) o plata i s'administra una dosi d'antibiòtic endovenós abans i després de la inserció del DVE (cefazolina 1g cada 8h, si no està en tractament antibiòtic front a bacteries Gram-positives en el moment de la col·locació del dispositiu).

La manipulació del sistema del DVE és limitada, no es realitza mostreig d'LCR de rutina. S'obté LCR per a l'anàlisi només quan està indicat clínicament. Durant la seva permanència es manté un apòsit oclusiu del catèter. Aquest dispositiu es retira tan aviat com ho permeti la situació clínica.

### **Extracció de mostres d'LCR**

L'extracció d'LCR es realitza a través del DVE per part d'un metge/essa de l'SMI. La tècnica es realitza sempre de forma estèril amb rentat quirúrgic de les mans, s'utilitza bata i guants estèrils i gorra quirúrgica. Es realitza un rentat ampli de la zona a manipular amb clorhexidina al 3%. Sota mesures d'asèpsia s'extreu per una clau de 3 passos situada lluny del punt d'inserció del DVE, una mostra d'LCR (1mL) sense rebutjar prèviament LCR.

S'analitzen les mostres d'LCR i sang perifèrica en els pacients que se'ls hi va extreure mostra en el moment de la col·locació del DVE o fins a 48h després.

A la població del grup ventriculitis s'analitza la mostra en el dia de sospita de la infecció. En el cas del grup control, s'analitza la mostra més propera a la col·locació del DVE.

### **Extracció de mostres de sang**

La mostra de sang s'extreu amb mesures d'asèpsia en un tub de 5mL per un catèter intravascular ja existent. Es rebutgen 5mL de sang per evitar interferències amb altres fàrmacs.

## **4.9. RECOLLIDA DE DADES**

Les dades relatives als pacients inclosos es van obtenir de l'IMASIS (sistema d'informació hospitalari integrat multicèntric, creat al 1984, per als centres adscrits al Parc Salut Mar). D'aquestes dades obtingudes es va construir una base de dades específica per a la realització del treball i poder comparar els dos grups.

Aquesta base inclou dades referents a les característiques demogràfiques, comorbiditats, patologia ingrés a UCI, gravetat de la mateixa, evolució clínica i analítica, registres d'estada hospitalària i a UCI i informació microbiològica dels resultats dels cultius d'LCR. Totes aquestes dades s'han recollit a partir de la història clínica dels pacients.

- **Motius d'extracció de mostres d'LCR i sang perifèrica al grup control:** es registra la justificació d'extracció de mostres al grup control que pot ser per febre o febrícula, control previ a la derivació definitiva (shunt ventriculoperitoneal o ventriculoatrial), disminució del GCS, en el moment de col·locació del DVE, obstrucció del DVE o extern a l'UCI (extraUCI).
- **Variables demogràfiques:** edat i sexe.

- **Comorbiditats:** s'ha registrat si constava a l'història clínica (independentment del criteri utilitzat per al diagnòstic) antecedents d'HTA, dislipèmia, diabetis mellitus (1 o 2), fibril·lació auricular (FA) tant paroxística com crònica, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) en qualsevol dels seus estadis segons la classificació de *Gold* i hepatopatia crònica, que inclou hepatopatia crònica de qualsevol causa amb o sense cirrosi hepàtica.
- **Patologia d'ingrés a UCI:** es va registrar la patologia neurocrítica que va precipitar l'ingrés a UCI. Es classifiquen per:
  - HSA: al mateix temps dividits en dos grups segons la classificació de *Fisher*:
    - *Fisher* I-III: sense contaminació ventricular.
    - *Fisher* IV: amb contaminació ventricular.
  - AVC hemorràgic o isquèmic.
  - TCE: si presenta més d'un tipus d'hemorràgia per causa traumàtica.
  - Hemorràgia extraaxial: com HE o HSD.
- **Factors de gravetat:** índex *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) i GCS a l'ingrés a UCI.
- **Tractament de la patologia d'ingrés:** segons el tipus de tractament que precisa el pacient quan ingressa a UCI es divideix en conservador o intervencionista, sense tenir en compte la col·locació del DVE:
  - Conservador: si no precisa cap procediment invasiu.
  - Intervencionista: si requereix intervenció endovascular o quirúrgica:
    - Endovascular: si el tractament que precisa es pot tractar de forma percutània amb arteriografia (DIVAS), que inclou embolització amb coils o col·locació d'stents.
    - Intervenció quirúrgica: si precisa qualsevol forma de tractament quirúrgic més invasiu per tractar la patologia inicial o qualsevol complicació d'aquesta.

- **Dades en relació amb el DVE:**
  - Grup ventriculitis: es recull el nombre de DVE que s'han precisat, els dies de permanència del DVE fins a l'episodi de ventriculitis i els dies totals de permanència del DVE.
  - Grup control: es recull el nombre de DVE que ha precisat durant el seu ingrés i els dies de permanència del DVE.
  
- **Procediments a UCI:** necessitat o no de traqueostomia durant l'ingrés a UCI.
  
- **Complicacions:** es registren les complicacions aparegudes des de l'ingrés del pacient a la unitat fins al moment d'alta de l'UCI. Aquestes es divideixen en complicacions neurològiques o infeccioses
  - Complicacions neurològiques: presència de vasoespasme en el cas de les HSA, necessitat de fibrinòlisi intratecal en context de motlle hemàtic intraventricular, necessitat de teràpia osmòtica (mannitol 20% o sèrum salí hipertònic al 3% en bolus endovenosos) en context d'HTI i crisis comicials o status epilèptic.
  - Complicacions infeccioses: es registren les infeccions aparegudes a UCI a partir de les 72h de l'admissió del pacient a la unitat. Es divideixen segons l'origen en respiratori, urinari o per via hematògena a través d'un catèter intravascular. En el cas del grup ventriculitis es registren si coincideixen temporalment ambdues infeccions i, en el cas del grup control, si la infecció existeix en el moment d'extracció de la mostra d'LCR i sang perifèrica.
  
- **Dades evolutives:** s'han considerat dades evolutives els dies d'estada a UCI, els dies d'estada hospitalària i la necessitat de reingrés. També les dades respecte a la mortalitat tant a l'UCI per qualsevol causa com l'acumulada hospitalària. Per a l'anàlisi de supervivència, es mostra el seguiment fins a l'alta hospitalària tot i que sigui posterior a la data de finalització de recollida de dades de l'estudi.
  
- **Dades analítiques i microbiològiques d'LCR i sang perifèrica:**

Els paràmetres que s'analitzen a les mostres d'LCR i sang perifèrica són:

  - LCR:

- Bioquímica: cèl·lules nucleades ( $u/mm^3$ ), percentatge de cèl·lules PMF i limfòcits (%) respecte a les cèl·lules nucleades, hematies ( $u/mm^3$ ) glucorràquia (mg/dL), proteïnorràquia (mg/dL), lactat<sub>LCR</sub> (mmol/L).
- Microbiologia: tinció de Gram i resultat del cultiu amb identificació del microorganisme.
- Sang perifèrica:
  - Bioquímica: glicèmia en mg/dL, PCR en mg/dL i lactat en mmol/L.
  - Hemograma: nombre total eritròcits ( $\times 10^6 u/\mu L$ ), nombre total leucòcits ( $u/\mu L$ ) i percentatge de neutròfils (%) respecte al nombre total de leucòcits.
- Variables calculades a partir de dades de l'LCR i sang perifèrica:
  - *Cell Index* calculat amb la fórmula:

$$Cell\ Index = \frac{Leucòcits / Eritròcits (LCR)}{Leucòcits / Eritròcits (SP)}$$

- Ràtio glucosa LCR/SP:

$$Ràtio\ glucosa = \frac{[Glucosa] LCR}{[Glucosa] SP}$$

#### 4.10. ANÀLISI ESTADÍSTICA

A l'estudi s'analitza la població amb contaminació ventricular, que es classifica segons la presència de ventriculitis en grup ventriculitis vs grup no ventriculitis (grup control).

En primer lloc, es va realitzar la prova de Komolgorov-Smirnov per avaluar la distribució de les dades. Les variables quantitatives s'expressen com a mitjana si la distribució és normal i DE o mitjana i rang interquartílic (IQR) si la seva distribució no és normal. Les variables categòriques s'expressen en freqüències absolutes i relatives. S'ha utilitzat els tests de Khi-quadrat i Fisher per analitzar les diferències entre les variables categòriques i el test de t-Student i el seu equivalent no paramètric U de Mann Whitney per a les variables quantitatives. La correlació de *Pearson* ha estat utilitzada per analitzar les correlacions entre variables contínues. El poder de discriminació de les variables en estudi està determinat a través de la construcció i comparació de les respectives corbes ROC. Les corbes ROC s'han determinat per a cada variable utilitzant la sensibilitat i especificitat per diferents punts de tall de predicció de ventriculitis. L'associació de



les variables amb el diagnòstic de ventriculitis està valorada inicialment mitjançant una anàlisi bivariada. Aquelles variables que són significativament i clínicament importants estan incloses en un estudi multivariat (regressió logística múltiple) amb la finalitat de determinar aquelles variables associades de forma independent amb la ventriculitis.

S'accepta com a significativa tota  $p < 0,05$ . L'anàlisi s'ha dut a terme amb el paquet estadístic SPSS v18.0 (Chicago, Ill).

#### **4.11. ASPECTES ÈTICS**

Durant l'estudi es van seguir les directrius nacionals (Codi deontològic del Col·legi Oficial de Metges) i internacionals en aquest respecte (Declaració de Hèlsinki Fortaleza, Brasil, Octubre 2013). Queda garantida la confidencialitat de les dades d'acord amb la normativa vigent: Llei Orgànica 3/2018, de desembre, de Protecció de Dades Personals i garantia dels drets digitals i Reglament (UE) nº 2016/679 del Parlament europeu i del Consell del 27 d'abril de 2016 de Protecció de Dades (RGPD). El present projecte va obtenir l'aprovació del Comitè d'Ètica i Investigació Clínica (CEIC) del PSMAR (Número de CEIC: 2019/8731/I).





## 5.RESULTATS

Durant el període d'estudi, s'han analitzat 208 pacients neurocrítics amb DVE. D'aquesta població es van excloure 10 pacients per presentar almenys 1 criteri d'exclusió (figura 11).

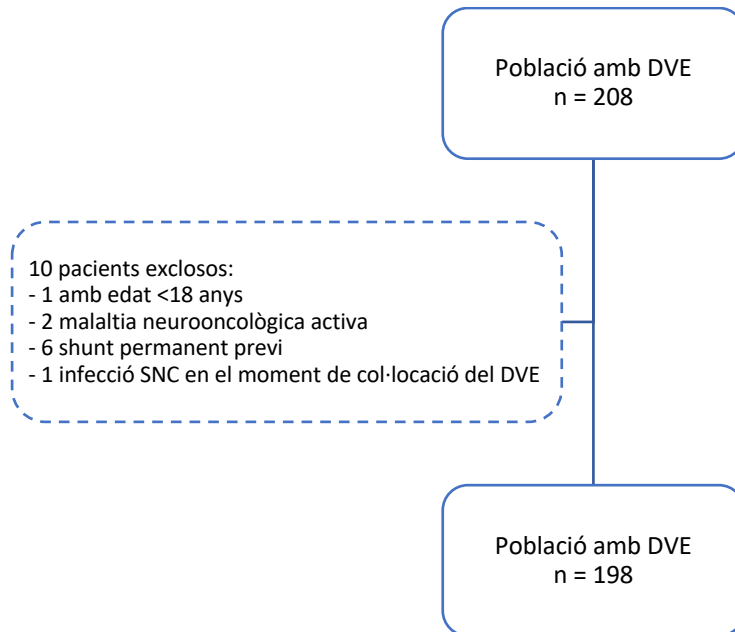


Figura 11. Diagrama d'inclusió de la població a l'estudi (n=208). DVE: drenatge ventricular extern, SNC: sistema nerviós central.

### Motius d'extracció de mostres

S'inclouen finalment 198 individus i es fa una primera classificació en funció de si presenten o no ventriculitis (figura 12).

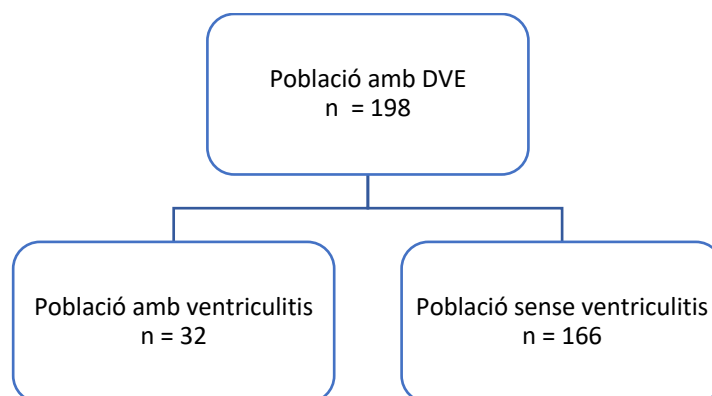


Figura 12. Diagrama de la població amb DVE segons si presenten o no ventriculitis (n=198). DVE: drenatge ventricular extern.

- Població amb ventriculitis

El motiu d'extracció d'LCR a la població del grup ventriculitis és en els 32 casos en context de sospita d'infecció d'LCR.

- Població sense ventriculitis

En el cas dels pacients que no compleixen criteris de ventriculitis, la causa d'extracció de les mostres d'aquest grup són diverses. S'especifiquen els motius d'extracció d'LCR a aquesta subpoblació i la freqüència de la causa expressada en percentatge (figura 13), essent la febre/febrícula la causa més freqüent en més d'un 75% dels casos.

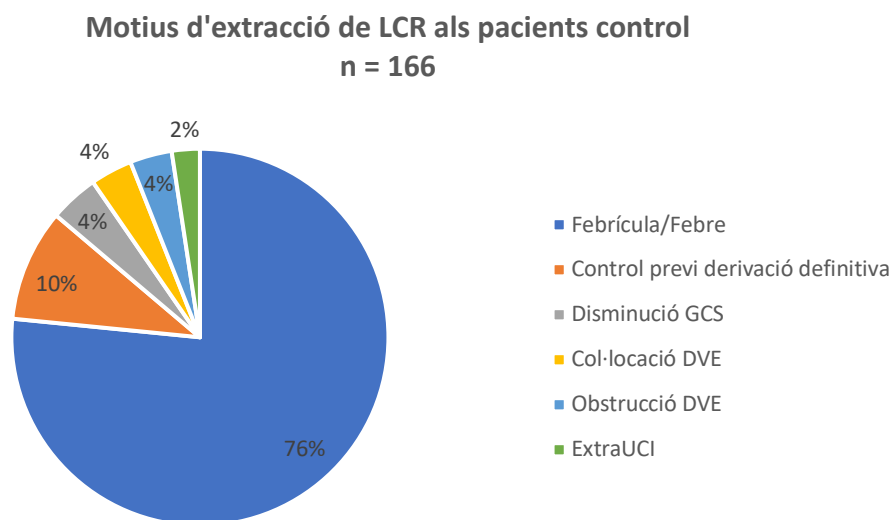


Figura 13. Representació en percentatge (%) de les causes d'extracció d'LCR als pacients del grup control amb i sense contaminació ventricular (n=166). DVE: drenatge ventricular extern, GCS: *Glasgow Coma Scale*, LCR: líquid cefalorraquidi, UCI: unitat de cures intensives.

### **Classificació segons la presència de contaminació ventricular**

La població que compleix criteris d'inclusió es divideix en dos grups segons si presenten o no contaminació ventricular. Aquests dos subgrups es classifiquen segons si han presentat ventriculitis o no durant l'ingrés a UCI (figura 14).

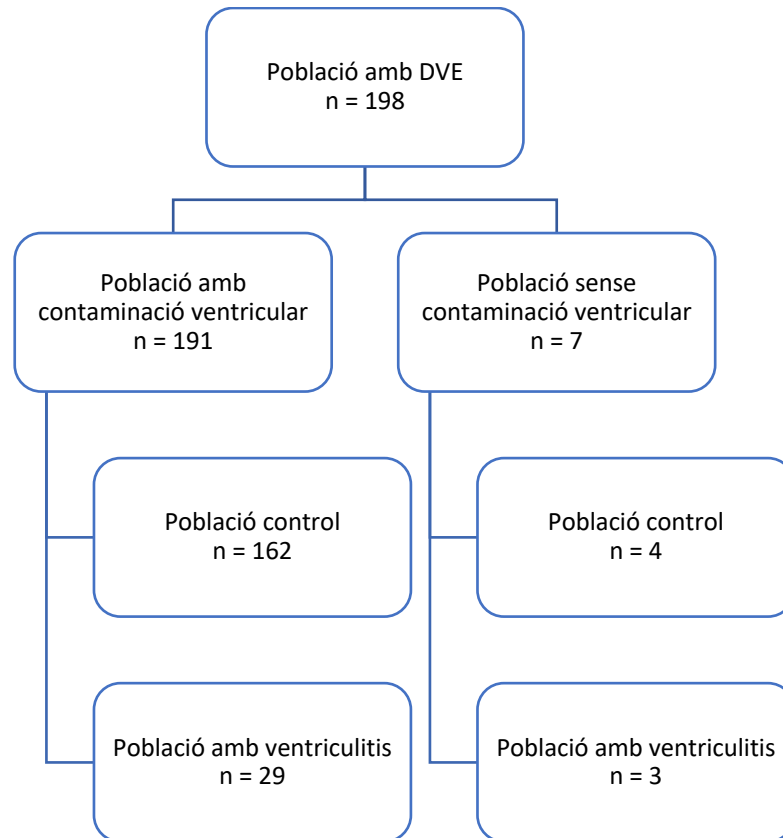


Figura 14. Classificació de la població amb criteris d'inclusió segons si presenten o no contaminació ventricular i en funció de la presència de ventriculitis (n=198). DVE: drenatge ventricular extern.

## 5.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR

### 5.1.1. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular

Dels 198 pacients inclosos a l'estudi, 191 (96%) pacients presenten contaminació ventricular evidenciada per tècniques d'imatge (Figura 15).

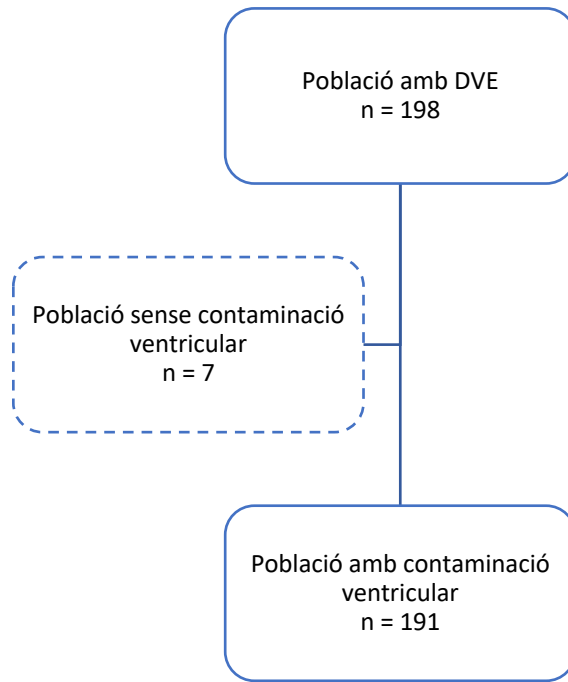


Figura 15. Classificació de la població amb criteris d'inclusió segons si presenten o no contaminació ventricular (n=198). DVE: drenatge ventricular extern.

Les característiques demogràfiques, de l'ingrés i evolutives dels pacients inclosos amb contaminació ventricular es mostren a la taula 8. Es tracta d'una població jove on predomina l'HSA molt per sobre de les altres causes d'ingrés.

Taula 8. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular.

	<b>n = 191</b>
<b>Demogràfics</b>	
Edat, anys	56 ±15
Sexe, femení	96 (50)
<b>Patologia d'ingrés</b>	
HSA	136 (71,2)
Fisher I-III	11 (8,1)
Fisher IV	125 (91,9)
AVC hemorràgic	48 (25,1)
TCE	7 (3,7)
<b>Factors de gravetat</b>	
GCS inicial, punts	7 [4-13]
APACHE II, punts	17 [12-22]
<b>Tractament</b>	
Conservador	57 (29,9)
Intervencionista	134 (70,1)
Endovascular	92 (68,6)
Quirúrgic	47 (35,1)
<b>Drenatge ventricular extern</b>	
Nºmbre de DVE previ a la mostra d'LCR analitzada	1 [1-1]
Permanència del DVE previ a la mostra d'LCR analitzada, dies	5 [3-8]
Permanència total del DVE, dies	17 [11-24]
<b>Procediments a UCI</b>	
Traqueostomia	57 (29,9)

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75] o mitjana ±desviació estàndard. Els valors de les variables qualitatives s'expressen com a número (percentatge). APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*, AVC: accident vascular cerebral, DVE: drenatge ventricular extern; GCS: *Glasgow Coma Scale*, HSA: hemorràgia subaracnoidea, LCR: líquid cefalorraquídi, TCE: traumatisme cranioencefàlic, UCI: Unitat de Cures Intensives.

A la figura 16 s'expressen les comorbilitats de la població descrita en percentatges. El 51,3% dels pacients no presentaven cap comorbidity i la comorbidity predominant és l'HTA.



**Comorbiditats expressades en percentatge de la població amb  
contaminació ventricular  
n = 191**

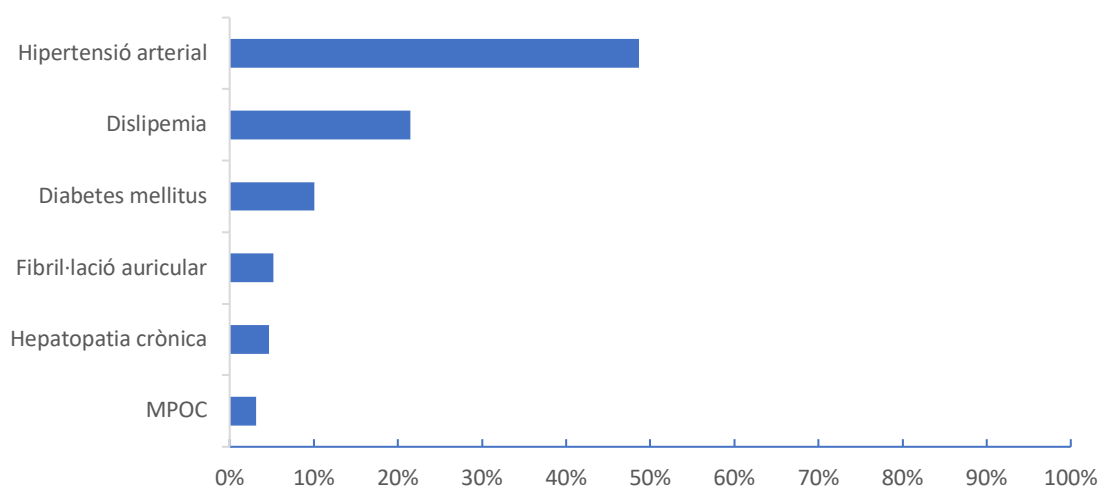


Figura 16. Distribució de les diferents comorbiditats de la població amb contaminació ventricular expressades en percentatge de la població analitzada (n=191). MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Les complicacions més habituals que presenten els pacients neurocrítics durant l'ingrés i les dades s'expressen a la taula 9.

Taula 9. Complicacions neurològiques i infeccioses de la població amb contaminació ventricular.

<b>n = 191</b>	
<b>Complicacions neurològiques</b>	
Crisis comicials/Status epilèptic	42 (22,0)
Vasoespasme, n = 136	62 (45,6)
HTI (teràpia osmòtica)	52 (27,2)
Motlle intraventricular (fibrinòlisi intraventricular)	13 (6,8)
<b>Complicacions infeccioses</b>	
Origen respiratori	61 (31,4)
Origen urinari	20 (10,5)
Origen catèter vascular	5 (2,6)

Complicacions neurològiques i infeccioses aparegudes durant l'ingrés a UCI de la població analitzada (n=191) expressades en percentatge (%). HTI: hipertensió intracranial.

A la taula 10 s'expressen les dades d'estada, reingrés i mortalitat de la població estudiada.

Taula 10. Dades evolutives de la població amb contaminació ventricular.

<b>n = 191</b>	
<b>Estada hospitalària</b>	
Estada UCI, dies	17 [11-25]
Estada hospitalària, dies	31 [20-52]
<b>Reingrés UCI</b>	26 (13,6)
<b>Mortalitat hospitalària</b>	
Mortalitat UCI	35 (18,3)
Mortalitat hospitalària	56 (29,3)

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75]. Els valors de les variables qualitatives s'expressen com a número (percentatge). UCI: Unitat de Cures Intensives.

### 5.1.2. Característiques analítiques de la població amb contaminació ventricular

Es descriuen a la taula 11 els paràmetres bioquímics obtinguts de les mostres d'LCR i sang perifèrica de la població inclosa amb contaminació ventricular.

Taula 11. Paràmetres analítics a estudi de la població amb contaminació ventricular.

<b>n = 191</b>	
<b>Líquid cefalorraquidi</b>	
Cèl·lules nucleades, mm <sup>3</sup>	120,0 [15,0-525,0]
Cèl·lules PMF, %	66,0 [26,0-80,0]
Cèl·lules mononucleades, %	21,0 [5,0-35,0]
Hematies, mm <sup>3</sup>	25000,0 [5100,0-88300,0]
Glucosa, mg/dL	84,0 [66,0-104,0]
Proteïnes, mg/dL	52,6 [24,3-93,5]
Làctic, mmol/L (n=66)	3,7 [3,0-4,9]
<b>Sang perifèrica</b>	
Leucòcits, u/μL	12640,0 [9400,0-16920,0]
Neutròfils, %	82,4 [76,7-87,6]
Hematies, x10 <sup>6</sup> u/μL	3,6 [3,2-4,2]
Glucosa, mg/dL	150,0 [123,0-175,0]
Làctic, mmol/L (n=66)	1,4 [1,1-1,8]
PCR, mg/dL (n=113)	4,6 [1,7-9,2]

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75]. PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears,.

A partir de les dades analítiques obtingudes es calcula el *Cell Index* i la ràtio glucosa LCR/SP.

- *Cell Index*

El *Cell Index* a la població amb contaminació ventricular presenta una mitjana de 0,3 [0,0-2,0] (figura 17)

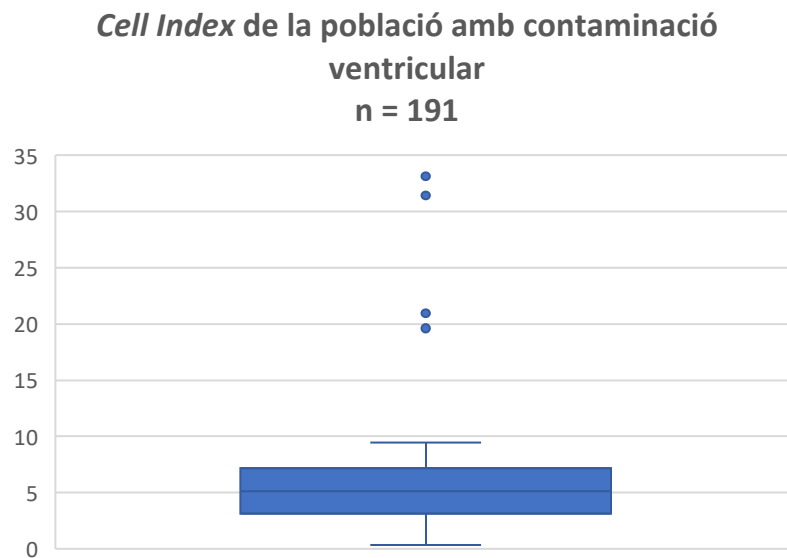


Figura 17. *Cell Index* de la població d'estudi (n=191).

- Ràtio glucosa LCR/SP

La ràtio glucosa LCR/SP presenta una mitjana de 0,6 [0,5-0,7] (figura 18).

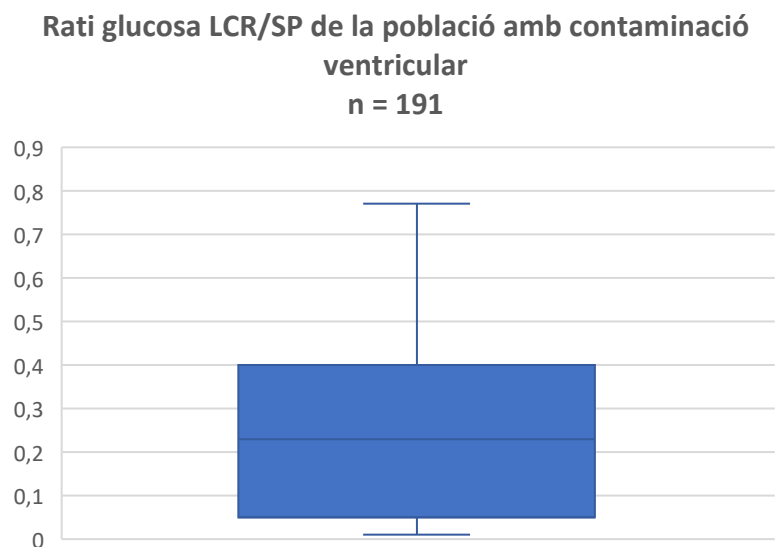


Figura 18. Ràtio glucosa LCR/SP de la població d'estudi (n=191). LCR: líquid cefalorraquidi, SP: sang perifèrica.

## 5.2. ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR D'ACORD AMB EL DIAGNÒSTIC DE VENTRICULITIS

Els 191 pacients que van ser inclosos a l'estudi amb contaminació ventricular es van classificar d'acord amb el diagnòstic de ventriculitis en dos grups (figura 19):

- Grup ventriculitis (15,2%): pacients amb diagnòstic de ventriculitis.
- Grup control (84,8%): pacients sense diagnòstic de ventriculitis.

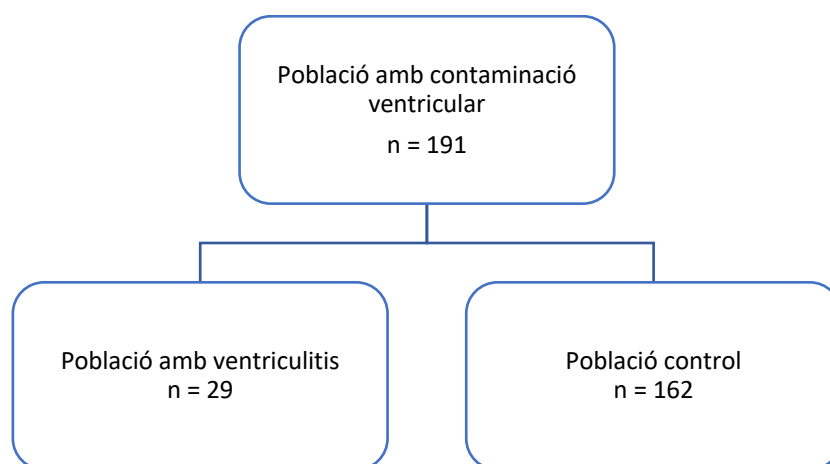


Figura 19. Classificació de la població amb contaminació ventricular distribuïda en funció de si presenten o no ventriculitis (n=191).

### 5.2.1. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis

A la taula 12 es mostren les característiques dels pacients inclosos classificats segons el diagnòstic de ventriculitis durant la seva trajectòria a UCI. Els pacients amb ventriculitis són lleugerament més joves i predomina el gènere femení sense haver diferències significatives entre els grups.

La patologia d'ingrés predominant ha estat l'HSA a ambdós grups, essent lleugerament més prevalent al grup ventriculitis, sobretot les grau Fisher IV on al grup de ventriculitis son el 95,8% dels pacients amb HSA.

La majoria dels pacients han requerit d'intervencionisme per al tractament de la patologia inicial, amb predomini de tècniques percutànies endovasculares. Els pacients amb ventriculitis generalment han precisat en més proporció de necessitat de tractament quirúrgic que els pacients del grup control.

Taula 12. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis.

	Control (n = 162)	Ventriculitis (n = 29)	p
<b>Demogràfics</b>			
Edat, anys	57 ±14	53 ±16	0,102
Sexe, femení	79 (48,8)	17 (58,6)	0,328
<b>Patologia d'ingrés</b>			
HSA	112 (69,1)	24 (82,8)	0,136
Fisher I-III	12 (10,7)	1 (4,2)	0,322
Fisher IV	100 (89,3)	23 (95,8)	0,322
AVC hemorràgic	44 (27,2)	4 (13,8)	0,126
TCE	6 (3,7)	1 (3,4)	0,946
<b>Factors de gravetat</b>			
GCS inicial, punts	7 [4-13]	7 [5-14]	0,395
APACHE II, punts	18 [13-23]	15 [10-19]	0,036
<b>Tractament</b>			
Conservador	54 (33,3)	3 (10,3)	0,013
Intervencionista	108 (66,7)	26 (89,7)	0,013
Endovascular	77 (71,3)	15 (57,7)	0,400
Quirúrgic	34 (21,0)	13 (50,0)	0,006
<b>Drenatge ventricular extern</b>			
Nombre de DVE previ a la mostra d'LCR analitzada	1 [1-1]	2 [1-2]	0,001
Permanència DVE previ a la mostra d'LCR analitzada, dies	5 [3-7]	10 [8-20]	0,001
Permanència total DVE, dies	15 [10-21]	26 [16-38]	0,001
<b>Procediments a UCI</b>			
Traqueostomia	50 (30,9)	7 (24,1)	0,466

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75] o mitja ±desviació estàndard. Els valors de les variables qualitatives s'expressen com a número (percentatge). APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*, AVC: accident cerebrovascular, DVE: drenatge ventricular extern, GCS: *Glasgow Coma Scale*, HSA: hemorràgia subaracnoidal, LCR: líquid cefalorraquidi, TCE: traumatisme cranioencefàlic, UCI: Unitat de Cures Intensives.

Es descriuen les comorbiditats dels pacients i es comparen entre els dos grups. La comorbiditat predominant ha estat l'HTA. No van existir diferències significatives entre els dos grups a les comorbiditats analitzades (figura 20).

**Comorbiditats de la població amb contaminació ventricular expressades en percentatge (%) en funció de ventriculitis**  
n = 191

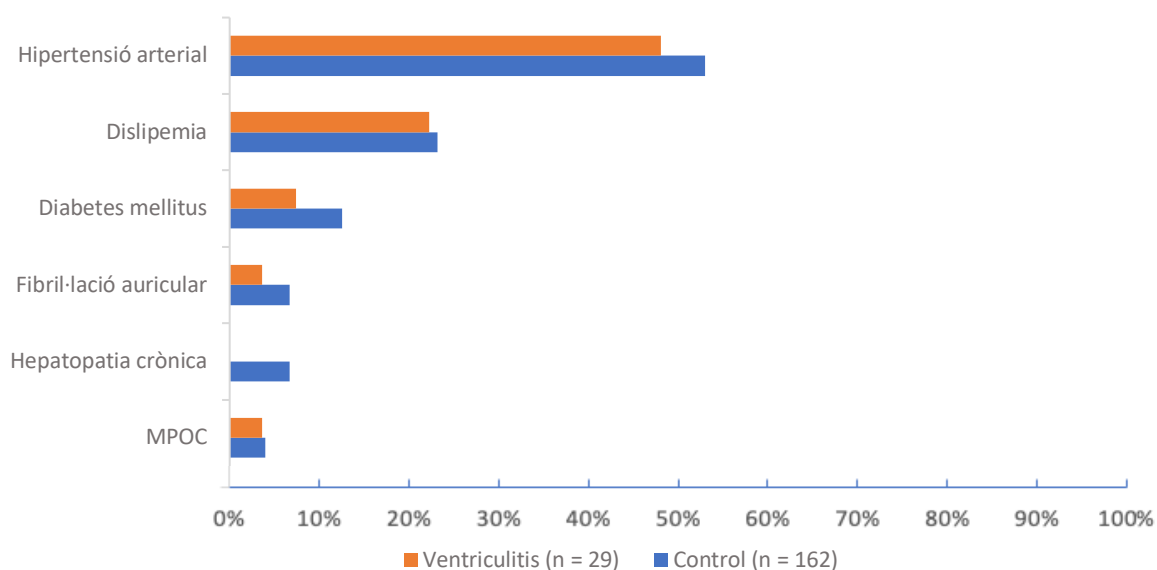


Figura 20. Distribució de les diferents comorbiditats expressades en percentatge (%) de la població analitzada dividida en subgrups en funció del diagnòstic de ventriculitis (n=191). MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica

A la taula 13 es recullen les proporcions de les complicacions aparegudes durant l'ingrés a UCI dividides en complicacions neurològiques o infeccioses.

Taula 13. Complicacions de la població amb contaminació ventricular durant l'estada a UCI.

	<b>Control (n = 162)</b>	<b>Ventriculitis (n = 29)</b>	<b>p</b>
<b>Complicacions neurològiques</b>			
Crisis comicials/Status epilèptic	34 (20,1)	8 (27,6)	0,475
Vasoespasmes (n=136)	55 (40,4)	7 (5,1)	0,585
HTI (teràpia osmòtica endovenosa)	47 (29,0)	5 (17,2)	0,685
Motlle intraventricular (fibrinòlisi intraventricular)	12 (7,4)	1 (3,4)	0,436
<b>Complicacions infeccioses</b>			
Origen respiratori	56 (34,6)	5 (17,2)	0,611
Origen urinari	18 (11,1)	2 (6,8)	0,393
Origen catèter vascular	5 (3,1)	0 (0,0)	0,570

Complicacions neurològiques i infeccioses durant l'ingrés a UCI expressades en valor absolut i (percentatge) de la població analitzada dividida en subgrups (n=191). HTI: hipertensió intracranial.

A la taula 14 es mostren les dades d'evolució que comprenen estada hospitalària, reingrés i mortalitat dels dos grups.

Taula 14. Dades evolutives de la població per subgrups en funció del diagnòstic de ventriculitis.

	<b>Control (n = 162)</b>	<b>Ventriculitis (n = 29)</b>	<b>p</b>
<b>Estada hospitalària</b>			
Estada UCI, dies	17 [11-24]	21 [9-43]	0,173
Estada hospitalària, dies	28 [19-50]	46 [24-75]	0,011
<b>Reingrés UCI</b>	14 (8,6)	12 (41,4)	0,001
<b>Mortalitat</b>			
Mortalitat UCI	30 (18,5)	5 (17,2)	0,870
Mortalitat Hospitalària	48 (29,6)	8 (27,6)	0,824

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartílic 25-75]. Els valors de les variables qualitatives s'expressen com a número (percentatge). UCI: Unitat de cures intensives.

### 5.2.2. Característiques analítiques de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis

Es representa a la taula 15 els valors bioquímics d'LCR i sang perifèrica obtinguts el dia del diagnòstic de la infecció en el cas del grup ventriculitis o en el grup control el dia més proper a la col·locació del DVE que s'obté la mostra. Els pacients amb ventriculitis presenten més pleocitosi amb predomini de cèl·lules PMF, més proteïnorràquia i més hipoglucorràquia que els pacients del grup control.

Taula 15. Dades bioquímiques d'LCR i sang perifèrica dels pacients amb contaminació ventricular classificats en funció del diagnòstic de ventriculitis.

	Control (n = 162)	Ventriculitis (n = 29)	p
<b>Líquid cefalorraquidi</b>			
Cèl·lules nucleades, mm <sup>3</sup>	88,5 [10,0-446,0]	396,0 [129,0-2105,5]	0,001
Cèl·lules PMF, %	65,4 [0-79,2]	80,0 [60,1-91,6]	0,001
Cèl·lules mononucleades, %	21,0 [0,0-34,9]	20,0 [7,6-39,1]	0,431
Hematies, mm <sup>3</sup>	27950,0 [7900,0-100475,0]	4700,0 [2580,0-20150,0]	0,001
Glucosa, mg/dL	86,5 [73,0-106,2]	48,0 [7,5-72,0]	0,001
Proteïnes, mg/dL	50,3 [23,2-86,9]	59,4 [35,1-185,4]	0,034
Làctic, mmol/L, n = 66	3,7 [2,8-4,7]	4,7 [3,0-8,9]	0,168
<b>Sang perifèrica</b>			
Leucòcits, u/μL	12600,0 [9275,0-16922,0]	13810,0 [10865,0-17025,0]	0,186
Neutròfils, %	82,0 [76,3-87,6]	83,8 [79,2-87,6]	0,207
Hematies, x10 <sup>6</sup> u/μL	3,6 [3,2-4,2]	3,6 [3,2-4,3]	0,775
Glucosa, mg/dL	147,0 [120,7-172,0]	162,0 [140,0-188,5]	0,042
Làctic, mmol/L, n = 61	1,4 [1,1-1,8]	1,1 [0,7-1,6]	0,203
PCR, mg/dL, n = 113	4,3 [1,6-10,5]	6,5 [2,4-9,5]	0,423

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75]. PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears.

A partir de les dades analítiques es calcula el *Cell Index* i la ràtio de glucosa LCR/SP.

- *Cell Index*

El grup ventriculitis obté una mitjana de *Cell Index* de 5,1 [3-9,5] vs grup control de 0,2 [0-0,8]; p <0,001 (figura 21).

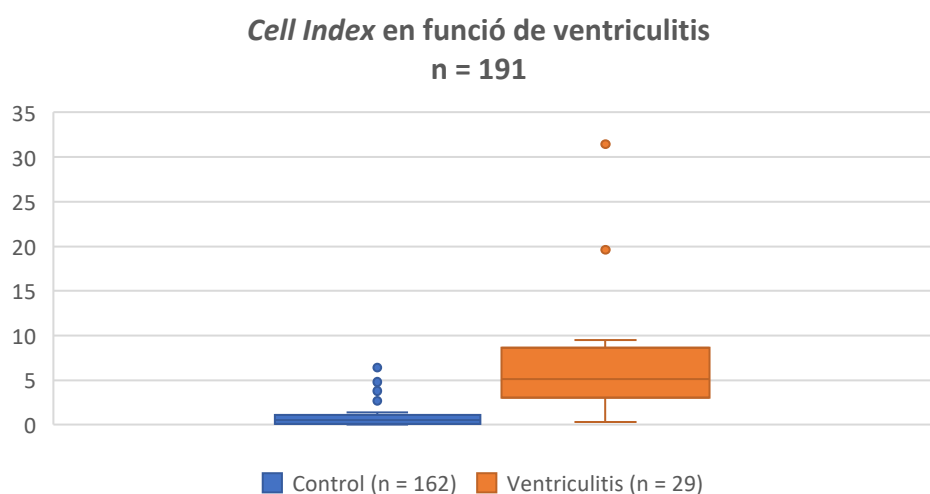


Figura 21. *Cell Index* de la població a estudi en funció de ventriculitis (n=191).



- Ràtio glucosa LCR/SP

Respecte de la ràtio glucosa LCR/SP el grup ventriculitis presenta una mitjana de 0,2 [0,1-0,4] vs grup control de 0,6 [0,5-0,7];  $p < 0,001$  (figura 22).

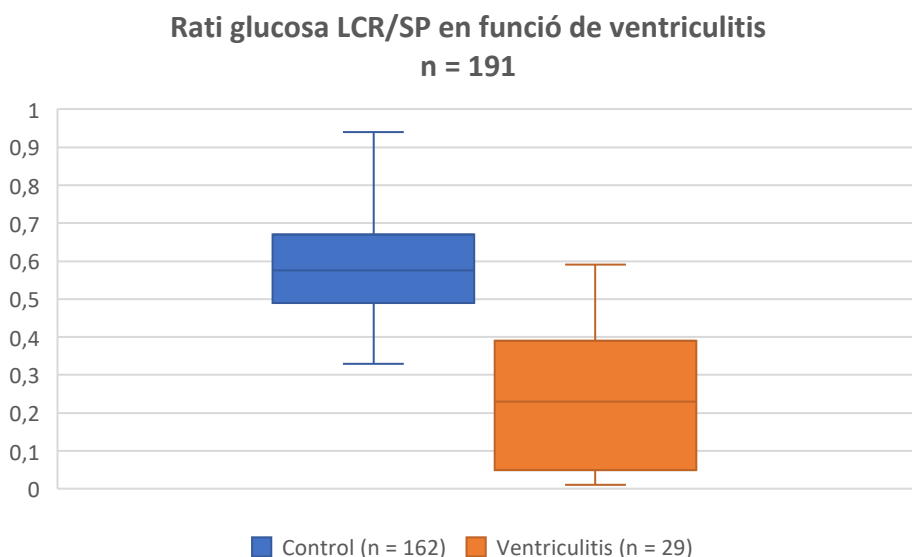


Figura 22. Ràtio glucosa LCR/SP de la població a estudi en funció de ventriculitis (n=191). LCR: líquid cefalorraquidi, SP: sang perifèrica.

### 5.3. FACTORS DE RISC ASSOCIATS AMB VENTRICULITIS EN PACIENTS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR

A les característiques generals s'observen diferències significatives a l'índex de gravetat APACHE II, on presenten més gravetat a l'ingrés els pacients del grup control. A les dades evolutives també s'han trobat diferències estadísticament significatives el fet d'haver requerit de qualsevol tipus de neurocirurgia, un major nombre de DVE (més recanvis) i temps de permanència del DVE fins al diagnòstic de la ventriculitis. Respecte a les característiques analítiques s'observen diferències significatives al propi *Cell Index*, a la proteïnorràquia i a la ràtio glucosa LCR/SP.

Per estimar els punts de tall de les diferents variables quantitatives que han resultat significatives s'ha realitzat una corba ROC per cadascuna d'aquestes variables.

La corba ROC per a la variable *Cell Index* va presentar una *area under the curve* (AUC) (IC 95%): 0,926 [(0,885-0,966); ( $p = 0,000$ )] tal i com es mostra a la figura 23. El punt de tall per al *Cell Index* es va establir en igual o superior a 5. La detecció de ventriculitis amb valors de *Cell Index* per sobre d'aquest punt de tall va mostrar una E del 94% i una S del 56,3%, amb un VPP de la prova del 62,8% i un VPN de 92,4%.

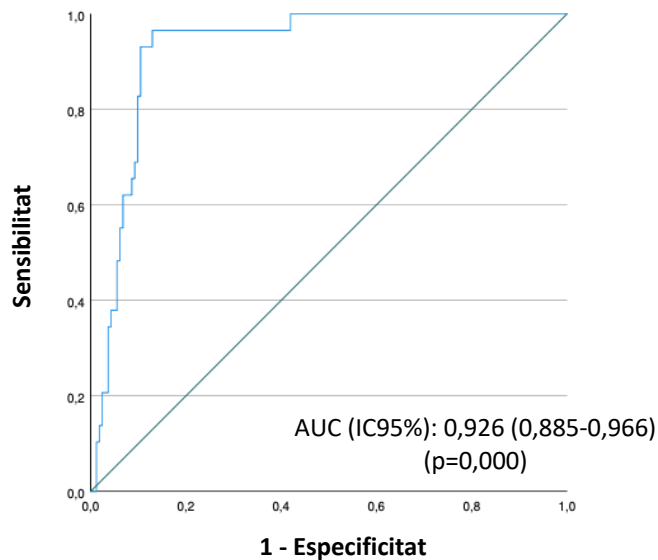


Figura 23. Corba ROC del model bivariat utilitzat per a identificar factors de risc associats amb ventriculitis.

La corba ROC per a la variable ràtio glucosa LCR/SP va presentar una AUC (IC 95%): 0,961 [(0,923-0,998); (p = 0,000)] tal i com es mostra a la figura 24. El punt de tall per a la ràtio glucosa LCR/SP es va establir en menor o igual a 0,4. La detecció de ventriculitis amb valors de ràtio glucosa LCR/SP per sota d'aquest punt de tall va mostrar una E del 81,3% i una S del 95,8%, amb un VPP de la prova del 48% i un VPN del 99,1%.

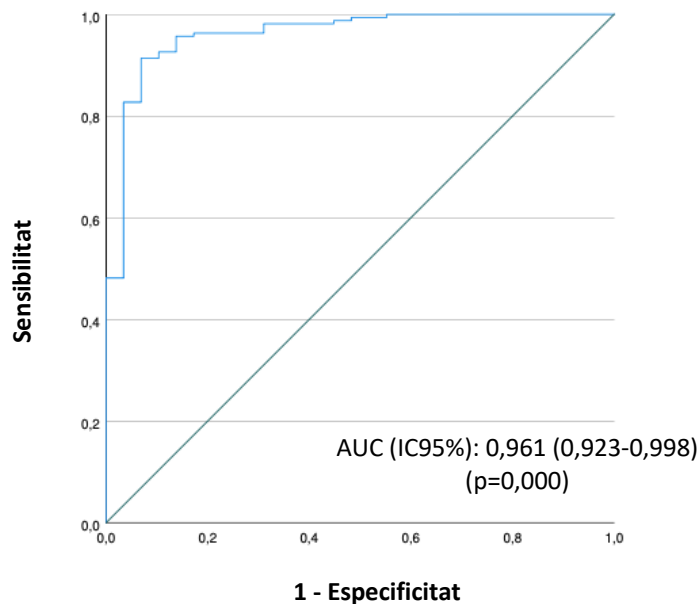


Figura 24. Corba ROC del model bivariat utilitzat per a identificar factors de risc associats amb ventriculitis.

La corba ROC per a la variable de proteïnes va presentar una AUC (IC 95%): 0,624 [(0,519-0,728); (p = 0,034)], tal i com es mostra a la figura 25. El punt de tall per la proteïnorràquia es va establir en major o igual a 50 mg/dL. La detecció de ventriculitis en pacients amb proteïnes a l'LCR  $\geq$  50

mg/dL va mostrar una E del 50% i una S del 68,8%, amb un VPP de la prova del 22,1% i un VPN de 88,5%.

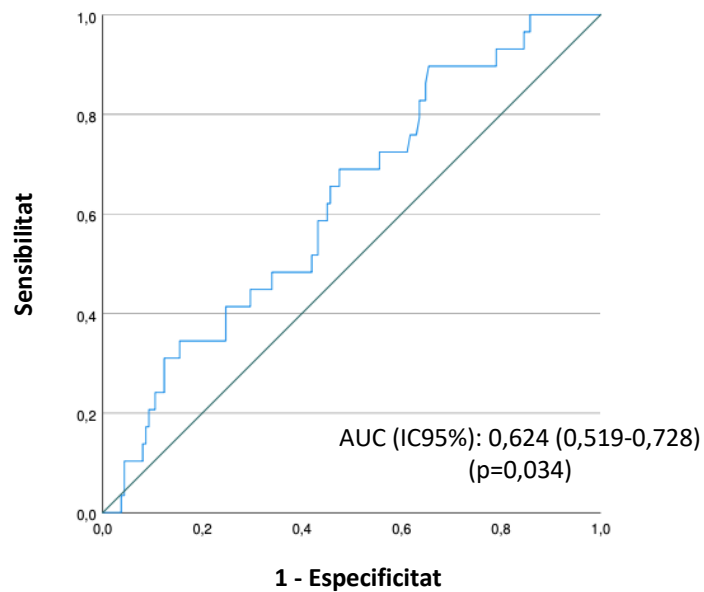


Figura 25. Corba ROC del model bivariat utilitzat per a identificar factors de risc associats amb ventriculitis.

La corba ROC per a la variable del temps de permanència del DVE va presentar una AUC (IC 95%): 0,838 [(0,759-0,916); (p = 0,000)], tal i com es mostra a la figura 26. El punt de tall per al temps de permanència del DVE es va establir en major o igual a 7 dies. La detecció de ventriculitis en pacients amb  $\geq 7$  dies de permanència del DVE va mostrar una E del 78,9% i una S del 75%, amb un VPP de la prova del 59,1% i un VPN de 94,7%.

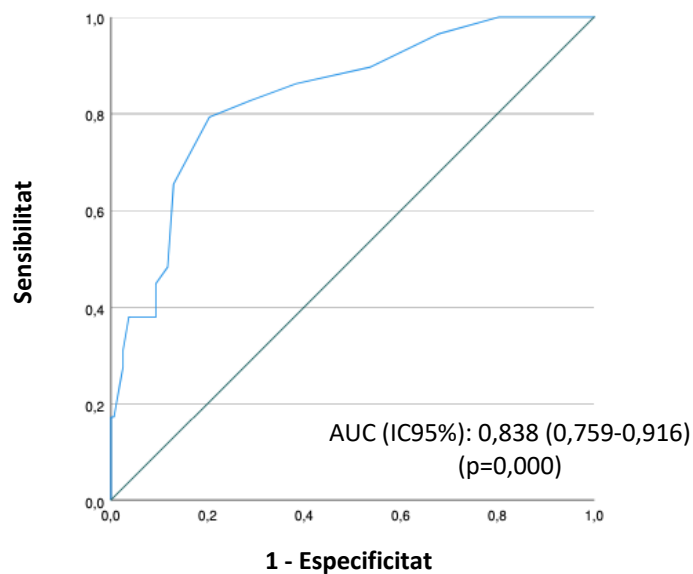


Figura 26. Corba ROC del model bivariat utilitzat per a identificar factors de risc associats amb ventriculitis.

La corba ROC per a la variable nombre de DVE va presentar una AUC (IC 95%): 0,637 [(0,513-0,761); (p = 0,019)], tal i com es mostra a la figura 27. El punt de tall per al nombre de DVE es va establir en major o igual a 2. La detecció de ventriculitis en pacients amb  $\geq 2$  DVE va mostrar una E del 96,4% i una S del 28,1%, amb un VPP de la prova del 58,3% i un VPN de 88,2%.

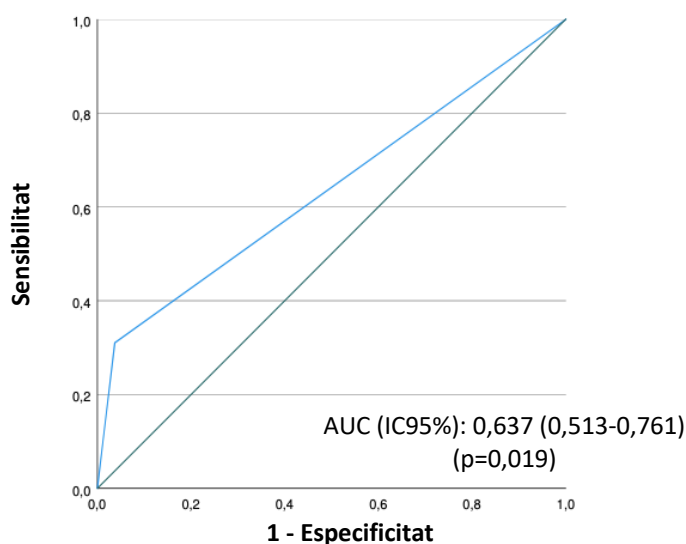


Figura 27. Corba ROC del model bivariat utilitzat per a identificar factors de risc associats amb ventriculitis.

L'anàlisi de regressió logística en el que s'han inclòs totes les variables que a l'anàlisi bivariada han resultat significatives es mostra a la taula 16. S'han identificat com a factors de risc independent associats a augmentar el risc de desenvolupar ventriculitis un **Cell Index  $\geq 5$**  (OR 7,406; 1,750 - 31,344; p = 0,007), una **ràtio glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$**  (OR 37,437; 6,370 - 220,014; p = 0,001) i un **temps de permanència del DVE  $\geq 7$  dies** (OR 4,717; 1,171 - 19,003; p = 0,029).

Taula 16. Anàlisi de regressió logística per a la determinació de factors de risc independents associats amb la ventriculitis en els pacients amb contaminació ventricular.

	OR (IC 95%)	p
<b>APACHE II</b>	0,927 (0,843 - 1,020)	0,119
<b>Neurocirurgia a l'ingrés</b>	1,948 (0,453 - 8,372)	0,370
<b>Proteïnes LCR <math>\geq 50</math> mg/dL</b>	0,655 (0,162 - 2,651)	0,553
<b>Portador de <math>\geq 2</math> DVE</b>	2,392 (0,413 - 13,8053)	0,330
<b>Cell Index <math>\geq 5</math></b>	7,406 (1,750 - 31,344)	0,007
<b>Ràtio glucosa LCR/SP <math>\leq 0,4</math></b>	37,437 (6,370 - 220,014)	0,001
<b>Temps de permanència del DVE <math>\geq 7</math> dies</b>	4,717 (1,171 - 19,003)	0,029

Els valors de les variables s'expressen com *Odds Ratio* (interval de confiança de 95%). APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*, DVE: drenatge ventricular extern, IC: interval de confiança, LCR: líquid cefalorraquidi, OR: *odds ratio*, SP: sang perifèrica.

L'aplicació conjunta dels punts de talls d'aquestes variables ha donat els resultats següents:

- Un **Cell Index**  $\geq 5$ , **ràtio glucosa LCR/SP**  $\leq 0,4$  i un **temps de permanència**  $\geq 7$  dies del DVE va aconseguir una E del 99,4% i una S del 48,3% amb un VPP de 93,3% i un VPN de 91,5%.
- Un **Cell Index**  $\geq 5$  i una **ràtio glucosa LCR/SP**  $\leq 0,4$  va aconseguir una E del 98,8% i una S del 55,2% amb un VPP de 88,9% i un VPN de 92,5%.
- Un **Cell Index**  $\geq 5$  i un **temps de permanència**  $\geq 7$  dies del DVE va aconseguir una E del 97,5% i una S del 48,3% amb un VPP de 77,8% i un VPN de 91,3%.
- Una **ràtio glucosa LCR/SP**  $\leq 0,4$  i un **temps de permanència**  $\geq 7$  dies del DVE va aconseguir una E del 92% i una S del 75,9% amb un VPP de 62,9% i un VPN de 95,5%.

## 5.4. MICROBIOLOGIA DE LA POBLACIÓ AMB VENTRICULITIS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR

### 5.4.1. Resultats microbiològics de la població amb ventriculitis

Dels pacients amb ventriculitis confirmada, a 20 de 29 pacients s'ha evidenciat la presència de microorganismes per tinció de Gram i 22 de 29 pacients han presentat cultiu positiu d'LCR. La distribució dels bacteris segons la tinció de Gram i positivitat o no del cultiu es mostra a la figura 28.

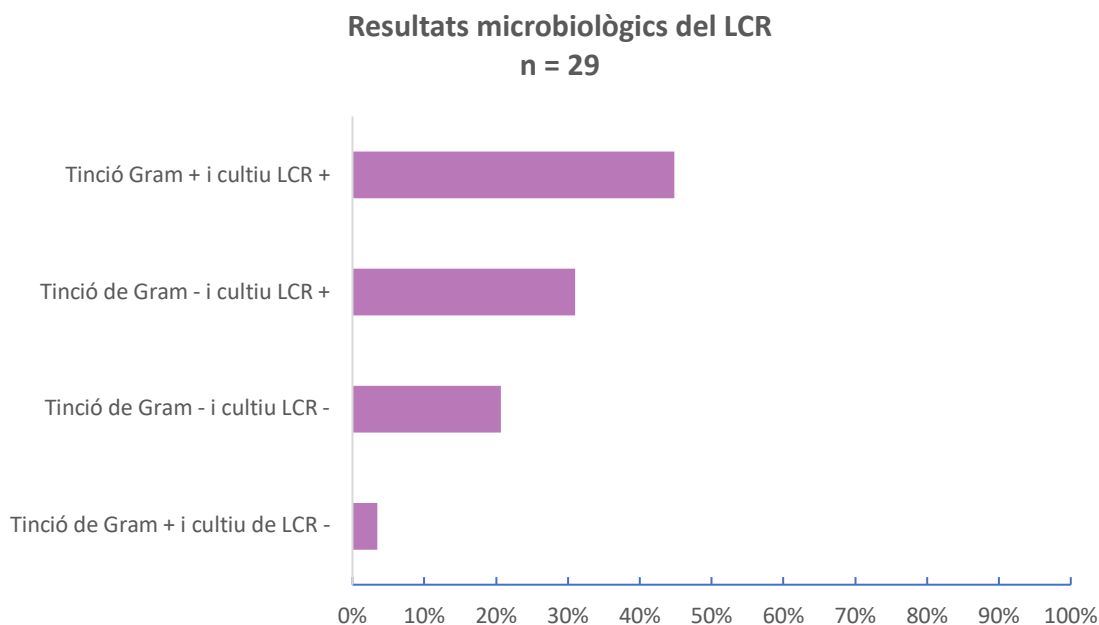


Figura 28. Resultat dels cultius expressats en percentatge (%) en relació amb la positivització o no del cultiu d'LCR i de reacció o no a la tinció de Gram (n=29). LCR: líquid cefalorraquidi. +: presència de bacteris en la tinció de Gram/cultiu, -: absència de bacteris a la tinció de Gram/cultiu.

Del total dels pacients amb cultiu positiu, 3 de 29 pacients (10,3%) han tingut presència de més d'un germen.

S'han aïllat en igual proporció als cultius microbiològics d'LCR bacteris Gram-positius i Gram-negatius (48%), i fongs amb menor proporció (figura 29).

El 75% dels pacients del grup ventriculitis rebia antibioticoteràpia prèvia.

### Classificació dels microorganismes dels cultius de LCR

n = 27

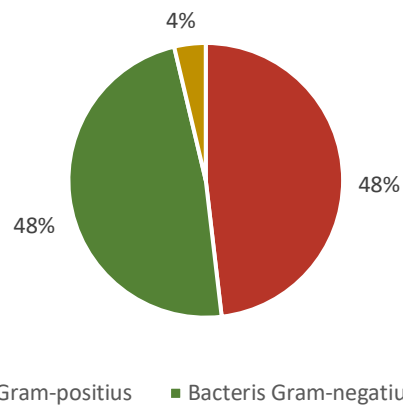


Figura 29. Representació en percentatge (%) de la proporció dels resultats dels cultius microbiològics de LCR (n=27). LCR: líquid cefalorraquidi.

Es mostren els diferents patògens amb el nombre de cultius positius que han esdevingut (i en percentatge) a la taula 17.

Taula 17. Microorganismes obtinguts als cultius d'LCR en pacients amb ventriculitis.

Microorganismes a l'LCR	Cultiu positiu
<b>Bacteris Gram-positius</b>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (34,3)
Altres SCN	3 (11,1)
<i>Propionibacterium acnes</i>	1 (3,7)
<b>Bacteris Gram-negatius</b>	
<i>Klebsiella</i> spp	5 (18,5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (7,4)
<i>Pseudomonas</i> spp	2 (7,4)
<i>Escherichia coli</i>	1 (3,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (3,7)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (3,7)
<i>Bacillus cereus</i>	1 (3,7)
<b>Fongs</b>	
<i>Candida tropicalis</i>	1 (3,7)
<b>Total</b>	<b>27 (100)</b>

Els valors de les variables qualitatives s'expressen com a número (percentatge). LCR: líquid cefalorraquidi, SCN: *Staphylococcus coagulasa* negatiu.

#### 5.4.2. Característiques analítiques de la població amb ventriculitis amb contaminació ventricular segons resultat del cultiu de l'LCR

De la totalitat de pacients amb ventriculitis, 22 van presentar ventriculitis amb criteris clínics i cultiu microbiològic d'LCR positiu. Els 7 restants es van diagnosticar per criteris clínics sense obtenir mai confirmació microbiològica (figura 30).

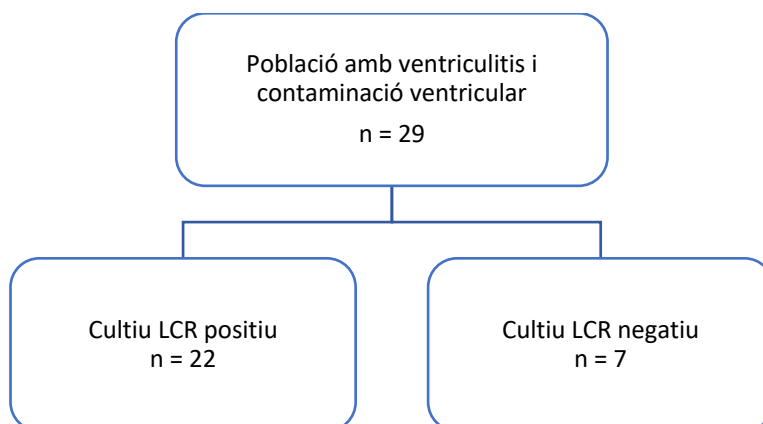


Figura 30. Classificació de la població amb ventriculitis amb contaminació ventricular en funció del resultat del cultiu d'LCR (n=29). LCR: líquid cefalorraquidi.

S'analitza a la següent taula (taula 18) els resultats analítics dels pacients amb ventriculitis segons si el cultiu ha evidenciat creixement bacterià (cultiu LCR positiu) o no (cultiu LCR negatiu).

Taula 18. Dades bioquímiques d'LCR i sang perifèrica en pacients amb ventriculitis segons si presenten cultiu d'LCR positiu o no.

	Cultiu LCR positiu (n = 22)	Cultiu LCR negatiu (n = 7)	p
<b>Líquid cefalorraquidi</b>			
Cèl·lules nucleades, mm <sup>3</sup>	427,0 [108,7-1986,0]	74,0 [32,0-79,0]	1,000
Cèl·lules PMF, %	88,5 [67,2-93,0]	26,0 [21,0-68,0]	0,032
Cèl·lules mononucleades, %	11,5 [7-32,7]	21,0 [0,0-34,9]	0,032
Hematies, mm <sup>3</sup>	3950,0 [2320,0-17800,0]	16900,0 [2800,0-124000,0]	0,262
Glucosa, mg/dL	52,5 [8,2-65,2]	18,0 [7,0-102,0]	0,878
Proteïnes, mg/dL	75,5 [35,6-235,6]	57,9 [31,4-88,9]	0,333
Làctic, mmol/L (n=15)	5,6 [3,0-11,6]	3,2 [3,0-5,2]	0,395
<b>Sang perifèrica</b>			
Leucòcits, u/μL	13855 [10807-16812]	12920 [10940-20250]	0,838
Neutròfils, %	84,9 [78,7-88,3]	82,6 [79-86,1]	0,346
Hematies, x10 <sup>6</sup> u/μL	3,7 [3,1-4,3]	3,4 [3,2-4,2]	0,799
Glucosa, mg/dL	164,5 [143,7-185,2]	142 [117,0-265,0]	0,524
Làctic, mmol/L (n=6)	1,3 [0,3-1,9]	1,0 [0,9-]	0,643
PCR, mg/dL (n=20)	7,5 [1,7-9,7]	3,7 [2,8-13,1]	0,965

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartílic 25-75]. LCR: líquid cefalorraquidi, PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears.

Amb aquestes dades es calcula el *Cell Index* i la ràtio glucosa LCR/SP a ambdós grups.

- *Cell Index*

Al grup ventriculitis amb cultiu d'LCR positiu s'obté una mitjana dels valors del *Cell Index* de 5,1 [3,0-6,4], al grup ventriculitis amb cultiu d'LCR negatiu s'obté una mitjana de 5,3 [3,0-12,1] i al grup control de 0,2 [0,0-0,8].

El *Cell Index* va presentar un valor superior tant a la població amb ventriculitis amb cultiu d'LCR positiu respecte a la població control [5,1 vs 0,2; p <0,001], com a la població amb ventriculitis amb cultiu d'LCR negatiu respecte al control [5,3 vs 0,2; p <0,001]. No s'han trobat diferències respecte al *Cell Index* entre les ventriculitis amb cultiu d'LCR positiu o negatiu [5,1 vs 5,3; p = 0,541] (figura 31).



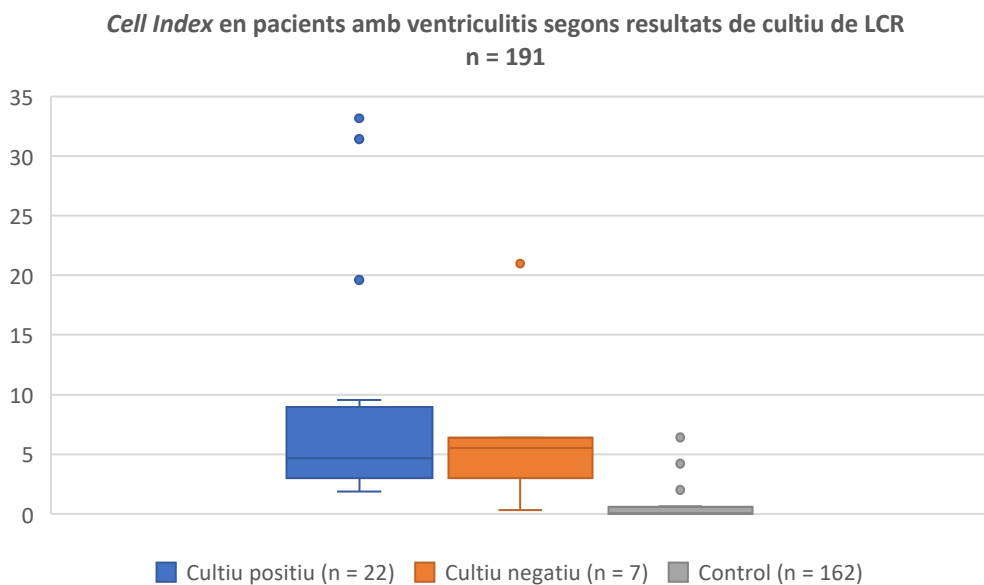


Figura 31. *Cell Index* de la població amb ventriculitis en funció del resultat del cultiu d'LCR (n=191). LCR: líquid cefalorraquídi.

- Ràtio glucosa LCR/SP

Al grup ventriculitis amb cultiu d'LCR positiu s'obté una mitjana dels valors de la ràtio glucosa LCR/SP de 0,2 [0,0-0,4], al grup ventriculitis amb cultiu d'LCR negatiu s'obté una mitjana de 0,3 [0,1-0,4] i al grup control de 0,6 [0,5-0,7].

La ràtio glucosa LCR/SP va presentar un valor inferior tant a la població amb ventriculitis amb cultiu d'LCR positiu respecte a la població control [0,2 vs 0,6;  $p < 0,001$ ], com a la població amb ventriculitis amb cultiu d'LCR negatiu respecte al control [0,3 vs 0,6;  $p < 0,001$ ]. No s'han trobat diferències respecte a la ràtio glucosa LCR/SP entre les ventriculitis amb cultiu d'LCR positiu o negatiu [0,2 vs 0,3;  $p = 0,823$ ] (figura 32).

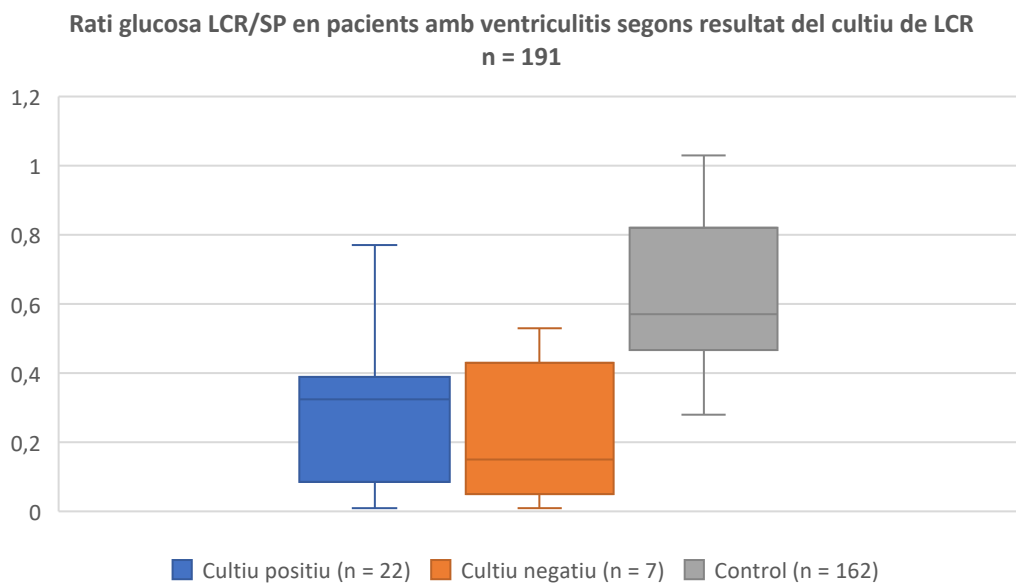


Figura 32. Ràtio glucosa LCR/SP de la població amb ventriculitis en funció del resultat de cultiu de l'LCR (n=191). LCR: líquid cefalorraquidi, SP: sang perifèrica.

### Característiques analítiques de la població amb ventriculitis i contaminació ventricular en funció del Gram del microorganisme al cultiu d'LCR

Dels pacients amb ventriculitis i contaminació ventricular que presenten el cultiu positiu de l'LCR es divideixen segons si el microorganisme causant ha estat bacteris Gram-positius o Gram-negatius (figura 33).

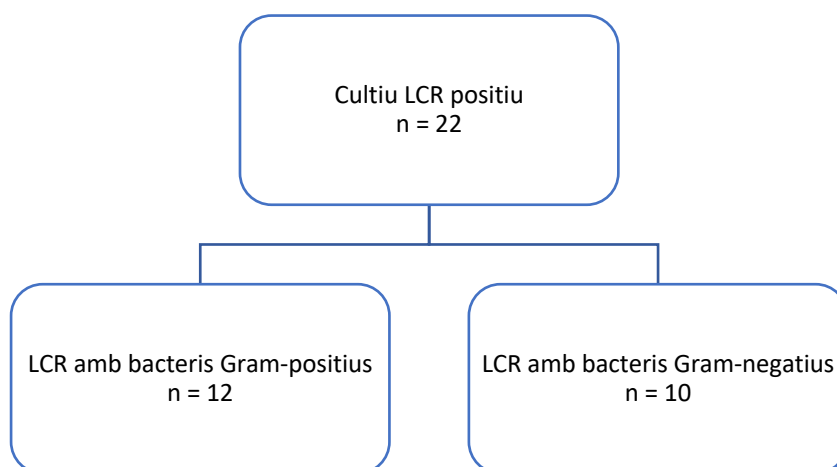


Figura 33. Classificació de la població amb ventriculitis i contaminació ventricular amb cultiu LCR positiu en funció del Gram de la bactèria (n=22). LCR: líquid cefalorraquidi.

S'analitzen els paràmetres citobioquímics en funció d'aquesta classificació per valorar les diferents repercussions analítiques que poden tenir i els resultats es mostren a la taula 19.

Taula 19. Dades bioquímiques d'LCR i sang perifèrica en funció de si la ventriculitis ha estat causada per bacteris Gram-negatius o Gram-positius.

	Ventriculitis per bacteris Gram-positius (n = 12)	Ventriculitis per bacteris Gram-negatius (n = 10)	p
<b>Líquid cefalorraquidi</b>			
Cèl·lules nucleades, mm <sup>3</sup>	274,5 [67,5-462,7]	1221,5 [427,2-4407,0]	0,021
Cèl·lules PMF, %	70,0 [57,1-89,3]	92,9 [88,7-94,2]	0,011
Cèl·lules mononucleades, %	30,0 [10,7-42,9]	7,1 [5,7-11,2]	0,011
Hematies, mm <sup>3</sup>	10340,0 [3565,0-23825,0]	2580,0 [1215,0-17800,0]	0,147
Glucosa, mg/dL	65,0 [57,5-101,0]	9,5 [4,5-31,2]	0,002
Proteïnes, mg/dL	55,0 [34,7-85,8]	202,0 [50,1-468,7]	0,086
Làctic, mmol/L (n=11)	4,2 [2,2-5,6]	11,6 [5,9-12,8]	0,052
<b>Sang perifèrica</b>			
Leucòcits, u/μL	13075,0 [10312,5-14367,5]	13610,0 [9975,0-19147,0]	0,129
Neutròfils, %	82,0 [77,2-87,3]	87,4 [81,1-90,1]	0,166
Hematies, x10 <sup>6</sup> u/μL	3,8 [3,3-4,3]	3,6 [2,9-4,2]	0,356
Glucosa, mg/dL	176,0 [162,0-215,2]	142,5 [124,7-168,2]	0,006
Làctic, mmol/L (n=4)	1,5 [0,1-]	1 [1,0-1,0]	0,655
PCR, mg/dL (n=8)	8,7 [1,7-11,2]	6,1 [1,6-8,5]	0,417

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75]. PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears.

Amb aquestes dades es calcula el *Cell Index* i la ràtio glucosa LCR/SP a ambdós grups.

- *Cell Index*

Al grup ventriculitis per gèrmens Gram-positius s'obté una mitjana dels valors del *Cell Index* de 3,7 [2,4-7,7], al grup ventriculitis per gèrmens Gram-negatius s'obté una mitjana de 9,5 [4,7-31,9] i al grup control de 0,2 [0,0-0,8].

El *Cell Index* va presentar un valor superior tant a la població amb cultiu positiu per microorganismes Gram-negatius respecte a la població control [9,5 vs 0,2; p <0,001], com a la població amb cultiu positiu per microorganismes Gram-positius respecte al control [3,7 vs 0,2; p <0,001]. Les ventriculitis per gèrmens Gram-negatius van presentar valors de *Cell Index* més elevats que les ventriculitis per Gram-positius [9,5 vs 3,7; p = 0,030] (figura 34).

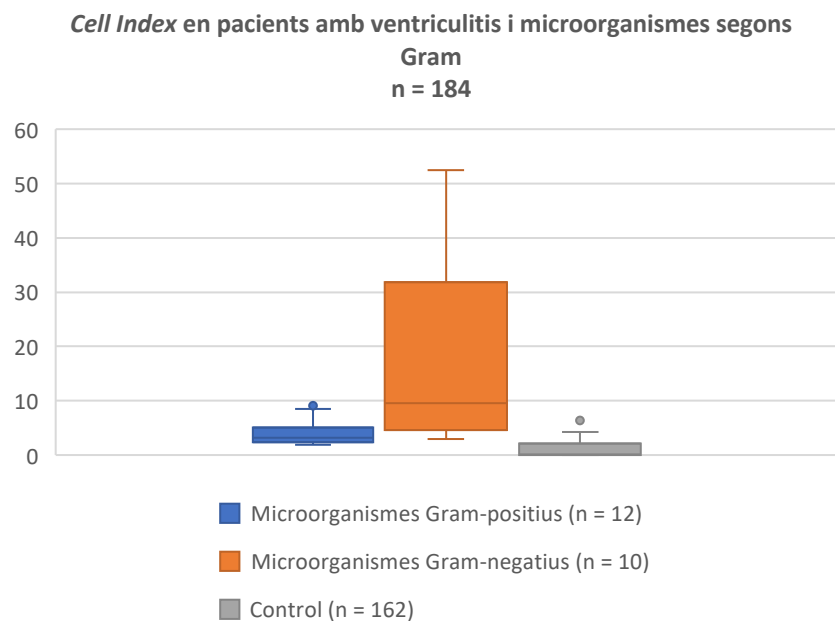


Figura 34. Cell Index de la població amb ventriculitis en funció del microorganisme segons el Gram (n=184). LCR: líquid cefalorraquidi.

- Ràtio Glucosa LCR/SP

Al grup ventriculitis per gèrmens Gram-positius s'obté una mitjana dels valors de la ràtio glucosa LCR/SP de 0,3 [0,1-0,4], al grup ventriculitis per gèrmens Gram-negatius s'obté una mitjana de 0,1 [0,0-0,2] i al grup control de 0,6 [0,5-0,7].

La ràtio glucosa LCR/SP va presentar un valor inferior tant a la població amb cultiu positiu per microorganismes Gram-negatius respecte a la població control [0,1 vs 0,6;  $p < 0,001$ ], com a la població amb cultiu positiu per microorganismes Gram-positius respecte al control [0,3 vs 0,6;  $p < 0,001$ ]. Les ventriculitis per gèrmens Gram-negatius van presentar valors de ràtio glucosa LCR/SP més baixos que les ventriculitis per gèrmens Gram-positius [0,1 vs 0,3;  $p = 0,003$ ] (figura 35).

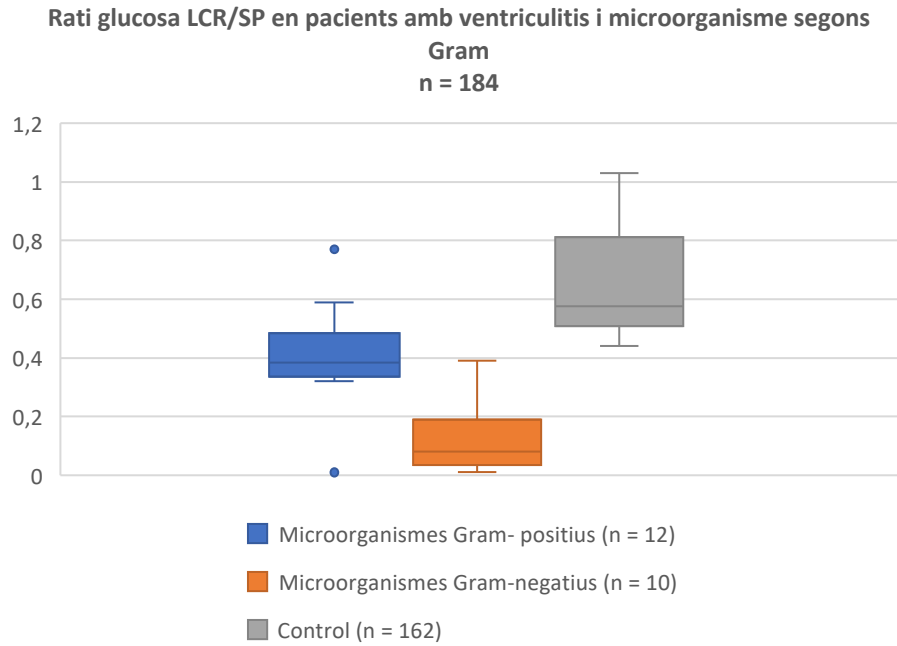


Figura 35. Ràtio glucosa LCR/SP de la població amb ventriculitis en funció del microorganisme segons el Gram (n=184). LCR: líquid cefalorraquidi, SP: sang perifèrica.

### 5.5. POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR I ESTUDI ANALÍTIC EN EL MOMENT DE COL·LOCACIÓ DEL DVE

En total, dels 191 pacients inclosos a l'estudi amb hemorràgia intraventricular, 65 presenten anàlisi d'LCR i sang perifèrica a l'ingrés i es classifiquen en 2 grups segons si desenvoluparan o no ventriculitis durant en seu ingrés a UCI (figura 36).

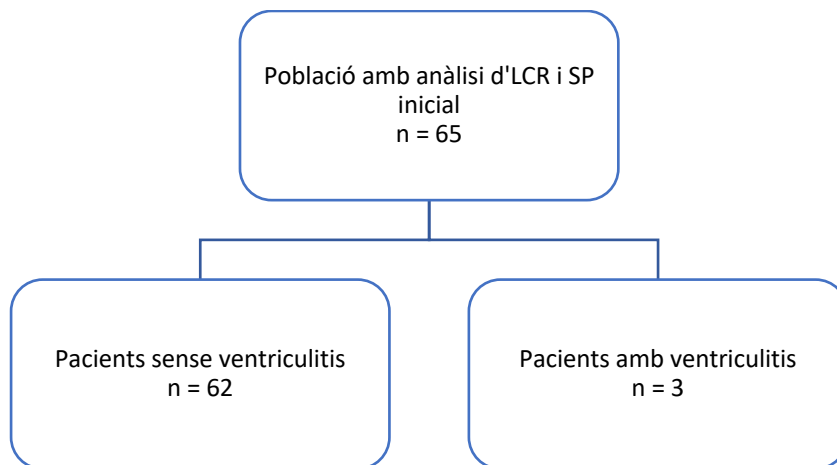


Figura 36. Classificació de la població amb anàlisi de mostra d'LCR i SP en el moment de l'ingrés o fins a un màxim de 48h des de l'ingrés, en funció de ventriculitis (n=65). LCR: líquid cefalorraquidi, SP: sang perifèrica.

L'anàlisi dels paràmetres analítics en els pacients que presenten anàlisi d'LCR i sang perifèrica en el moment de l'ingrés hospitalari o que, com a tard, presenten aquesta anàlisi dintre de les primeres 48h de col·locació del DVE es mostra a la taula 20.

Taula 20. Dades bioquímiques d'LCR i sang perifèrica de la població amb contaminació ventricular que presenten anàlisi en el moment d'ingrés.

	<b>Control (n = 62)</b>	<b>Ventriculitis (n = 3)</b>	<b>p</b>
<b>Líquid cefalorraquidi</b>			
Cèl·lules nucleades, mm <sup>3</sup>	88,5 [10,0-368,2]	2,0 [0,0-]	0,373
Cèl·lules PMF, %, n = 61	60,5 [9,7-77,3]	32,0 [32,0-32,0]	0,475
Cèl·lules mononucleades, %, n = 61	23,0 [5,2-40,0]	68,0 [68,0-68,0]	0,130
Hematies, mm <sup>3</sup>	41400 [11150-151925]	11000 [10200-]	0,802
Glucosa, mg/dL	63,2 [33,1-84,4]	96,0 [84,0-]	0,039
Proteïnes, mg/dL	106,5 [83,4-141,2]	22,3 [1,0-]	0,235
Làctic, mmol/L, n = 17	3,8 [3,1-5,8]	5,7 [5,6-]	0,263
<b>Sang perifèrica</b>			
Leucòcits, u/μL	13610 [9975-19147]	11880 [10990-]	0,766
Neutròfils, %	84,5 [79,9-89,3]	87,2 [83,8-]	0,639
Hematies, x10 <sup>6</sup> u/μL	3,6 [3,3-4,2]	4,1 [3,1-]	0,628
Glucosa, mg/dL	150,0 [130,7-173,0]	120,0 [102,0-]	0,061
Làctic, mmol/L, n = 22	1,6 [1,1-2,2]		
PCR, mg/dL, n = 35	2,9 [1,3-10,9]		

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75]. PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears.

No es troben diferències significatives entre ambdós grups respecte al *Cell Index* amb una mitjana de 0,1 [0-] al grup que desenvoluparà ventriculitis vs 0,2 [0-0,5] al grup control; p = 0,378 (figura 37).

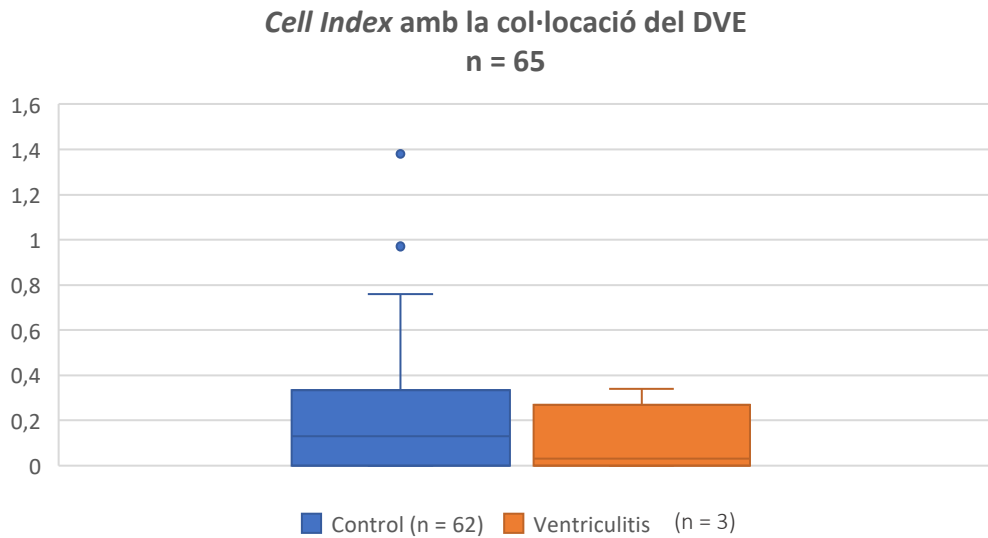


Figura 37. Cell Index de la població a estudi en funció de ventriculitis en el moment de la col·locació del DVE (n=65). DVE: drenatge ventricular extern.

Si que es troben diferències significatives a la ràtio glucosa LCR/SP amb una mitjana de 0,5 al grup control [0,4-] vs 0,7 [0,6-0,7] al grup que desenvoluparà ventriculitis durant l'ingrés a UCI;  $p = 0,011$  (figura 38).

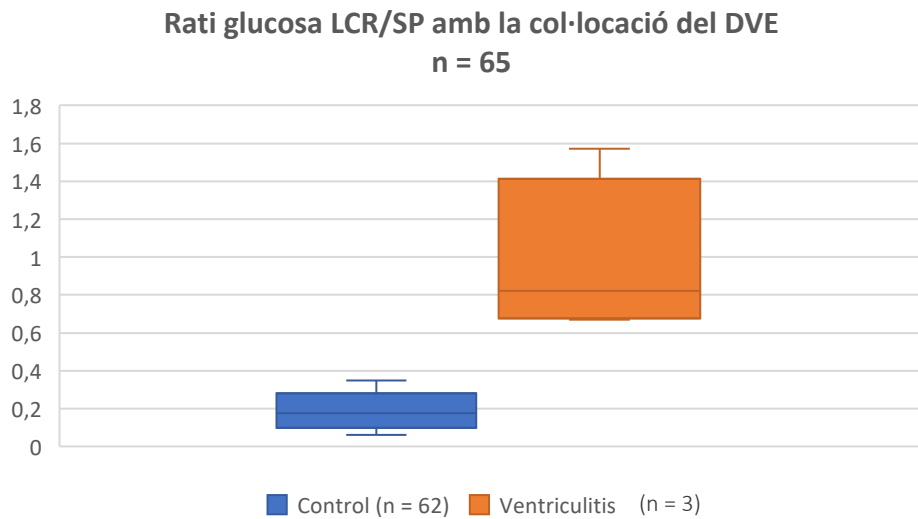


Figura 38. Ràtio glucosa LCR/SP de la població a estudi en funció de ventriculitis en el moment de col·locació del DVE (n=65). DVE: drenatge ventricular extern, LCR: líquid cefalorraquidi, SP: sang perifèrica.

## 5.6. POBLACIÓ SENSE CONTAMINACIÓ VENTRICULAR D'ACORD AMB EL DIAGNÒSTIC DE VENTRICULITIS

La població analitzada anteriorment, independentment de la patologia inicial, presentava contaminació ventricular. A aquest apartat s'analitzen els paràmetres generals i analítics en un grup de pacients neurocrítics del mateix període de l'estudi sense contaminació ventricular evidenciada per proves d'imatge i es classifiquen en dos grups en funció de si presenten o no ventriculitis (figura 39).

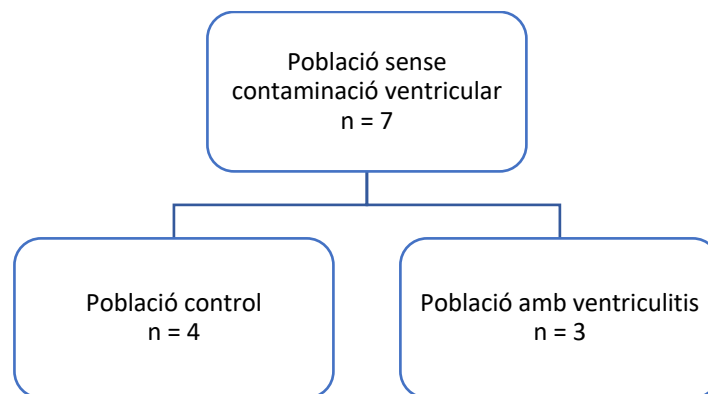


Figura 39. Distribució dels pacients amb DVE i sense contaminació ventricular en funció de la presència o no de ventriculitis (n=7).

### 5.6.1. Característiques generals de la població sense contaminació ventricular

Es descriuen a la taula 21 les variables demogràfiques i evolutives dels pacients sense contaminació ventricular.



Taula 21. Característiques generals per subgrups en funció del diagnòstic de ventriculitis en pacients sense contaminació ventricular.

	<b>Control (n = 4)</b>	<b>Ventriculitis (n = 3)</b>	<b>p</b>
<b>Demogràfics</b>			
Edat, anys	46 ±11	45 ±10	0,480
Sexe, femení	2 (50)	2 (66,7)	0,659
<b>Patologia d'ingrés</b>			
AVC isquèmic	3 (75,0)	2 (66,7)	0,809
Hemorràgies extraaxials	1 (25,0)	1 (33,3)	0,809
<b>Factors de gravetat</b>			
GCS inicial, punts	7 [4-9]	6 [3-]	0,480
APACHE II, punts	21 [11-22]	14 [9-]	0,285
<b>Tractament</b>			
Conservador	2 (50,0)	0 (0,0)	0,147
Quirúrgic	2 (50,0)	3 (100,0)	0,147
<b>Drenatge ventricular extern</b>			
Nombre de DVE previ a la mostra d'LCR analitzada	1 [1-1]	1 [1-2]	1,000
Permanència del DVE a la mostra d'LCR analitzada, dies	6 [1-9]	7 [6-]	0,480
Permanència total del DVE, dies	9,5 [6-16]	9 [6-]	0,858
<b>Procediments en UCI</b>			
Traqueostomia	0 (0)	1 (33,3)	0,212

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75] o mitja ±desviació estàndard. Els valors de les variables qualitatives s'expressen com a número (percentatge). APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*, AVC: accident vascular cerebral, DVE: drenatge ventricular extern; GCS: *Glasgow Coma Scale*, LCR: líquid cefalorraquidi, UCI: Unitat de Cures Intensives.

### 5.6.2. Característiques analítiques de la població sense contaminació ventricular

A la taula 22 es mostren els resultats de l'anàlisi de les variables analítiques d'LCR i sang perifèrica en pacients sense contaminació ventricular.

Taula 22. Dades bioquímiques d'LCR i sang perifèrica en pacients sense contaminació ventricular.

	Control (n = 4)	Ventriculitis (n = 3)	p
<b>Líquid cefalorraquidi</b>			
Cèl·lules nucleades, mm <sup>3</sup>	10,0 [5,0-213,0]	188,0 [10,0-]	0,476
Cèl·lules PMF, %	0,0 [0,0-60,5]	75,0 [0,0-]	0,329
Cèl·lules mononucleades, %	0,0 [0,0-14,5]	17,0 [0,0-]	0,329
Hematies, mm <sup>3</sup>	5677 [896-18200]	3300 [810-]	1,000
Glucosa, mg/dL	86,0 [68,8-131,0]	96,0 [48,0-]	0,724
Proteïnes, mg/dL	13,6 [5,6-153,7]	72,3 [24,5-]	0,289
Làctic, mmol/L, n = 4	6,5 [5,9-]	4,0 [3,2-]	0,121
<b>Sang perifèrica</b>			
Leucòcits, u/μL	15500 [11782-19517]	13790 [12650-]	1,000
Neutròfils, %	87,9 [78,2-90,7]	82,6 [76,8-]	0,629
Hematies, x10 <sup>6</sup> u/μL	4,4 [3,2-5,6]	3,6 [3,5-]	0,724
Glucosa, mg/dL	128,5 [97,0-200,5]	125,0 [122,0-]	0,724
Làctic, mmol/L, n = 2	1,4 [1,0-]		
PCR, mg/dL, n = 5	2,4 [2,2-]	2,4 [0,2-]	1,000

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartílic 25-75]. PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears.

Amb aquestes dades es calcula el *Cell Index* i la ràtio glucosa LCR/SP a ambdós grups.

- *Cell Index*

El *Cell Index* al grup ventriculitis presenta una mitjana de 5,1 [3,2-] vs 0,0 [0,0-1,0] al grup control, p = 0,028 (figura 40).

**Cell Index en pacients sense contaminació ventricular**  
n = 7

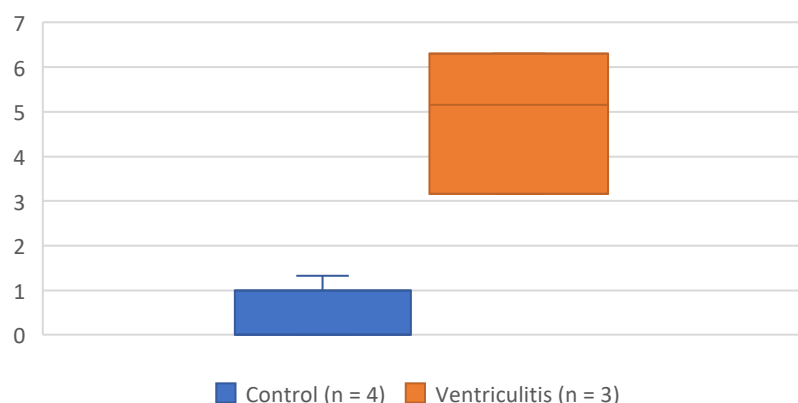


Figura 40. *Cell Index* de la població a estudi en funció de ventriculitis sense contaminació ventricular (n=7).

- Ràtio glucosa LCR/SP

La ràtio glucosa LCR/SP va presentar un valor de 0,5 [0,4-] al grup ventriculitis vs 0,7 [0,6-0,7] al grup control,  $p = 0,629$  (figura 41).

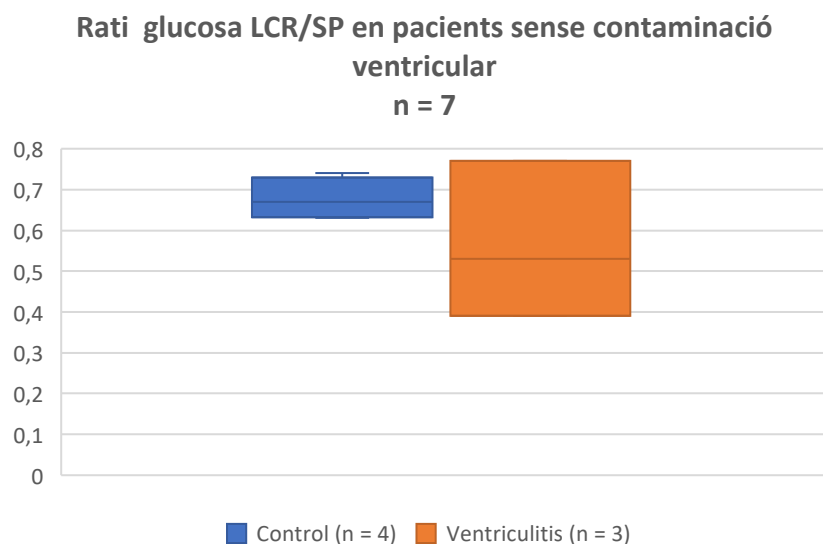


Figura 41. Ràtio glucosa LCR/SP de la població a estudi en funció de ventriculitis sense hemorràgia intraventricular (n=7). LCR: líquid cefalorraquidi, SP: sang perifèrica.

El *Cell Index* ha resultat significatiu als pacients sense contaminació ventricular a l'anàlisi bivariada amb una  $p = 0,028$ . S'estableix el mateix punt de tall que als pacients amb contaminació ventricular ( $Cell Index \geq 5$ ) i s'obté una  $p = 0,143$ .

## 5.7. ANÀLISI DE LA POBLACIÓ TOTAL DELS PACIENTS AMB VENTRICULITIS D'ACORD AMB LA PRESENCIA DE CONTAMINACIÓ VENTRICULAR

De tots els pacients amb ventriculitis inclosos a l'estudi, es comparen els resultats de la població amb ventriculitis segons si presenten contaminació ventricular o no (figura 42).

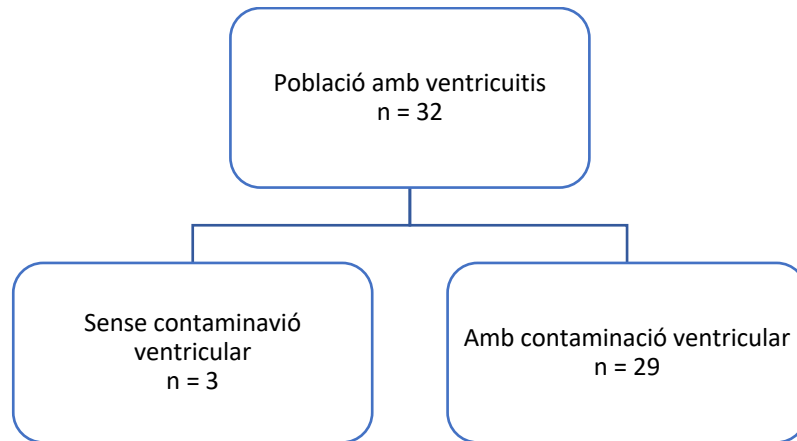


Figura 42. Distribució de la població amb ventriculitis en funció de si presenten o no contaminació ventricular (n=32).

A la taula 23 es mostren les variables analítiques d'LCR i sang perifèrica en els pacients amb ventriculitis classificats en funció de si presenten o no contaminació ventricular.

Taula 23. Població amb ventriculitis segons si presenten contaminació ventricular.

	Sense contaminació ventricular (n = 3)	Amb contaminació ventricular (n = 29)	p
<b>Líquid cefalorraquidi</b>			
Cèl·lules nucleades, mm <sup>3</sup>	188 [10,0-]	396,0 [129,0-2105,5]	0,075
Cèl·lules PMF, %	75,0 [0,0-]	80,0 [60,1-92,4]	0,301
Cèl·lules mononucleades, %	17,0 [0,0-]	20,0 [7,6-39,1]	0,400
Hematies, mm <sup>3</sup>	3300 [810-]	4700 [2580-20150]	0,301
Glucosa, mg/dL	96,0 [48,0-]	48,0 [7,5-72]	0,121
Proteïnes, mg/dL	72,3 [24,5-]	59,4 [35,2-185,4]	0,722
Làctic, mmol/L, n = 17	4,0 [3,2-]	4,7 [3,0-8,9]	0,765
<b>Sang perifèrica</b>			
Leucòcits, u/μL	13790 [12650-]	13830 [10865-17025]	0,674
Neutròfils, %	82,6 [76,8-]	83,8 [79,3-87,6]	0,698
Hematies, x10 <sup>6</sup> u/μL	3,6 [3,5-]	3,6 [3,2-4,3]	0,497
Glucosa, mg/dL	125,0 [122,0-]	162,0 [140,0-188,5]	0,457
Làctic, mmol/L, n = 2		1,1 [0,7-1,6]	
PCR, mg/dL, n = 22	2,4 [0,2-]	6,5 [2,4-9,5]	0,170

Els valors de les variables quantitatives s'expressen com mitjana [rang interquartilic 25-75]. PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears.

Amb aquestes dades es calcula el *Cell Index* i la ràtio glucosa LCR/SP a ambdós grups.

- *Cell Index*

Al grup ventriculitis sense contaminació ventricular s'obté una mitjana dels valors del *Cell Index* de 5,1 [3,2-], al grup ventriculitis amb contaminació ventricular s'obté una mitjana de 5,2 [3,1-9,5] i al grup control de 0,2 [0,0-0,8].

El *Cell Index* va presentar un valor superior tant a la població amb ventriculitis sense contaminació ventricular respecte a la població control [5,1 vs 0,2;  $p < 0,001$ ], com a la població amb ventriculitis amb contaminació ventricular respecte al control [5,2 vs 0,2;  $p < 0,001$ ]. No s'han trobat diferències respecte al *Cell Index* entre les ventriculitis sense o amb contaminació ventricular [5,1 vs 5,2;  $p = 0,923$ ] (figura 43).

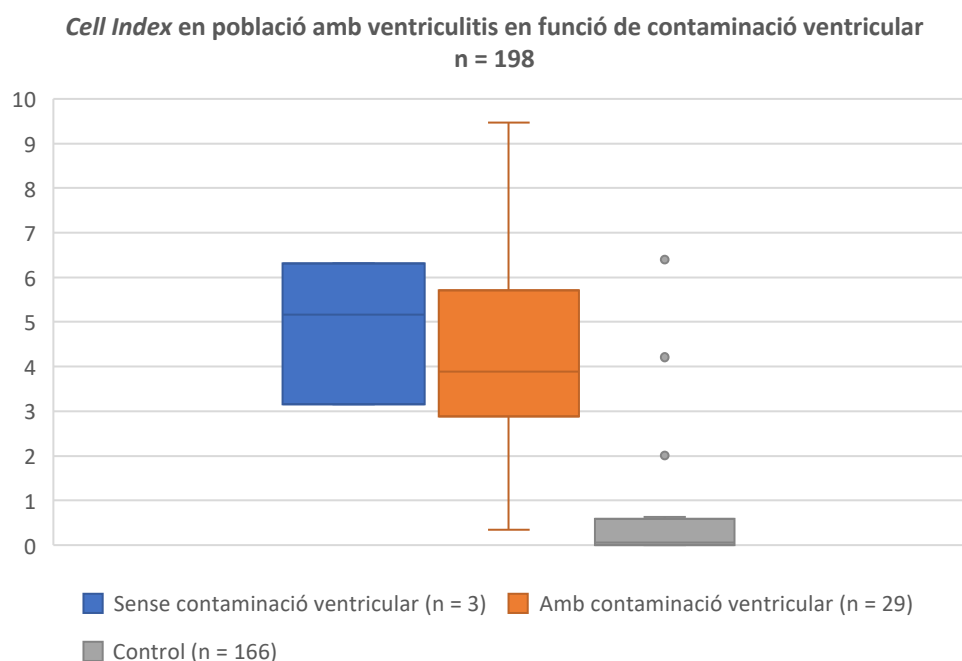


Figura 43. *Cell Index* de la població amb ventriculitis en funció de contaminació ventricular (n=198).

- Ràtio glucosa LCR/SP

La ràtio glucosa LCR/SP en la població amb ventriculitis sense contaminació ventricular va presentar un valor de 0,5 [0,4-], a la població amb contaminació ventricular de 0,2 [0,1-0,4] i al grup control de 0,6 [0,5-0,7].

La ràtio glucosa LCR/SP va presentar un valor inferior a la població amb contaminació ventricular respecte a la població control [0,2 vs 0,6;  $p < 0,001$ ]. No s'han trobat diferències a la ràtio glucosa LCR/SP a la població amb ventriculitis sense contaminació ventricular respecte al control [0,5 vs 0,6;  $p = 0,584$ ]. Les ventriculitis amb contaminació ventricular van presentar valors de ràtio

glucosa LCR/SP més baixos que les ventriculitis sense contaminació ventricular [0,2 vs 0,5; p = 0,015] (figura 44).

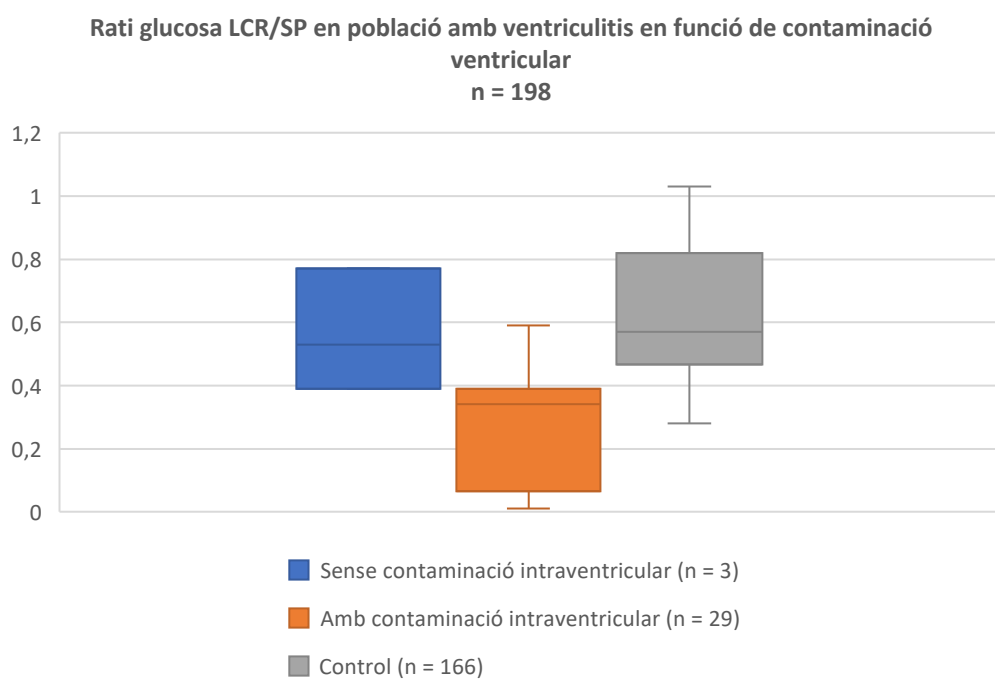


Figura 44. Ràtio glucosa LCR/SP de la població amb ventriculitis en funció de contaminació ventricular (n=198). LCR: líquid cefalorraquídi, SP: sang perifèrica.



## 6. DISCUSSIÓ

---

Al treball portat a terme s'analitza el *Cell Index* des de diferents punts. A l'anàlisi central s'estudia la validesa diagnòstica del *Cell Index* en els casos de ventriculitis amb contaminació ventricular relacionada amb DVE.

Durant els últims anys s'han descrit diferents definicions de ventriculitis<sup>39-44</sup>. El present estudi està basat en la definició de la CDC/NHSN<sup>39</sup> perquè inclou també, a banda de pacients amb cultiu d'LCR positiu i criteris compatibles, pacients amb cultius negatius si reuneixen una sèrie de criteris clínics i analítics. Això fa que aquesta definició sigui la més utilitzada actualment i la més aplicable a l'entorn de les UCI, ja que els pacients crítics sovint reben antibioticoteràpia i els cultius són negatius en un percentatge no menyspreable<sup>47,50,120</sup>.

Tot i així, la ventriculitis relacionada amb DVE segueix sent un repte clínic degut a que la simptomatologia en molts casos queda emmascarada per la pròpia patologia neurocrítica o per l'ús de sedants, la bioquímica de l'LCR està alterada degut a la presència de sang intraventricular i el resultat microbiològic requereix un temps de cultiu i en molts casos pot ser negatiu.

Des de fa anys i a l'actualitat, el *Gold Standard* per al diagnòstic de ventriculitis segueix sent el cultiu microbiològic que presenta els avantatges de poder tenir informació preliminar del tipus de microorganisme amb la tinció de Gram i permet identificar el microorganisme en un medi de cultiu; però també presenta inconvenients, com la important davallada de la sensibilitat amb l'ús d'antibiòtics que augmenta la probabilitat de tenir un cultiu negatiu, la poca especificitat en diferenciar colonització o contaminació o el temps d'incubació requerit que es pot demorar des de 48h fins a 7 dies o més<sup>75</sup>.

A aquest estudi s'estudia el valor del *Cell Index* com a eina més ràpida i eficaç respecte als mètodes de diagnòstic actuals. El *Cell Index* permetria un inici més precís del tractament en cas de ventriculitis, que reduiria la morbimortalitat dels pacients, i també seria una eina útil per reduir la pressió antibiòtica en cas de que el valor no sigui indicatiu de ventriculitis en pacients amb DVE. El *Cell Index* està plantejat en la població que presenta contaminació ventricular ja que en el moment del sagnat, l'LCR es dilueix amb els eritròcits i leucòcits. Aquest índex reflecteix la relació de proporció de cèl·lules sanguínies intraventriculars amb el nombre de cèl·lules a la sang perifèrica. Aquests estan presents a l'LCR en una proporció similar a la de la sang perifèrica i aquesta proporció hauria d'aproximar-se a 1 en absència d'infecció<sup>92</sup>. El present estudi és el primer treball on s'estudia si hi ha diferències en el *Cell Index* dintre de la població



amb ventriculitis segons si el cultiu d'LCR és positiu o negatiu i també és el primer treball on s'analitza aquest índex exclusivament en la població sense contaminació ventricular radiològica.

D'altra banda, els nivells de lactat a l'LCR estan validats al diagnòstic de meningitis adquirida a la comunitat per diferenciar entre origen bacterià o víric, però no ha estat gaire estudiat en la població amb un LCR alterat com quan existeix contaminació ventricular o algun dispositiu intern com el DVE<sup>39</sup>. Quan existeix hemorràgia intraventricular, com és el cas de la nostra població, el lactat<sub>LCR</sub> ja pot estar elevat per la glucòlisi anaeròbia i en casos de vasoespasme els nivells poden augmentar, pel que no està definida la validesa diagnòstica en aquestes situacions<sup>112</sup>.

## **6.1. CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ INCLOSA AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR**

La població d'aquesta part de l'estudi inclou únicament pacients crítics amb DVE i contaminació ventricular.

Les característiques demogràfiques dels pacients quant a edat i gènere no difereixen quant a les dades recollides a un estudi multicèntric que analitza 42 estudis i 2.530 pacients neurocrítics<sup>79</sup>. Són pacients amb una mitjana d'edat de 56 anys i igual proporció entre homes i dones. Al nostre estudi la patologia d'ingrés predominant és l'HSA (71,2%) on el 91,9% són Fisher IV pel que és força comú l'obstrucció dels conductes ventriculars per la pròpia sang intraventricular amb la hidrocefàlia conseqüent; i amb menys proporció AVC hemorràgic i TCE greu. Aquestes dades coincideixen amb els estudis publicats on a la metaanàlisi de població neurocrítica un 43% dels pacients inclosos presenten HSA com a patologia inicial, seguit de l'hemorràgia intraparenquimatosa que es presenta en un 15% dels subjectes analitzats<sup>79</sup>, pel que tampoc hi ha diferències entre la nostra població i les dades publicades. Les proporcions de comorbiditats dels pacients són similars a les publicades a altres estudis de neurocrítics<sup>121,122</sup> on la comorbiditat predominant és l'HTA, present a un 50% dels pacients al nostre estudi i que al mateix temps facilita la ruptura d'aneurismes intracranials (principal causa d'HSA) i és la principal causa d'hemorràgies intraparenquimatoses.

A la població de l'estudi amb HSA, un 68,6% han requerit de tractament endovascular, amb proporció similar a altres estudis amb població HSA<sup>123</sup>. La necessitat de neurocirurgia, que és un factor de risc descrit associat a ventriculitis, es va presentar en un 35% dels casos del nostre estudi i tampoc es troben diferències a altres estudis amb població HSA neurocrítica on està descrita una necessitat de tractament quirúrgic del 33%<sup>65,123</sup>.

En els pacients neurocrítics la traqueostomia es requereix per al maneig de la via aèria si no es pot realitzar extubació després de 10-15 dies d'intubació orotraqueal. Es manté fins que tant el nivell de consciència com la capacitat tussígena milloren suficientment com per manegar les secrecions i mantenir la via aèria permeable<sup>124</sup>. També és una tècnica que aplicada de manera precoç (entre 7 i 9 dies d'intubació orotraqueal) en el pacient neurocrític amb disminució de nivell de consciència persistent o amb tendència a l'agitació, disminueix els dies de ventilació mecànica, la incidència de pneumònia nosocomial i facilita la rehabilitació<sup>125</sup>. Al nostre estudi un 29,9% dels pacients han requerit traqueostomia i tampoc hi ha diferències respecte als resultats d'una metaanàlisi amb població neurocrítica que va abastar un període de 10 anys, des de 2001 fins a 2011, on s'analitza la incidència d'aquesta tècnica en pacients neurocrítics que està entre el 28 i 32,1%<sup>124</sup>.

A banda de les ventriculitis, a la població estudiada s'han registrat altres infeccions concomitants on predomina la infecció respiratòria a un 31,4% dels pacients, en molts casos per broncoaspiració o pneumònia associada a ventilació mecànica, tal i com es descriu a altres estudis amb població neurocrítica, com el de Gordon et al. on reporten infeccions respiratòries en un 33% dels pacients inclosos<sup>52</sup>.

L'estada a UCI dels pacients al nostre estudi ha estat una mitjana de 17 dies amb una estada hospitalària de 31 dies i no existeixen diferències respecte a les publicacions a les neuroUCI on l'estada a la unitat de crítics compta també amb una mitjana de 17 dies i una mitjana d'estada hospitalària de 28 dies<sup>126</sup>. La mortalitat a l'UCI del nostre estudi és del 18%, la mateixa mortalitat reportada a altres neuroUCI<sup>127</sup> i lleugerament més baixa que a altres UCI polivalents on es registra una mortalitat a UCI del 21% i hospitalària del 35%<sup>121</sup>.

Els paràmetres analítics a l'LCR presenten predominança d'hematies al tractar-se de pacients amb contaminació ventricular i també pleocitosi i lactat lleugerament elevat a conseqüència del procés inflamatori secundari a l'agressió de l'SNC.

Els paràmetres analítics a sang perifèrica reflecteixen una situació d'estrès característica dels pacients crítics. Els nivells de glucosa estan lleugerament elevats, amb una mitjana de 150mg/dl, respecte als valors normals per la resposta adrenèrgica front a l'agressió. Els reactants de fase aguda com la PCR o la leucocitosi també estan discretament elevats respecte al rang normal secundari a la resposta sistèmica inflamatòria per la patologia neurocrítica.

El *Cell Index* i la ràtio glucosa LCR/SP estan en valors no suggestius d'infecció segons les referències als estudis publicats a l'haver predominança de pacients del grup control a l'anàlisi conjunta.

## **6.2. CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR EN FUNCIÓ DE VENTRICULITIS**

### **6.2.1. Característiques generals de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis**

No s'han trobat diferències significatives quant a les característiques demogràfiques en la població amb contaminació ventricular ni quant a la patologia d'ingrés.

Els pacients del grup control presenten un índex APACHE II de 18 significativament més alt que el grup ventriculitis que és de 15. Aquest resultat s'explica perquè la ventriculitis és una malaltia nosocomial, que apareix a partir d'uns determinats dies d'estada hospitalària. A aquest estudi gran part dels pacients del grup control presenten un índex APACHE II elevat degut a més gravetat d'ingrés a l'UCI amb una mortalitat més alta en els primers dies d'ingrés i, per tant, sense temps suficient per desenvolupar ventriculitis, per la qual cosa no es pot considerar com un factor protector.

No s'han trobat diferències quant al GCS entre ambdós grups. Els pacients crítics que pateixen hemorràgies intracranials freqüentment mostren signes de meningitis asèptica, com mal de cap, nàusees i rigidesa de clatell i els pacients que estan amb ventilació mecànica invasiva i sedats, la detecció d'un nou dèficit neurològic o canvis al seu estat mental és pràcticament impossible, a banda que l'ús rutinari de tractaments per minimitzar la febre, el *swelling* i altres infeccions disminueixen molt la sensibilitat<sup>44</sup>. A les revisions de la literatura, Muttaiyah et al.<sup>128</sup> no troben diferències quant al GCS entre els pacients del grup ventriculitis respecte al grup control, ni tampoc quant a la temperatura corporal.

A aquest estudi un 33,3% dels pacients del grup control ha rebut tractament conservador sense necessitat de cap procediment neuroinvasiu (excepte la col·locació del propi DVE) amb diferències significatives respecte al grup ventriculitis (10,3%). Dels pacients amb ventriculitis un 89,7% dels pacients ha precisat de tractament intervencionista (endovascular o quirúrgic), dels quals un 50% ha requerit d'algun tipus de neurocirurgia sent significativament més alt que al grup control (21%). Els nostres resultats coincideixen amb la literatura actual ja que està descrit

que les intervencions neuroquirúrgiques són un factor de risc per al desenvolupament de ventriculitis<sup>47,129,130</sup>. Varis estudis han abordat directament la relació entre els procediments neuroquirúrgics i la ventriculitis associada a DVE<sup>55,56,119,131</sup>. Holloway et al.<sup>55</sup> van demostrar una taxa d'infecció del DVE del 15,2% en pacients que es van sotmetre a craniectomies (n=211) en comparació amb una taxa d'infecció de només 7,8% en aquells que no van rebre tractament quirúrgic (n=373). Schultz et al.<sup>56</sup> van reportar una associació positiva entre craniectomia i ventriculitis relacionada amb DVE. En un estudi on estan desglossats els procediments quirúrgics en relació amb la ventriculitis per DVE es va trobar que la probabilitat augmentava en pacients amb infecció de la ferida quirúrgica (20,2% [IC 95% 12,1-28,3], RR = 2,55, p = 0,001) en comparació amb aquells sense infecció de la ferida<sup>132</sup>. Altres factors de risc identificats van ser la fuita d'LCR per la ferida quirúrgica (17,5% [IC 95 % 9,96-25,1], RR = 2,18, p = 0,001) o la recraniectomia 24,7% vs 13% en els pacients sense reintervenció, p = 0,001<sup>132</sup>. Arran d'aquests resultats, probablement intervien altres factors per al desenvolupament de ventriculitis després d'una intervenció quirúrgica, més que el propi procediment, com la gravetat de la patologia, l'extensió de la contaminació ventricular, durada de la cirurgia, fístules... però els estudis publicats fins ara són insuficients, amb mides mostrals petites i la majoria d'ells retrospectius.

Hi ha estudis que troben una relació temporal no lineal entre ventriculitis i durada del DVE<sup>32,73,95,133</sup>. Tradicionalment, s'ha recomanat el canvi de DVE cada 5-7 dies, pel perill de colonització i infecció. Les infeccions són rares abans dels 4 dies, després però, augmenten considerablement entre el cinquè i desè dia per, posteriorment, romandre estable<sup>13,56,119</sup>. A un estudi d'Schade et al. l'anàlisi de regressió va mostrar que els pacients portadors de DVE durant més de 15 dies tenien 7 vegades més risc de desenvolupar ventriculitis que els pacients amb temps de permanència del DVE inferior de 15 dies<sup>74</sup>. Altres estudis no troben cap associació entre la durada del DVE i la incidència de ventriculitis<sup>55</sup>. Estudis més recents han demostrat que amb la instauració d'un protocol de manipulació del drenatge i la tunelització, es minimitza molt aquest risc<sup>57</sup>. A la població de l'estudi, la nostra anàlisi ha demostrat que la durada del DVE abans de que es fes el diagnòstic de ventriculitis és estadísticament significativa de cara a augmentar el risc de ventriculitis. Els pacients amb ventriculitis presenten una mitjana de 10 dies des de la col·locació del DVE fins al diagnòstic de ventriculitis i el grup control una mitjana de 5 dies fins a l'extracció de la mostra. Els resultats indiquen que hi ha una associació significativa entre la durada del DVE abans que es fes el diagnòstic de ventriculitis (p = 0,001). És possible que la colonització del catèter ventricular precedeixi els signes i símptomes detectables i, per tant, com més temps estigui el catèter del DVE dins dels ventricles, més gran serà la càrrega bacteriana i,

per tant, més difícil de tractar. Per aquest motiu, el DVE ha de retirar-se tant aviat com sigui possible i, en cas de detecció de ventriculitis i necessitat encara de DVE, sí que està recomanat el seu recanvi quan es detecta la infecció<sup>134</sup>. També alguns pacients del grup control han presentat una major mortalitat els primers dies d'ingrés amb necessitat d'anàlisi d'LCR en algun moment del seu ingrés pel que podria ser un factor de confusió en aquesta variable.

El temps de permanència total del DVE ha estat significativament més perllongat en el cas dels pacients amb ventriculitis amb una mitjana de 26 dies respecte al grup control amb una mitjana de 15 dies. Aquesta disparitat en el resultat té sentit i s'explica per la hiperproducció d'LCR reactiva al procés infecció que perpetua la hidrocefàlia o per la necessitat en algunes ocasions d'antibioticoteràpia intratecal, que es realitza a través del mateix DVE. Un altre motiu és perquè al grup control hi ha hagut pacients que han portat el DVE menys dies simplement perquè la mortalitat ha estat més alta els primers dies.

A més a més, els pacients del grup ventriculitis presenten més recanvis del DVE fins a la detecció de ventriculitis amb una mitjana de 2 DVE al grup ventriculitis vs 1 DVE al grup control. Està descrit que els DVE sovint es colonitzen després dels primers 7 dies de drenatge<sup>53</sup> i algun estudi ha suggerit que el canvi de DVE programat cada 5 dies va disminuir la taxa d'infecció<sup>135</sup>. En un estudi en el qual es va analitzar un protocol de DVE, on es va reduir amb èxit la taxa d'infecció de ventriculitis, va incloure el canvi de catèter programat entre altres intervencions; no obstant, no queda clar quin element del *bundle* va marcar la diferència en el resultat, però el recanvi del catèter no va ser un factor independent<sup>136</sup>. Estudis més recents com Cheng et al.<sup>137</sup>, consideren que els recanvis del DVE de forma empírica són un factor de risc; van objectivar que els recanvis a partir del primer DVE van tenir un efecte significatiu ( $p = 0,007$ ) sobre la taxa d'infecció amb drenatges posteriors més propensos a infectar-se que els primers DVE.

A un estudi els pacients que van ser diagnosticats de ventriculitis bacteriana es trobaven sovint en pitjor condicions clíniques i amb més dependència de ventilació mecànica i, per tant, amb més necessitat de traqueostomia que els que no presentaven ventriculitis<sup>138</sup>. Tanmateix, aquests pacients que requereixen més ventilació mecànica o necessitat de traqueostomia per mal maneig de la via aèria són també els més propensos a desenvolupar ventriculitis o altres infeccions<sup>138</sup>. Tot i això, al nostre estudi no hi ha hagut diferències significatives quant a la necessitat de traqueostomia entre ambdós grups, pel que no ha augmentat la comorbiditat a aquest nivell.

Quant a l'estada dels pacients a l'hospital, no es van detectar diferències quant als dies d'estada a UCI però sí quant a l'estada hospitalària. Els pacients amb ventriculitis van presentar una mitjana d'estada hospitalària de 49 dies respecte als 28 dies dels pacients sense infecció. El tractament de la ventriculitis és un tractament de llarga durada, normalment requereix administració endovenosa d'antibiòtics i en aquelles més resistents fins i tot tractament antibiòtic intratecal<sup>75,104,117</sup>. Aquestes característiques del tractament fan que l'estada hospitalària hagi de ser necessàriament més perllongada en aquells pacients infectats i en els hospitals on per recursos sanitaris els pacients portadors de DVE han de romandre en una unitat de crítics fins que se'ls retira, també augmentaria l'estada a UCI. A molts estudis publicats fins ara s'observa una major estada a UCI<sup>36,119,132,139</sup> i gairebé a tots una major estada hospitalària<sup>56,118,119,129,130</sup> probablement pel que hem esmentat abans. En el nostre cas no augmenta l'estada a UCI ja que a l'Hospital del Mar els pacients amb DVE poden estar a la unitat hospitalària convencional assignada a neurocirurgia. Dasenbrock et al.<sup>139</sup> van observar al seu estudi que les infeccions en pacients amb HSA, com la ventriculitis bacteriana, s'associa de forma independent amb una estada més perllongada a l'UCI, més comorbiditat i una major mortalitat. Lyke et al.<sup>119</sup> van concloure que la ventriculitis relacionada amb DVE s'associa amb una estada hospitalària, major comorbiditat i un cost de l'atenció mèdica significativament més elevat.

No s'han observat diferències quant a la mortalitat tant a UCI com a l'hospitalària tot i que sí que s'observa una tendència més alta en el grup control. Aquesta tendència coincideix també amb l'esmentat abans respecte a l'índex de gravetat a l'ingrés a l'UCI, on l'índex APACHE II és significativament més alt al grup control i, per tant, s'associa amb una mortalitat més alta<sup>140</sup>. Els nostres resultats difereixen de la literatura ja que està descrit que la ventriculitis augmenta la comorbiditat i la mortalitat, sobretot si no es detecta a temps. A un estudi de casos recent va demostrar una taxa de mortalitat del 30% entre els pacients amb ventriculitis, encara que aquesta cohort també incloïa pacients sense DVE<sup>118</sup>. En alguns estudis es reporta una mortalitat per als pacients amb ventriculitis entre 10,3 - 40,8%<sup>141</sup>.

## **6.2.2. Característiques analítiques de la població amb contaminació ventricular en funció del diagnòstic de ventriculitis**

### **6.2.2.1. LCR**

De manera aïllada nombrosos estudis han demostrat la manca de correlació entre els paràmetres bioquímics individuals (recompte de cèl·lules de l'LCR, glucosa i proteïnes) i la predicció de ventriculitis i, per tant, utilitzar-les en aquest context on l'LCR ja està alterat pot

donar lloc a confusions<sup>45,49,138</sup>. Això és degut en part a la freqüent presència de sang, al propi dispositiu ventricular i la seva manipulació que pot induir la producció d'alteracions inflamatòries estèrils de l'LCR com l'elevació del nivell de proteïnes, del recompte cel·lular i descens de glucosa<sub>LCR</sub>. Una altra raó és l'àmplia variabilitat en els líndars per als punts de tall informats a la literatura per a aquests marcadors d'LCR que fa difícils el seu ús<sup>43,47,94</sup>.

Als pacients amb contaminació ventricular, el recompte de cèl·lules a l'LCR pot ser útil, però té baixa sensibilitat i especificitat en aquest subgrup<sup>138,139,142</sup>. A un estudi prospectiu de 172 pacients amb DVE, el recompte de cèl·lules va ser normal en 4 de 18 pacients amb ventriculitis confirmada per cultiu i també, en similar proporció de pacients amb ventriculitis sense cultiu positiu<sup>142</sup>. A un altre estudi es va observar un increment significatiu en la pleocitosi 48h abans de manifestar-se clínicament la ventriculitis i suggereix que la tendència de la pleocitosi augmenta conforme es va instaurant la infecció<sup>44</sup>. Al present estudi sí que s'han trobat diferències significatives quant a la pleocitosi en el moment de detecció de ventriculitis amb 396 cèl·lules/mm<sup>3</sup> vs 88,5 cèl·lules/mm<sup>3</sup> al grup control. Tot i aquesta diferència, la major part dels pacients del grup control compta amb un recompte cel·lular patològic pel que no podem considerar aquest valor com a indicatiu de ventriculitis segons els punts de tall de pleocitosi actuals, que sol ser > 10 cèl·lules/mm<sup>3</sup>.

A la literatura es reporta que l'augment de proteïnes a l'LCR (> 50mg/dL) és un indicador sensible però inespecífic d'infecció, ja que també pot estar elevat en estats d'inflamació quan l'LCR és hemàtic<sup>143</sup>, tot i així, és un dels criteris suggestius d'infecció segons la CDC/NHSN amb la mateixa rellevància que la pleocitosi o la hipoglucoorràquia<sup>39</sup>. A la nostra població s'observa un lleuger increment significatiu de proteïnes al grup ventriculitis amb 59,4mg/dL respecte al grup control que està al rang alt de la normalitat amb 50mg/dL. Tot i així a l'estudi multivariat no ha resultat ser un factor independent per al diagnòstic de ventriculitis. Mounier et al.<sup>44</sup> van detectar mitjançant anàlisis seriades diàries d'LCR a pacients amb DVE, un augment de proteïnes a l'LCR 24h abans de manifestar-se clínicament la ventriculitis. Aquesta informació suggereix que a l'inici de la inoculació del microorganisme, quan la càrrega bacteriana és baixa, els nivells es mantenen estables i que aquest paràmetre s'altera quan la inoculació bacteriana és alta.

La hipoglucoorràquia (glucosa<sub>LCR</sub> <50mg/dL) també és un dels criteris bioquímics de l'LCR que dona suport al diagnòstic de ventriculitis a les definicions de molts autors<sup>39,43,47</sup> i sembla ser el paràmetre analític més consistent fins ara<sup>39</sup>. A un estudi es va detectar que el descens de glucosa s'iniciava dos dies abans del diagnòstic de la ventriculitis<sup>44</sup>. Els resultats del nostre estudi coincideixen amb els resultats reportats a la literatura<sup>47,93,94,106</sup>. Als subjectes d'aquest estudi

s'ha detectat uns nivells de glucosa<sub>LCR</sub> al grup ventriculitis significativament més baixos amb una mitjana de 48mg/dL vs 86,5mg/dL al grup control.

Rogers et al.<sup>85</sup> van estudiar una població compresa per adults i nens amb ventriculitis relacionada amb DVE. Van observar que els que van rebre tractament amb antibiòtics abans d'obtenir els resultats de l'LCR van tenir taxes estadísticament significatives més baixes de tinció de Gram i de positivització del cultiu de l'LCR, però no van observar diferències al perfil de l'LCR (pleocitosi, glucosa i proteïnes). Aquests resultats suggereixen que una vegada iniciat el tractament antibiòtic el cultiu té una rendibilitat baixa, però que els paràmetres bioquímics de l'LCR tindrien la mateixa validesa que abans d'iniciar el tractament i presenten modificacions més tardanes, fins que la càrrega bacteriana és més baixa.

Els pacients del grup control presenten un LCR molt més hemàtic amb una mitjana de 27950 hematies/mm<sup>3</sup>, que els del grup ventriculitis amb 4700 hematies/mm<sup>3</sup>. Està descrit que la contaminació ventricular és un factor de risc per al desenvolupament de ventriculitis i, a major component hemàtic, millor ambient de cultiu per al creixement d'organismes, però també és cert que la quantitat de sang intraventricular està relacionada amb una major gravetat de l'hemorràgia<sup>144</sup> i, de forma indirecta, amb l'APACHE II que augmenta per disminució del GCS, que és una de les variables d'aquest índex. Com hem vist, els pacients del grup control presenten més gravetat a l'ingrés amb un APACHE II significativament més elevat, que al mateix temps augmenta la mortalitat en els primers dies sense donar pas a poder desenvolupar la ventriculitis, que necessita un temps (normalment més de 5 dies) per desenvolupar-se.

No s'han trobat diferències significatives respecte als nivells de lactat<sub>LCR</sub> entre ambdós grups. Hi ha varis estudis que donen suport als nivells de lactat com a eina de diagnòstic d'infecció bacteriana a l'LCR com Grille et al.<sup>96</sup>; que van detectar uns nivells de lactat<sub>LCR</sub> de 9,9 mmol/L al grup ventriculitis vs 2,95 mmol/L al grup control i van trobar un punt de tall de lactat<sub>LCR</sub> de 5,2 mmol/L. Muñoz et al.<sup>120</sup> també van fer una definició de ventriculitis relacionada amb DVE post craniotomia i va incloure el lactat dintre dels 4 paràmetres diagnòstics que van definir (lactat<sub>LCR</sub> > 6mmol/L, pleocitosi > 50cèl·lules/mm<sup>3</sup>, tinció de Gram positiva o cultiu d'LCR positiu) i afirmen que amb aquesta definició es pot diferenciar entre colonització i infecció. En contra d'aquests resultats, Hill et al.<sup>105</sup> van concloure que el lactat<sub>LCR</sub> per se no és un marcador fiable per identificar infecció de l'LCR en pacients amb ventriculitis i DVE per no trobar cap punt de tall el suficientment sensible o específic per donar suport a aquesta teoria. Finalment, el lactat<sub>LCR</sub> està elevat en una varietat d'afeccions de l'SNC no infeccioses, que inclouen AVC recent, convulsions,



hipòxia cerebral i lesió cerebral traumàtica i, per tant, s'ha d'interpretar amb precaució en pacients neurocrítics.

Aquest paràmetre, a diferència dels esmentats abans, sí que s'ha estudiat que a les meningitis bacterianes adquirides a la comunitat. Es va demostrar que els nivells de lactat<sub>LCR</sub> perden poder discriminadori quan els pacients van ser tractats amb antibiòtics abans de la presa de mostres de l'LCR<sup>101</sup>, cosa que també pot reduir la utilitat d'aquest paràmetre a la ventriculitis associada a DVE, però de moment encara no hi ha suficients estudis que ho demostrin.

#### **6.2.2.2. Sang perifèrica**

No s'han trobat diferències significatives a les variables analitzades a sang perifèrica entre els dos grups excepte als nivells de glucosa sèrica que estan lleugerament més elevats en el grup ventriculitis amb uns nivells de 162 mg/dL respecte 147 mg/dL al grup control. Els pacients amb ventriculitis en moltes ocasions no fan elevació dels paràmetres clàssics de sèpsia ja que és una infecció localitzada però sí que té repercussió sistèmica amb simptomatologia típica que pot estar emmascarada (febre, taquicàrdia...) que condiciona un estat d'hiperadrenèrgia amb el subseqüent augment de glucosa sèrica.

La PCR sèrica és un reactiu de fase aguda que a la literatura està descrit que presenta una sensibilitat de moderada a alta (68% a 100%) i menor especificitat (20% a 85%) per a infeccions de l'SNC adquirides a la comunitat<sup>145</sup>. Tot i això, la seva utilitat està limitada en la població aguda neuroquirúrgica o neurocrítica per l'alt estat inflamatori subjacent en molts pacients<sup>38</sup>. A un estudi amb població amb ventriculitis i DVE, la PCR sèrica va donar resultats poc consistents amb una corba ROC per a PCR  $\geq$  22mg/L de 0,54 amb una especificitat i VPP baixos, a l'igual de la leucocitosi a sang perifèrica<sup>146</sup>.

A l'estudi prospectiu de Pfisterer et al. tampoc van trobar diferències significatives en els pacients amb ventriculitis i DVE quant a la PCR, leucocitosi i neutrofília a sang perifèrica<sup>62</sup>.

#### **6.2.2.3. Cell Index**

Els pacients del nostre estudi han presentat un valor de *Cell Index* superior al grup ventriculitis el dia de sospita de la infecció (mitjana de 5,1 al grup ventriculitis vs 0,2 al grup control). A varis estudis s'ha trobat correlació positiva entre el *Cell Index* i el diagnòstic de ventriculitis<sup>92-95</sup> però no s'ha pogut establir com a eina diagnòstica a les guies de pràctica clínica al tractar-se d'estudis de sèries de casos o amb escassa mida mostral. Pfausler et al. al seu estudi van observar que el

diagnòstic de ventriculitis és possible 72h abans de la sospita clínica ja que el *Cell Index* comença a augmentar, amb un pic màxim el dia de la sospita amb una cinètica diferent respecte al grup control que presenta escassa variabilitat a les mostres seriades<sup>92</sup>. Montes et al. van avaluar el *Cell Index* en un estudi que desenvolupa un model diagnòstic per al diagnòstic de ventriculitis amb DVE<sup>94</sup>. Dels 111 pacients amb contaminació ventricular estudiats, van trobar que el *Cell Index* era la variable individual que millor preveia el desenvolupament de ventriculitis<sup>94</sup>. Zinganell et al. van confirmar que el *Cell Index* era més adequat que la pleocitosi per al diagnòstic de ventriculitis. Mentre que l'anàlisi de les cèl·lules nucleades a l'LCR va mostrar una variació considerable al llarg del temps (fins i tot amb valors mitjans més baixos al grup de ventriculitis en certs punts de temps), el *Cell Index* es va elevar constantment durant tot el període d'observació<sup>123</sup>. Beer et al. van concloure que un augment 5 vegades del valor de *Cell Index* basal era indicatiu de ventriculitis però l'estudi era a propòsit d'un cas<sup>147</sup>. Altres estudis han observat que hi ha un augment de 2,5 vegades el valor del *Cell Index* el dia de la col·locació del DVE respecte al dia de la infecció però sense ser significatiu<sup>81</sup>.

#### **6.2.2.4. Ràtio glucosa LCR/SP**

Els nivells de glucosa<sub>LCR</sub> s'interpreten en relació amb els nivells sèrics de glucosa, ja que la glucosa passa a través de la BHE<sup>148</sup>. Els textos de referència estàndard citen la proporció normal d'LCR a glucosa sèrica com 0,6 encara que aquesta proporció no ha estat investigada rigorosament<sup>149</sup>.

A la població de l'estudi aquesta ràtio ha estat significativament més baixa al grup ventriculitis amb una mitjana de 0,2 respecte al grup control amb una mitjana de 0,6 que es considera en rang normal, pel que no hi ha diferències en el nostre estudi respecte a la literatura.

A l'estudi de Gordon et al. van observar diferències significatives de la ràtio glucosa LCR/SP entre el grup ventriculitis vs control o colonització que presentaven una mitjana en rang normal de 0,6<sup>52</sup>. Montes et al.<sup>94</sup> també van trobar diferències en aquesta ràtio en pacients amb ventriculitis i contaminació ventricular respecte al grup control.

### **6.3. FACTORS DE RISC ASSOCIATS AMB VENTRICULITIS RELACIONADA AMB DVE EN PACIENTS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR**

S'han identificat com a factors de risc independent per al diagnòstic de ventriculitis associada a DVE el *Cell Index*  $\geq 5$ , la ràtio glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$  i un temps de permanència del DVE  $\geq 7$  dies.

#### **6.3.1.1. *Cell Index* $\geq 5$**

Al nostre estudi el *Cell Index* ha estat un dels factors de risc independent per a la detecció de ventriculitis. Entre els pacients amb ventriculitis del nostre treball, la mitjana ha estat de 5,1 pel que hem establert un punt de tall  $\geq 5$  amb una corba AUC de 0,926.

Un estudi sud-coreà va estudiar el *Cell Index* i va determinar que un valor  $> 5$  és discriminatori d'inflamació asèptica i confirma ventriculitis infecciosa amb necessitat d'iniciar tractament empíric, fins i tot ho van incloure al seu algoritme diagnòstic en cas de que el cultiu d'LCR fos negatiu<sup>150</sup>. Liew et al.<sup>95</sup> van trobar el millor punt de tall a la seva població amb un *Cell Index*  $> 10,4$  però inclou pacients tant amb contaminació ventricular com en els que no i l'AUC va ser de 0,727. Lunardi et al.<sup>93</sup> al seu estudi de 34 pacients van trobar que un punt de tall 2,9 per al diagnòstic de ventriculitis (S 95% i E 92,9%), però sols van incloure pacients amb TCE i contaminació ventricular i els pacients amb ventriculitis confirmada eren tan sols 20. Grille et al. van determinar que un *Cell Index*  $> 22,9$  presentava una E del 88%, però amb una població de l'estudi reduïda amb 36 pacients dels quals 14 eren ventriculitis<sup>96</sup>. Els estudis de Pfausler et al.<sup>92</sup> i Montes et al.<sup>94</sup> no van determinar cap punt de tall degut a la variabilitat dels resultats del *Cell Index* i degut a la mida mostral tant baixa.

### **6.3.1.2. Ràtio glucosa LCR/SP $\leq 0,4$**

A l'estudi s'ha establert el punt de tall  $\leq 0,4$  segons el que hi ha publicat a la literatura. Aquest punt de tall confereix bons resultats al nostre estudi amb una OR de 37,437.

El punt de tall establert de ràtio glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$  ha estat sobretot estudiat en casos de meningitis de la comunitat<sup>151,152</sup> i ha estat inclòs a les guies de pràctica clínica japoneses per al tractament de la meningitis<sup>106</sup>. Hi ha pocs estudis que hagin buscat un punt de tall òptim en els pacients amb LCR alterats com a la contaminació ventricular o en context de DVE. Montes et al.<sup>94</sup> van dissenyar un model clínic on van incloure la ràtio glucosa LCR/SP amb un punt de tall  $\leq 0,4$  on junt amb altres paràmetres identificava amb bons resultats els casos de ventriculitis.

L'estudi de Leib et al. també va avaluar la ràtio de glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$  en una població de postoperats neurocrítics i tot i que va trobar més vàlida en el valor del lactat, va concloure que va ajudar al diagnòstic amb una S del 77% i E del 87%<sup>148</sup>. Al model diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE de Ortiz et al. van incloure aquest índex (ràtio de glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$ ) amb una OR de 4,24 (IC 95% 1,96-9,18) i descriuen un vincle entre la hipoglucorràquia i l'elevació de lactat<sub>LCR</sub><sup>153</sup>.

### **6.3.1.3. Temps de permanència del DVE $\geq$ 7 dies**

Al nostre estudi s'ha observat una mitjana de dies de DVE previ al diagnòstic de ventriculitis de 10 dies.

Hi ha estudis que van demostrar taxes creixents d'infecció durant els primers 7 dies d'inserció del DVE<sup>55,154</sup>. Hollowall et al.<sup>55</sup> va demostrar un augment de la infecció durant els primers 7 dies amb una ràpida disminució posterior tot i que la població seguia estant en risc. A més aquest valor no es va veure afectat per l'exclusió de pacients amb monitors addicionals com sensors de PIC intraparenquimatosos o subaracnoidals. Altres estudis no troben associació entre els dies de DVE i la incidència de ventriculitis<sup>41,57</sup>. A l'estudi prospectiu de Pfisterer et al.<sup>62</sup> on es van col·locar un total de 186 DVE, els catèters van romandre col·locats entre 1 i 25 dies (mitjana 7,1 dies), el temps total de drenatge dels respectius pacients va estar entre 1 i 50 dies (mitjana 10,3 dies) i els cultius d'LCR van ser positius entre el dia 1 i el 22 (mitjana 6,4 dies). A l'estudi prospectiu multicèntric de Jamjooon et al. els catèters col·locats durant  $\geq$  8 dies es van associar amb un augment de més del doble de la taxa d'incidència de ventriculitis en comparació amb els col·locats durant 7 dies o menys<sup>41</sup>.

Amb la nostra informació i d'acord amb el descrit a la literatura, s'ha determinat un punt de tall de  $\geq$  7 dies com a factor de risc de desenvolupament de ventriculitis relacionada amb DVE.

### **6.3.1.4. Combinació dels factors de risc associats amb ventriculitis relacionada amb DVE**

Front a aquests resultats, s'ha analitzat el poder estadístic de la combinació dels tres factors en conjunt o altres associacions entre ells. Els millors resultats els ha donat la combinació del *Cell Index*  $\geq$  5 i una ràtio glucosa LCR/SP  $\leq$  0,4 (E 98,8%, S 55,2%, VPP 88,9% i VPN 92,5%) on demostra ser un test fortament específic amb gran capacitat per excloure aquells pacients que no estan infectats. La combinació dels tres paràmetres ha donat resultats similars. Excloure el *Cell Index* i sols tenir en compte la ràtio glucosa LCR/SP i el temps de permanència  $\geq$  7 dies augmenta la sensibilitat de la prova però disminueix el VPP donant lloc a més falsos negatius que comparat amb les altres combinacions.

## **6.4. MICROBIOLOGIA DE LA POBLACIÓ AMB VENTRICULITIS AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR**

Segons la literatura la tinció de Gram és positiva en un 31% de les mostres i els cultius d'LCR són positius en un 62% dels casos<sup>50</sup>. La principal causa de cultiu negatiu és haver rebut antibioticoteràpia prèvia ja que les positivitats dels cultius d'LCR poden baixar del 97 al 53%. A l'estudi de Rogers et al. van obtenir una positivització de cultius d'LCR en el 28% dels casos<sup>85</sup>.

Al nostre estudi 23 pacients amb ventriculitis i contaminació ventricular de 29 (79,3%) rebien antibioticoteràpia en el moment d'extracció de la mostra d'LCR. Gairebé un 70% dels pacients amb ventriculitis confirmada van presentar tinció de Gram positiva i un 75,9% dels pacients resultat positiu del cultiu microbiològic d'LCR. Aquestes dades són superiors a les reportades a la literatura i es poden explicar perquè molts centres compten amb profilaxi antibiòtica mentre que el pacient sigui portador de DVE i la utilització d'aquests agents és més amplia.

Una tinció de Gram directa de l'LCR és útil quan és positiva, però té menys sensibilitat per a la infecció de l'SNC relacionada amb l'atenció mèdica i dispositius que la meningitis bacteriana de la comunitat<sup>145</sup>. En un estudi recent, només el 20% dels pacients amb ventriculitis i meningitis associades a l'atenció mèdica definides per l'NHSN van tenir una tinció de Gram d'LCR positiva<sup>155</sup>.

A un estudi on es va estudiar la rendibilitat del cultiu d'LCR a ventriculitis abans o després de l'administració d'antibiòtics, es va determinar una positivitat del 66,1% dels cultius d'LCR i una positivitat de la tinció de Gram de 25,7% en els pacients que no havien rebut antibioticoteràpia vs 48,5% de positivitat del cultiu d'LCR i 13,4% de la tinció de Gram en els pacients que han rebut antibiòtic abans de l'extracció de la mostra<sup>85</sup>.

#### **6.4.1. Resultats microbiològics dels pacients amb ventriculitis**

Els estafilococs coagulasa negatius són els patògens més comuns en els casos d'infecció de DVE, que representa del 36 al 80% dels episodis segons la literatura. En els darrers anys, l'ús generalitzat d'antibiòtics i la creixent demanda del procediments neuroquirúrgics ha canviat l'epidemiologia dels microorganismes causals<sup>47,50,75,76</sup>.

Al present estudi, 48% dels gèrmens aïllats han sigut microorganismes Gram-positius, on predomina el *S. epidermidis*, 48% gèrmens Gram-negatius amb predomini de creixement de *K. pneumoniae* i a un cas que representa el 4% restant, *C. tropicalis*.

*S. epidermidis* va ser el patogen més comú trobat als cultius d'LCR, igual que en altres estudis sobre ventriculitis bacteriana relacionada amb DVE<sup>45-47,142,156</sup>. Els enterococs són els principals

microorganismes Gram-negatius i la *Klebsiella pneumoniae* l'espècie Gram-negativa identificada més freqüent als diferents estudis publicats<sup>157</sup> i a aquest mateix treball. Tot i així, al present estudi hi ha la mateixa proporció de microorganismes Gram-positius que Gram-negatius.

Aquestes troballes encaixen amb les tendències descrites a la literatura d'un canvi cap a organismes Gram-negatius<sup>119,158</sup>. S'ha proposat una varietat d'explicacions, fins i tot l'impacte dels catèters impregnats d'antibiòtics. La investigació in vitro de catèters amb plata va trobar una erradicació més gran de *S. epidermidis* en comparació amb *Escherichia coli*<sup>27</sup>. A l'estudi multicèntric de Jamjoom et al. els únics dos casos d'enterobacteris van ser en pacients amb AI-DVE o SI-DVE<sup>41</sup>. Atkinson et al. van concloure que l'augment observat als organismes Gram-negatius estava relacionat amb l'ús de catèters amb plata; tanmateix, la seva petita mostra va imposar limitacions a aquesta conclusió<sup>158</sup>. Els antibiòtics profilàctics sistèmics perllongats durant la permanència del DVE, l'augment de la complexitat de les neurointervencions en persones amb més comorbiditat i també l'estada hospitalària perllongada predisposa a la colonització per gèrmens Gram-negatius<sup>119</sup>.

#### **6.4.2. Característiques analítiques de la població amb ventriculitis i contaminació ventricular segons resultat del cultiu de l'LCR**

##### **6.4.2.1. Població amb ventriculitis i cultiu LCR positiu vs cultiu LCR negatiu**

Dintre dels pacients amb ventriculitis i contaminació ventricular hi ha pacients amb cultiu d'LCR positiu o no. Els valors del *Cell Index* són significativament més alts en els pacients amb ventriculitis independentment del resultat del cultiu respecte al grup control. D'altra banda, no s'han trobat diferències respecte al *Cell Index* ni a les altres variables analitzades entre els pacients que presenten cultiu d'LCR positiu o no. De fet, pel que fa al *Cell Index*, la mitjana dels valors d'ambdós grups (*Cell Index* a la població amb cultiu LCR positiu de 5,1 i 5,3 al grup amb cultiu d'LCR negatiu) gairebé coincideix amb el punt de tall de 5, que és el que més bons resultats ha donat a l'estudi.

Aquest resultat dona suport a la definició de la CDC/NHSN<sup>39</sup> on la necessitat d'un cultiu d'LCR positiu no és un criteri mandatari per al diagnòstic de ventriculitis, sobretot en entorns on els pacients sovint reben antibioticoteràpia ja sigui per altres indicacions. Les definicions que contempnen per al diagnòstic de ventriculitis l'obligatorietat de tenir un cultiu d'LCR positiu<sup>44-47</sup>

dona lloc a una disminució important de la sensibilitat quant al diagnòstic de la patologia i a una pèrdua important de casos, sobretot quan es tracta de pacients crítics<sup>96</sup>.

A un article d'Hoogmoed et al. on es comparen pacients amb ventriculitis (definició de la CDC/NHSN<sup>39</sup>) amb cultiu LCR positiu vs cultiu LCR negatiu, no s'observen diferències a les variables analitzades a l'LCR com la pleocitosi, proteïnorràquia o glucorràquia, ni a les variables sèriques com la PCR o la leucocitosi<sup>138</sup>.

#### **6.4.2.2. Població amb ventriculitis amb contaminació ventricular i cultiu LCR positiu per gèrmens Gram-negatius vs cultiu LCR positiu per gèrmens Gram-positius**

Aquest és el primer estudi on s'analitzen les diferències en el *Cell Index* entre pacients amb ventriculitis i DVE segons si la infecció ha estat causada per gèrmens Gram-negatius o Gram-positius. Hi ha pocs estudis on s'analitzin diferents característiques clíniques i analítiques entre aquestes dues famílies de bacteris respecte al diagnòstic de ventriculitis. Al nostre estudi s'ha observat que hi ha diferències significatives en el *Cell Index* essent més alt en els dos grups de ventriculitis, independentment del Gram de la bactèria respecte al grup control. A més a més, les ventriculitis causades per gèrmens Gram-negatius presenten un LCR més patològic que a les ventriculitis causades per gèrmens Gram-positius, amb més cèl·lules nucleades (mitjana de 1221,5/mm<sup>3</sup> vs 274,5/mm<sup>3</sup>) amb predomini de cèl·lules PMF (92,9% vs 70%), glucosa<sub>LCR</sub> més baixa (9,5mg/dL vs 65mg/dL), més proteïnorràquia (202mg/dL vs 55mg/dL) i nivells de lactat més elevats (11,6mmol/L vs 4,2mmol/L). A la sang perifèrica no s'han trobat diferències significatives excepte en els nivells de glucosa, que no ha resultat ser un factor de risc en les anàlisis anteriors.

El *Cell Index* també va ser significativament més alt en el grup amb ventriculitis per gèrmens Gram-negatius amb una mitjana a aquest grup de 9,5 vs 3,7 al grup de gèrmens Gram-positius.

Un estudi recent ha demostrat que la ventriculitis per gèrmens Gram-negatius té una taxa de mortalitat més alta que si és per Gram-positius (47,5% vs 29,3% en ventriculitis per microorganismes Gram-negatius i Gram-positius respectivament) i també va observar que la bioquímica de l'LCR en infeccions per gèrmens Gram-negatius estava més alterada (més pleocitosi, proteïnorràquia i menys glucorràquia)<sup>159</sup>. Les nostres dades no difereixen quant a dades bioquímiques en l'estudi esmentat ni amb les de Rogers et al. que van trobar que a la seva sèrie de casos, els pacients amb ventriculitis per gèrmens Gram-negatius presentaven menor

GCS, més hipoglucorràquia, valors més alts de lactat<sub>LCR</sub> i major proporció de dies de ventilació mecànica<sup>160</sup>.

## **6.5. POBLACIÓ AMB CONTAMINACIÓ VENTRICULAR I ESTUDI ANALÍTIC EN EL MOMENT DE COL·LOCACIÓ DEL DVE**

Pfausler et al. van definir que un *Cell Index* no patològic ha de ser inferior a 1<sup>92</sup>. Per donar suport a aquesta hipòtesi ho van demostrar al seu estudi on van fer una anàlisi del *Cell Index* diària en els pacients tant del grup control, com del grup ventriculitis. El *Cell Index* del grup control durant 6 dies consecutius sense infecció va romandre constant i estable amb valors <1. Malgrat el resultat, l'estudi compta amb una mostra poblacional molt baixa.

A l'estudi de Montes et al.<sup>94</sup> també obtenen una mitjana de *Cell Index* de 0,007 en la població sense ventriculitis amb contaminació ventricular, donant suport a la hipòtesi que va estudiar Pfausler et al<sup>92</sup>.

Liew et al. on al seu estudi van incloure pacients tant amb contaminació ventricular com sense contaminació, també van veure que el *Cell Index* el dia de col·locació del DVE (sense haver sospita clínica d'infecció) era de 0,23 al grup ventriculitis vs 0,37 al grup sense ventriculitis.

Al present estudi, 65 dels 191 pacients inclosos amb contaminació ventricular presenten anàlisi d'LCR i sang perifèrica en el moment de col·locació del DVE o fins a un màxim de 48h des de la seva col·locació. La mitjana del *Cell Index* a aquesta població de l'estudi, tant en els pacients que més tard desenvolupen ventriculitis com en el grup control, és inferior a 1 (0,1 al grup control vs 0,2 al grup ventriculitis) i no difereix amb les dades descrites a la literatura actual<sup>92-95</sup>. S'ha de destacar que cap dels pacients de l'estudi presentava en els moments de l'extracció de les mostres d'LCR analitzades, sèpsia concomitant no controlada o neutropènia.

## **6.6. POBLACIÓ SENSE CONTAMINACIÓ VENTRICULAR**

Aquest és el primer treball on s'analitza el *Cell Index* exclusivament en pacients sense contaminació ventricular. Tots els estudis publicats fins ara, la població inclosa presenta hemorràgia intraventricular i sols hi ha un estudi que inclou pacients amb contaminació ventricular o no sense distinció a l'anàlisi estadística<sup>95</sup>.

Tot i que són pacients catalogats sense contaminació ventricular (a través de les proves d'imatge), a l'anàlisi de l'LCR hi ha presència d'hematies en totes les mostres, que podria ser



secundari al procés de la inserció del DVE que ha de travessar teixit encefàlic que està vascularitzat, o per infiltracions microscòpiques de sang, no visualitzables a les tècniques d'imatge actuals<sup>95</sup>.

Dintre de la població sense contaminació ventricular s'han observat diferències significatives en el *Cell Index* amb una mitjana al grup ventriculitis de 5,2 vs 0 al grup control.

No es troben diferències en el *Cell Index*, dintre del grup de pacients amb ventriculitis, entre els pacients que presenten contaminació ventricular i els que no la presenten en el moment de col·locació del DVE (mitjana de 5,1 al grup contaminació ventricular vs 5,2 al grup sense contaminació ventricular).

Tot i que a l'aplicar el punt de tall establert als casos amb ventriculitis i contaminació ventricular de *Cell Index*  $\geq 5$  ja no ha resultat ser significatiu estadísticament, sí que es veu la tendència d'un *Cell Index* més alt en els pacients infectats. Per tant, es necessiten més estudis, sobretot amb una mida mostral més gran, però els resultats d'aquesta anàlisi suggereixen que la utilitat del *Cell Index* es podria extrapolar també als casos amb ventriculitis sense contaminació ventricular i, per tant, fer extensiva la seva utilitat a aquest subgrup.

## 6.7. FORTALESES DE L'ESTUDI

Els punts forts del nostre estudi inclouen:

- Utilització de la definició CDC/NHSN<sup>39</sup>, que tot i que no existeix una única definició de ventriculitis relacionada amb DVE, és la més estesa a les unitats de crítics o de malalties infeccioses a nivell mundial i, per tant, els resultats serien comparables a la majoria d'hospitals on s'utilitzi el mateix criteri diagnòstic.
- Inclusió de pacients amb contaminació ventricular i sense contaminació ventricular amb anàlisi dels subgrups per separat i en conjunt, per tal de fer més expansiva la utilitat d'aquest índex.
- És el primer estudi on s'estudia el *Cell Index* segons el Gram de la bactèria i s'han observat valors significativament més alts en les ventriculitis per bactèries Gram-negatives, pel que aporta més informació en la sospita de l'etiologia.
- Incorporació i anàlisi d'altres paràmetres bioquímics com la ràtio glucosa LCR/SP.

- Exclusió de patologies que puguin esbiaixar els resultats on la pleocitosi ja pot estar alterada d'inici com seria el cas de les malalties neurooncològiques o infeccions actives de l'SNC.

## 6.8. LIMITACIONS

El nostre estudi té diverses limitacions.

- Es va dur a terme a un únic centre d'atenció i podria presentar biaixos al comparar els resultats amb altres àrees geogràfiques amb diferent població.
- És retrospectiu i es basa en documentació preexistent. Les dades es van recollir de les històries clíniques i el registre de la sospita clínica i les característiques poden haver esbiaixat els resultats. No obstant això, els pacients només van ser categoritzats com a ventriculitis amb cultiu d'LCR negatiu si es van iniciar antibiòtics per aquesta sospita, que és un criteri ben definit amb un sistema de prescripció de medicaments computat utilitzat al nostre centre i si es definia simptomatologia o alteracions de l'LCR compatible.
- Al minimitzar al màxim les extraccions d'LCR i sols ser extretes per indicació clínica, no s'ha pogut portar a terme diferents determinacions d'LCR per realitzar una anàlisi evolutiva de les variables analítiques de l'LCR i del propi *Cell Index*.
- Al ser retrospectiu no totes les mostres d'LCR i SP contenen totes les variables que s'han volgut analitzar a l'estudi. L'anàlisi del lactat a l'LCR és va instaurar al nostre laboratori de forma rutinària a partir de l'any 2012 pel què no s'ha pogut analitzar el valor d'aquesta variable en la població inclosa des de 2007 a 2011.



## 7. CONCLUSIONS

---

L'anàlisi de les dades clíniques i analítiques incloses a aquesta tesi doctoral permeten establir les conclusions següents:

1. El *Cell Index* és una eina altament específica per al diagnòstic de ventriculitis en pacients amb contaminació ventricular.
2. El lactat<sub>LCR</sub> no ha demostrat ser un indicador d'infecció bacteriana en els pacients amb ventriculitis relacionada amb DVE amb contaminació ventricular.
3. Els factors de risc associats de forma independent per al diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE han estat un *Cell Index*  $\geq 5$ , una ràtio glucosa LCR/SP  $\leq 0,4$  i un temps de permanència del DVE  $\geq 7$  dies.
4. El *Cell Index* pot ser aplicable en aquells pacients sense contaminació ventricular radiològica.
5. S'ha identificat la ràtio glucosa LCR/SP com a factor de risc.

Les conclusions anteriors confirmen la hipòtesi d'aquesta tesi doctoral de que el *Cell Index* podria ser un marcador de diagnòstic precoç d'infecció associada a DVE i desestima la validesa del lactat<sub>LCR</sub> per al diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE.



## 8. LÍNIES DE FUTUR

---

A aquesta tesi doctoral s'han identificat els factors de risc per al diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE. L'anàlisi de les dades de l'estudi i les implicacions que comporta la confirmació de la hipòtesi de la tesi doctoral estableixen varies línies d'investigació en el futur.

### **Definició més precisa de ventriculitis**

La manca de claredat en els criteris de diagnòstic de ventriculitis quan l'LCR ja està alterat per contaminació ventricular crea problemes per identificar aquestes infeccions. A més l'infradiagnòstic augmenta la morbiditat i mortalitat<sup>36</sup> i el tractament excessiu s'associa amb possibles esdeveniments adversos<sup>84</sup>.

Les definicions descrites de ventriculitis són variables<sup>161</sup>, moltes no diferencien entre colonització o infecció ja que l'únic requisit és tenir un cultiu d'LCR positiu<sup>44,46</sup>, i sols la definició de la CDC/NHSH<sup>39</sup> contempla la possibilitat de tenir la infecció sense un cultiu positiu, fet que és freqüent sobretot a ambients amb alta pressió antibiòtica com les UCI. Cap de les definicions descrites a la literatura utilitza el *Cell Index* com a criteri<sup>40,43,47</sup>.

El *Cell Index* ha demostrat a aquest estudi que el seu augment es relaciona amb ventriculitis, pel que juntament amb els criteris clàssics podria aportar més precisió al diagnòstic i al mateix temps, estandarditzar la definició.

Les grans disparitats en la definició de ventriculitis justifica la necessitat d'avaluar de manera prospectiva una definició d'ús habitual per categoritzar els pacients i així mateix tenir més dades de mortalitat i de disfunció neurològica ja que tenen gran utilitat a la pràctica clínica.

### **Anàlisi de la utilitat del *Cell Index* en població amb alteracions hematològiques.**

No hi ha dades publicades fins ara on s'estudiï el *Cell Index* en poblacions on existeix alteració de la sèrie blanca o vermella de la sang per causa sistèmica. El recompte leucocitari i eritrocitari són variables per al càlcul del *Cell Index* i en poblacions immunosuprimides on la leucocitosi no es manifesta front a les agressions infeccioses podria alterar-se el resultat. També en altres casos com a la sèpsia amb repercussió sistèmica en pacients immunocompetents, on generalment existeix un augment de leucocitosi a la sang perifèrica podria provocar una alteració del *Cell Index* i esbiaixar el resultat.

Es necessitarien estudis en poblacions d'aquesta índole per fer més extensiva la utilitat del *Cell Index*.

### **Anàlisi de l'evolució del valor del *Cell Index* durant el tractament**

El *Cell Index* ha resultat ser útil en la detecció de ventriculitis però en altres treballs s'ha analitzat també la seva evolució en el temps<sup>92</sup>, tant abans de la ventriculitis com una vegada iniciat el tractament<sup>93</sup>. Pfausler et al.<sup>92</sup> van proposar al seu treball que el *Cell Index* ja comença a augmentar fins a 48h abans de tenir el cultiu d'LCR, amb un pic màxim el dia de la sospita clínica i inici de antibioticoteràpia. Una vegada iniciat el tractament i, associat a una milloria clínica, el *Cell Index* començava a davallar a les 24h de l'inici de l'antibiòtic fins la seva normalització passats uns dies<sup>92</sup>.

Si aquesta hipòtesi es confirmés, es podria monitoritzar el tractament en aquells pacients que no presenten evolució clínica satisfactòria i, segons el resultat, escalar o canviar de tractament.

### **Confirmació de curació de la ventriculitis**

Actualment per afirmar que el tractament ha estat exitós, es precisa d'un cultiu negatiu juntament amb una milloria clínica<sup>47,88</sup>. Una part important dels pacients que han requerit de DVE, precisaran de derivació permanent<sup>32</sup> i si han patit ventriculitis el temps de permanència del DVE pot augmentar fins que es confirma que el cultiu es negatiu, per a la col·locació del dispositiu definitiu.

Pfausler et al.<sup>92</sup> amb les determinacions seriades del *Cell Index* van observar que es normalitzava passats uns 4 dies de l'inici tractament.

Per determinar aquesta hipòtesi es necessitaria determinar el *Cell Index* en pacients quan ja han completat el tractament i l'evolució ha estat satisfactòria i, en cas de confirmar-se, es podrien disminuir els dies de permanència i, per tant, l'estada hospitalària en pacients que estan pendents d'un shunt permanent.





## 9. BIBLIOGRAFIA

---

1. Kim SH, Yum KS, Jeong JH, et al. Impact of neurointensivist co-management in a semiclosed neurocritical-care unit. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. 2020;16(4):681-687. doi:10.3988/jcn.2020.16.4.681
2. Gomis M, Martí-Fàbregas J, Purroy F, Campello AR. *Diagnòstic i Tractament de Les Malalties Vasculars Cerebrals Guies Mèdiques de La Societat Catalana de Neurologia Diagnòstic i Tractament de Les Malalties Vasculars Cerebrals 2018 COORDINADES PER.*; 2018.
3. Godoy D, Piñero G, Cruz-Flores S, Alcalá Cerra G, Rabinstein A. Infarto hemisférico maligno de la arteria cerebral media. Consideraciones diagnósticas y opciones terapéuticas. *Neurologia*. 2016;31(5):332-343. doi:10.1016/j.nrl.2013.02.009
4. Tasneem N, Samaniego EA, Pieper C, et al. Brain Multimodality Monitoring: A New Tool in Neurocritical Care of Comatose Patients. *Crit Care Res Pract*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/6097265
5. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*. 2014;29(6):353-370. doi:10.1016/j.nrl.2012.07.009
6. Giner J, Mesa Galán L, Yus Teruel S, et al. Traumatic brain injury in the new millennium: A new population and new management. *Neurologia*. Published online 2019. doi:10.1016/j.nrl.2019.03.012
7. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International Journal of Stroke*. 2014;9(7):840-855. doi:10.1111/ijvs.12309
8. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-1372. doi:10.1136/jnnp.2007.117655
9. M.A. Poca; J. Sahuquillo; R. Monforte y A. Vilalta. Métodos globales de monitorización de la hemodinámica cerebral en el paciente neurocrítico: fundamentos, controversias y actualizaciones en las técnicas de oximetría yugular. *Neurocirugia*. 2005;16:301-322.
10. Bhargava D, Alalade A, Ellamushi H, Yeh J, Hunter R. Mitigating effects of external ventricular drain usage in the management of severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(11):2129-2132. doi:10.1007/s00701-013-1735-8
11. Muralidharan R. External ventricular drains: Management and complications. *Surg Neurol Int*. 2015;6(7):S271-S274. doi:10.4103/2152-7806.157620

12. 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):847-853. doi:10.1007/s00701-016-2747-y
13. Wyler AL, Kelly WA. *Use of Antibiotics with External Ventriculostomies.*; 1972.
14. Kompanje EJO, Delwel EJ. The first description of a device for repeated external ventricular drainage in the treatment of congenital hydrocephalus, invented in 1744 by Claude-Nicolas Le Cat. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39(1):10-13. doi:10.1159/000070872
15. Srinivasan VM, O'Neill BR, Jho D, Whiting DM, Oh MY. The history of external ventricular drainage: Historical vignette. *J Neurosurg*. 2014;120(1):228-236. doi:10.3171/2013.6.JNS121577
16. Chau CYC, Craven CL, Rubiano AM, et al. The evolution of the role of external ventricular drainage in traumatic brain injury. *J Clin Med*. 2019;8(9). doi:10.3390/jcm8091422
17. Sheppard JP, Ong V, Lagman C, 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):19-28. doi:10.1093/neuros/nyy522
18. Rovit RL, Couldwell T. *A Man for All Seasons: W.W. Keen.*; 2002.
19. Silver S. Bacterial silver resistance: Molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev*. 2003;27(2-3):341-353. doi:10.1016/S0168-6445(03)00047-0
20. Abla AA, Zabramski JM, Jahnke HK, Fusco D, Nakaji P. Comparison of two antibiotic-impregnated ventricular catheters: A prospective sequential series trial. *Neurosurgery*. 2011;68(2):437-442. doi:10.1227/NEU.0b013e3182039a14
21. Keong NCH, Bulters DO, Richards HK, et al. The SILVER (silver impregnated line versus evd randomized trial): A double-blind, prospective, randomized, controlled trial of an intervention to reduce the rate of external ventricular drain infection. *Neurosurgery*. 2012;71(2):394-403. doi:10.1227/NEU.0b013e318257bebb
22. Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, et al. *Efficacy of Antimicrobial-Impregnated External Ventricular Drain Catheters: A Prospective, Randomized, Controlled Trial*. Vol 98.; 2003.
23. Mounier R, Lang E, Hulin A, et al. Durability of antimicrobial activity of antibiotic-impregnated external ventricular drains: A prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(11):3328-3336. doi:10.1093/jac/dkz335
24. Winkler KML, Woernle CM, Seule M, Held U, Bernays RL, Keller E. Antibiotic-impregnated versus silver-bearing external ventricular drainage catheters: Preliminary results in a randomized controlled trial. *Neurocrit Care*. 2013;18(2):161-165. doi:10.1007/s12028-013-9816-3
25. Bayston R, Ashraf W, Pelegrin I, et al. An external ventricular drainage catheter impregnated with rifampicin, trimethoprim and triclosan, with extended activity against

- MDR Gram-negative bacteria: An in vitro and in vivo study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(10):2959-2964. doi:10.1093/jac/dkz293
26. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. 2009;27(1):76-83. doi:10.1016/j.biotechadv.2008.09.002
  27. Bayston R, Vera L, Mills A, Ashraf W, Stevenson O, Howdle SM. In vitro antimicrobial activity of silver-processed catheters for neurosurgery. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;65(2):258-265. doi:10.1093/jac/dkp420
  28. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16(1). doi:10.1186/s12987-019-0129-6
  29. Gigante P, Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, Kellner MA, Connolly ES. External ventricular drainage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2010;24(6):625-632. doi:10.3109/02688697.2010.505989
  30. David Freeman W. *Management of Intracranial Pressure*. Vol 21.; 2015. www.ContinuumJournal.com
  31. Hua L, Wenming W, Feng C, et al. External ventricular drains versus intraparenchymal intracranial pressure monitors in traumatic brain injury: A prospective observational study. *World Neurosurg*. 2015;83(5):794-800. doi:10.1016/j.wneu.2014.12.040
  32. Busl KM. Healthcare-Associated Infections in the Neurocritical Care Unit. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10). doi:10.1007/s11910-019-0987-y
  33. Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC. Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(2):73-82. doi:10.1007/s11910-010-0086-6
  34. Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(4):1251-1256. doi:10.1128/AAC.47.4.1251-1256.2003
  35. Rowe AS, Rinehart DR, Lezatte S, Langdon JR. Intracerebral hemorrhage after external ventricular drain placement: An evaluation of risk factors for post-procedural hemorrhagic complications. *BMC Neurol*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12883-018-1030-7
  36. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis*. 2015;14(1). doi:10.1186/s12879-014-0712-z
  37. Bering EA, References J. *A Simplified Apparatus for Constant Ventricular Drainage*. Vol 54.; 1945.
  38. 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):1737-1741. doi:10.1097/01.CCM.0000063440.19188.ED
  39. CDC, Nceqid, DHQP. *CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*.; 2022.

40. Gozal YM, Farley CW, Hanseman DJ, et al. Ventriculostomy-associated infection: A new, standardized reporting definition and institutional experience. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):147-151. doi:10.1007/s12028-013-9936-9
41. Jamjoom AAB, Joannides AJ, Poon MTC, et al. Prospective, multicentre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):120-126. doi:10.1136/jnnp-2017-316415
42. 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):1630-1637. doi:10.1097/CCM.0000000000001019
43. Honda H, Jones JC, Craighead MC, Diringner MN, Dacey RG, Warren DK. Reducing the Incidence of Intraventricular Catheter-Related Ventriculitis in the Neurology-Neurosurgical Intensive Care Unit at a Tertiary Care Center in St Louis, Missouri: An 8-Year Follow-Up Study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(10):1078-1081. doi:10.1086/656377
44. Mounier R, Lobo D, Cook F, et al. Clinical, biological, and microbiological pattern associated with ventriculostomy-related infection: a retrospective longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(12):2209-2217. doi:10.1007/s00701-015-2574-6
45. ROGIER P. SCHADE, JANKE SCHINKEL, FREEK W. C. ROELANDSE, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg*. Published online 2006:101-108.
46. 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):209-214. doi:10.1007/s00701-007-1458-9
47. Lozier AP, Sciacca RRD, Romagnoli MF, Connolly ES. VENTRICULOSTOMY-RELATED INFECTIONS: A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE. *Neurosurgery*. 2002;51:170-182. doi:10.1227/01.NEU.0000017465.78245.6C
48. Vincent F. Hypoglycorrhachia after Subarachnoid Haemorrhage. *Neurosurgery*. 1981;8(1).
49. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):e34-e65. doi:10.1093/cid/ciw861
50. Jiménez-Mejías ME, García-Cabrera E. Infection of cerebrospinal fluid shunt systems. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(4):240-251. doi:10.1016/s0213-005x(08)72696-x
51. Mounier R, Lobo D, Cook F, 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). doi:10.1371/journal.pone.0142320
52. Gordon M, Ramirez P, Soriano A, 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). doi:10.1186/s13054-014-0567-0

53. Ramírez P, Gordón M, Soriano A, et al. Assessment of the in vivo formation of biofilm on external ventricular drainages. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;32(11):1437-1443. doi:10.1007/s10096-013-1895-8
54. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *Journal of Hospital Infection*. 2007;66(1):71-78. doi:10.1016/j.jhin.2007.02.017
55. Kathryn L. Holloway TBSCRBLFMHMEJAJJDWHFYAM. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg*. 1996;3(85):419-424.
56. M Schultz KMAWF. Bacterial Ventriculitis and Duration of Ventriculostomy Catheter Insertion. *Jpurnal of Neuroscience*. Published online 1993:158-164.
57. Korinek AM. *Risk Factors for Neurosurgical Site Infections after Craniotomy: A Prospective Multicenter Study of 2944 Patients.*; 1997.
58. Kourbeti IS, Vakis AF, Ziakas P, et al. Infections in patients undergoing craniotomy: Risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg*. 2015;122(5):1113-1119. doi:10.3171/2014.8.JNS132557
59. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Ventriculostomy-associated infections: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control*. 2005;33(3):137-143. doi:10.1016/j.ajic.2004.11.008
60. CHENG H. LO, DENIS SPELMAN, MICHAEL BAILEY, JAMES COOPER, JEFFREY V. ROSENFELD, JOHN E.BRECKNELL. External ventricular drain infections are independent of drain duration: an argument against elective revision. *J Neurosurg*. Published online 2007:378-383.
61. Zheng WJ, Li LM, Hu ZH, et al. Bilateral External Ventricular Drains Increase Ventriculostomy-Associated Cerebrospinal Fluid Infection in Low Modified Graeb Score Intraventricular Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2018;116:e550-e555. doi:10.1016/j.wneu.2018.05.030
62. Pfisterer W, Mühlbauer M, Czech T. *Early Diagnosis of External Ventricular Drainage Infection: Results of a Prospective Study*. Vol 74.; 2003. www.jnnp.com
63. M<sup>a</sup> Gema Codina, Marina de Cueto, Echevarría JE, Vicente D. *Recomendaciones de La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*; 2010.
64. Rebuck JA, Murry KR, Rhoney DH, Michael DB, Coplin WM. *Infection Related to Intracranial Pressure Monitors in Adults: Analysis of Risk Factors and Antibiotic Prophylaxis*. Vol 69.; 2000. www.jnnp.com
65. Alleyne CH, Hassan M, Zabramski JM. *The Efficacy and Cost of Prophylactic and Perioperative Antibiotics in Patients with External Ventricular Drains.*; 2000.
66. Dellit TH, Chan JD, Fulton C, et al. Reduction in Clostridium difficile Infections among Neurosurgical Patients Associated with Discontinuation of Antimicrobial Prophylaxis for the Duration of External Ventricular Drain Placement . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(5):589-590. doi:10.1086/675828

67. Chauv S, Fontaine G v., Hoang QP, et al. Risk of Resistant Organisms and Clostridium difficile with Prolonged Systemic Antibiotic Prophylaxis for Central Nervous System Devices. *Neurocrit Care*. 2016;25(1):128-132. doi:10.1007/s12028-016-0254-x
68. Kitchen WJ, Singh N, Hulme S, Galea J, Patel HC, King AT. External ventricular drain infection: Improved technique can reduce infection rates. *Br J Neurosurg*. 2011;25(5):632-635. doi:10.3109/02688697.2011.578770
69. Talibi SS, Silva AHD, Afshari FT, et al. The implementation of an external ventricular drain care bundle to reduce infection rates. *Br J Neurosurg*. 2020;34(2):181-186. doi:10.1080/02688697.2020.1725436
70. Kubilay Z, Amini S, Fauerbach LL, Archibald L, Friedman WA, Layon AJ. Decreasing ventricular infections through the use of a ventriculostomy placement bundle: Experience at a single institution. *J Neurosurg*. 2013;118(3):514-520. doi:10.3171/2012.11.JNS121336
71. Catapano JS, Rubel NC, Veljanoski D, et al. Standardized Ventriculostomy Protocol without an Occlusive Dressing: Results of an Observational Study in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019;131:e433-e440. doi:10.1016/j.wneu.2019.07.183
72. Kohli G, Singh R, Herschman Y, Mammis A. Infection Incidence Associated with External Ventriculostomy Placement: A Comparison of Outcomes in the Emergency Department, Intensive Care Unit, and Operating Room. *World Neurosurg*. 2018;110:e135-e140. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.129
73. Bischoff P, Schröder C, Gastmeier P, Geffers C. Surveillance of external ventricular drainage-associated meningitis and ventriculitis in German intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(4):452-457. doi:10.1017/ice.2019.367
74. Schade RP, Schinkel J, Visser LG, Marc Van Dijk JC, C Voormolen JH, J Kuijper AE. *Bacterial Meningitis Caused by the Use of Ventricular or Lumbar Cerebrospinal Fluid Catheters.*; 2005.
75. Ulloque-Caamaño L, Mo-Carrascal J, Maraby J, et al. Ventriculitis associated with extraventricular drainage: Etiology, diagnosis and treatment focused on neurocritical care units. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2019;87(2):230-240. doi:10.24875/CIRU.18000052
76. Wang KW, Chang WN, Shih TY, et al. *Infection of Cerebrospinal Fluid Shunts: Causative Pathogens, Clinical Features, and Outcomes*. Vol 57.; 2004.
77. 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. doi:10.2147/IDR.S326456
78. Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, Colombo A, Beretta L, Citerio G. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*. 2002;28(11):1555-1562. doi:10.1007/s00134-002-1513-1

79. 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):964-972. doi:10.1212/WNL.0000000000008552
80. Liu ZH, Tu PH, Chen NY, et al. Raised proinflammatory cytokine production within cerebrospinal fluid precedes fever onset in patients with neurosurgery-associated bacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2416-2428. doi:10.1097/CCM.0000000000001188
81. 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. doi:10.1007/s00701-016-2709-4
82. Hong B, Apedjinou A, Heissler HE, et al. Effect of a bundle approach on external ventricular drain-related infection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;163:1135-1142. doi:10.1007/s00701-020-04698-8/Published
83. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, 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. doi:10.1007/s12028-015-0224-8
84. Denny KJ, de Wale J, Laupland KB, Harris PNA, Lipman J. When not to start antibiotics: avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(1):35-40. doi:10.1016/j.cmi.2019.07.007
85. Thomas Rogers, Kevin Sok, Timothy Erickson, et al. Impact of antibiotic therapy in the microbiological yield of healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infectious Disease*. Published online 2019.
86. Norouzi N, Bhakta HC, Grover WH. Sorting cells by their density. *PLoS One*. 2017;12(7). doi:10.1371/journal.pone.0180520
87. 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). doi:10.1186/s13054-021-03715-1
88. Desai A, Lollis SS, Missios S, et al. How long should cerebrospinal fluid cultures be held to detect shunt infections? Clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 2009;4(2):184-189. doi:10.3171/2009.4.PEDS08279
89. Bayston R, Leung TS, Wilkins BM, Hodges B. *Bacteriological Examination of Removed Cerebrospinal Fluid Shunts*. Vol 36.; 1983. <http://jcp.bmj.com/>
90. 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):621-627. doi:10.1007/s15010-014-0590-8
91. Stubljär 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. Published online 2015. doi:10.1128/JCM.03052

92. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, et al. 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):477-481. doi:10.1007/s00701-004-0258-8
93. Lunardi LW, Zimmer ER, dos Santos SC, Merzoni J, Portela L v., Stefani MA. Cell Index in the Diagnosis of External Ventricular Drain-Related Infections. *World Neurosurg*. 2017;106:504-508. doi:10.1016/j.wneu.2017.07.012
94. 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. doi:10.1016/j.clineuro.2019.01.012
95. 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):776-784. doi:10.1007/s12028-020-00964-w
96. Grille P, Verga F, Biestro A. Diagnosis of ventriculostomy-related infection: Is cerebrospinal fluid lactate measurement a useful tool? *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017;45:243-247. doi:10.1016/j.jocn.2017.07.031
97. Wong GK, Poon WS, Ip M. Use of ventricular cerebrospinal fluid lactate measurement to diagnose cerebrospinal fluid infection in patients with intraventricular haemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008;15(6):654-655. doi:10.1016/j.jocn.2007.03.011
98. Posner JB, Plum F, York N. *Independence of Blood and Cerebrospinal Fluid Lactate.*; 1967. <http://archneur.jamanetwork.com/>
99. Sommer JB, Gaul C, Heckmann J, Neundörfer B, Erbguth FJ. *Does Lumbar Cerebrospinal Fluid Reflect Ventricular Cerebrospinal Fluid? A Prospective Study in Patients with External Ventricular Drainage.* Vol 47.; 2002. [www.karger.com](http://www.karger.com)[www.karger.com/journals/ene](http://www.karger.com/journals/ene)
100. Stein M, Schomacher J, Scharbrodt W, Preuss M, Oertel MF. Cerebrospinal fluid lactate concentration after withdrawal of metabolic suppressive therapy in subarachnoid hemorrhage. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. Vol 114. Springer-Verlag Wien; 2012:333-337. doi:10.1007/978-3-7091-0956-4\_64
101. 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. *Journal of Infection*. 2011;62(4):255-262. doi:10.1016/j.jinf.2011.02.010
102. 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*. 2010;14(6). doi:10.1186/cc9395
103. Maskin LP, Capparelli F, Mora A, et al. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1820-1825. doi:10.1016/j.clineuro.2013.05.034



104. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: A retrospective analysis over an 11-year period. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(1):73-82. doi:10.1086/588298
105. Hill E, Bleck TP, Singh K, Ouyang B, Busl KM. CSF lactate alone is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;157:95-98. doi:10.1016/j.clineuro.2017.03.021
106. Tamune H, Takeya H, Suzuki W, et al. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2014;32(3):263-266. doi:10.1016/j.ajem.2013.11.030
107. Tang R bin, Lee BH, Chung RL, Chen SJ, Wong TT. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *Child's Nervous System*. 2001;17(8):453-456. doi:10.1007/s003810000422
108. García-Hernández P, Prieto B, Martínez-Morillo E, Rodríguez V, Álvarez F v. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid as a biomarker of acute meningitis. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(1):155-163. doi:10.1177/0004563215589381
109. Lenski M, Hüge V, Briegel J, Tonn JC, Schichor C, Thon N. Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;99:132-139. doi:10.1016/j.wneu.2016.11.131
110. Schoch B, Regel JP, Nierhaus A, et al. Predictive value of intrathecal interleukin-6 for ventriculostomy-related infection. *Zentralbl Neurochir*. 2008;69(2):80-86. doi:10.1055/s-2007-1022559
111. Fernando López-Cortés L, Marquez-Arbizu R, Luis ;, et al. *Neurologic Critical Care Cerebrospinal Fluid Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  , Interleukin-1  $\beta$  , Interleukin-6, and Interleukin-8 as Diagnostic Markers of Cerebrospinal Fluid Infection in Neurosurgical Patients.*; 2019.
112. Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;60(5):828-835. doi:10.1227/01.NEU.0000255440.21495.80
113. Ito H, Fujita K, Tagawa K, et al. HMGB 1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice . *EMBO Mol Med*. 2015;7(1):78-101. doi:10.15252/emmm.201404392
114. Piva S, Albani F, Fagoni N, et al. High-mobility group box-1 protein as a novel biomarker to diagnose healthcare-associated ventriculitis and meningitis: A pilot study. *Minerva Anestesiol*. 2020;87(1):43-51. doi:10.23736/S0375-9393.20.14222-6
115. Kauffman CA, Pappas PG, Patterson TF. Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(26):2495-2500. doi:10.1056/nejmra1212617
116. Antinori S, Corbellino M, Meroni L, et al. Aspergillus meningitis: A rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis. Case report and review of 92 cases. *Journal of Infection*. 2013;66(3):218-238. doi:10.1016/j.jinf.2012.11.003

117. Chen TK, Groncy PK, Javahery R, et al. Successful treatment of *Aspergillus* ventriculitis through voriconazole adaptive pharmacotherapy, immunomodulation, and therapeutic monitoring of cerebrospinal fluid (1→3)-β-D-glucan. In: *Medical Mycology*. Vol 55. Oxford University Press; 2017:109-117. doi:10.1093/mmy/myw118
118. Luque-Paz D, Revest M, Eugène F, et al. Ventriculitis: a severe complication of central nervous system infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6). doi:10.1093/ofid/ofab216/6257824
119. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, et al. *Ventriculitis Complicating Use of Intraventricular Catheters in Adult Neurosurgical Patients*. Vol 33.; 2001. <http://cid.oxfordjournals.org/>
120. Muñoz-Gómez S, Wirkowski E, Cunha BA. Post craniotomy extra-ventricular drain (EVD) associated nosocomial meningitis: CSF diagnostic criteria. *Heart and Lung*. 2015;44(2):158-160. doi:10.1016/j.hrtlng.2015.01.003
121. Lucía López-Amor, Lucía Viña, Lorena Martín, et al. Complicaciones infecciosas relacionadas con el drenaje ventricular externo. Incidencia y factores de riesgo. *Revista española de quimioterapia*. Published online 2017:327-333.
122. 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: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(5):1040-1046. doi:10.3171/2011.6.JNS11167
123. Anne Zinganell, Gabriel Bsteh, Franziska Di Pauli, et al. Longitudinal ventricular cerebrospinal fluid profile in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. Published online 2022:1-10.
124. Seder DB. Tracheostomy Practices in Neurocritical Care. *Neurocrit Care*. 2019;30(3):555-556. doi:10.1007/s12028-019-00706-7
125. Meng L, Wang C, Li J, Zhang J. Early vs late tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Respiratory Journal*. 2016;10(6):684-692. doi:10.1111/crj.12286
126. Bassin SN, Tian DH, Chadwick S, et al. Variation in the Incidence of ventriculostomy related infection in critically ill patients Variation in the incidence of ventriculostomy related infection Corresponding author. Published online 2021. doi:10.1101/2022.04.19.22273488
127. Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al. Survival and long-term functional outcome in 1,155 consecutive neurocritical care patients. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2025-2030. doi:10.1097/01.ccm.0000281449.07719.2b
128. Muttaiyah S, Ritchie S, Upton A, Roberts S. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: A retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. *J Med Microbiol*. 2008;57(2):207-209. doi:10.1099/jmm.0.47518-0

129. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *Journal of Hospital Infection*. 2015;89(4):281-286. doi:10.1016/j.jhin.2014.12.019
130. Coelho E, Costa L, Martins J, et al. Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis: A Retrospective Analysis. *Cureus*. Published online October 27, 2021. doi:10.7759/cureus.19069
131. Vergouwen MDI, Fang J, Casaubon LK, et al. Higher Incidence of In-Hospital Complications in Patients With Clipped Versus Coiled Ruptured Intracranial Aneurysms. Published online 2011. doi:10.1161/STROKEAHA.111.619510/-/DC1
132. Savin I, Ershova K, Kurdyumova N, 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. doi:10.1016/j.jcrc.2018.01.022
133. 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. doi:10.1007/s00701-016-2709-4
134. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):245-255. doi:10.1016/S1473-3099(09)70055-6
135. C G Mayhall, N H Archer, v A Lamb, et al. Ventriculostomy related infections. *New England Journal of Medicine*. Published online 1984:553-559.
136. Wong GKC, Poon WS, Wai S, Yu LM, Lyon D. *Failure of Regular External Ventricular Drain Exchange to Reduce Cerebrospinal Fluid Infection: Result of a Randomised Controlled Trial*. Vol 73.; 2002. www.jnnp.com
137. CHENG H. LO, DENIS SPELMAN, MICHAEL BAILEY, JAMES COOPER, JEFFREY V. ROSENFELD, JOHN E. BRECKNELL PHD, FRCS (NEURO). External ventricular drain infections are independent of drain duration: an argument against elective revision. *J Neurosurg*. 2007;106:378-383.
138. Hoogmoed J, van de Beek D, Coert BA, Horn J, Vandertop WP, Verbaan D. Clinical and Laboratory Characteristics for the Diagnosis of Bacterial Ventriculitis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017;26(3):362-370. doi:10.1007/s12028-016-0345-8
139. Dasenbrock HH, Rudy RF, Smith TR, et al. Hospital-Acquired Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis. *World Neurosurg*. 2016;88:459-474. doi:10.1016/j.wneu.2015.10.054
140. Godinjak A, Iglica A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad*. 2016;45(2):97-103. doi:10.5644/ama2006-124.165
141. Sam J, Lim C, Sharda P, Wahab N. The organisms and factors affecting outcomes of external ventricular drainage catheter-related ventriculitis: A penang experience. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(02):250-257. doi:10.4103/ajns.ajns\_150\_16

142. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. *Nosocomial Bacterial Meningitis*. Vol 362.; 2010.
143. González Suarez Y, Sánchez Frenes P, Mediaceja Vicente O, Yadira González Suarez L. *Variables Citoquímicas Del Líquido Cefalorraquídeo En Infecciones Del Sistema Nervioso Central*. Vol 60.; 2013. [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica)[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
144. Ferrete-Araujo AM, Egea-Guerrero JJ, Vilches-Arenas, Godoy DA, Murillo-Cabezas F. Predictores de mortalidad y mal resultado funcional en la hemorragia intraparenquimatosa espontánea grave: Estudio prospectivo observacional. *Med Intensiva*. 2015;39(7):422-432. doi:10.1016/j.medin.2014.10.008
145. 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). doi:10.1128/JCM.00861-18
146. Boer 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):1797-1805. doi:10.1007/s00701-011-1079-1
147. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):363-367. doi:10.1007/s12028-008-9155-y
148. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. *Predictive Value of Cerebrospinal Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following Neurosurgery*.; 1999. <http://cid.oxfordjournals.org/>
149. Lise E, Nigrovic, Amir A, Kimia. Relationship between Cerebrospinal Fluid Glucose and Serum Glucose. *New England Journal of Medicine*. Published online 2012:576-578.
150. Yoo JH. Infectious complications after neurosurgery: Mainly focusing on ventriculitis and meningitis. *Infect Chemother*. 2011;43(3):229-233. doi:10.3947/ic.2011.43.3.229
151. L. Lindquist, T. Linn, O. Hansson, M. Kalin, G. Axelsson I. *Value of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Meningitis: A Study in 710 Patients with Suspected Central Nervous System Infection*.; 1988.
152. Briem H, Briem H. *Comparison between Cerebrospinal Fluid Concentrations of Glucose, Total Protein, Chloride, Lactate, and Total Amino Acids for the Differential Diagnosis of Patients with Meningitis*. Vol 15.; 1983.
153. Ortiz OHH, García HIG, Ramírez FM, et al. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: A cross-sectional study. *J Neurosurg*. 2018;128(1):262-271. doi:10.3171/2016.10.JNS16379
154. Lida Martínez Martínez, Alba Aveiro. External ventricular drainage-related ventriculitis. *Revista virtual Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*. Published online 2017:46-56.
155. Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar 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). doi:10.1093/ofid/ofw077

156. Scheithauer S, Bürgel U, Ryang YM, et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(12):1381-1385. doi:10.1136/jnnp.2008.165357
157. Lilley D, Munthali P. Analysis of the management of ventriculitis cases at a UK neurosurgery centre. *Infection Prevention in Practice*. 2022;4(4). doi:10.1016/j.infpip.2022.100240
158. Atkinson RA, Fikrey L, Vail A, Patel HC. Silver-impregnated external-ventricular-drain-related cerebrospinal fluid infections: A meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2016;92(3):263-272. doi:10.1016/j.jhin.2015.09.014
159. Kurtaran B, Kuscu F, Ulu A, et al. The causes of postoperative meningitis: The comparison of gram-negative and gram-positive pathogens. *Turk Neurosurg*. 2018;28(4):589-596. doi:10.5137/1019-5149.JTN.20575-17.1
160. Rogers T, Sok K, Erickson T, 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):128-131. doi:10.1007/s00134-019-05815-7
161. Bassin SN, Tian DH, Chadwick S, et al. Variation in the Incidence of ventriculostomy related infection in critically ill patients Variation in the incidence of ventriculostomy related infection Corresponding author. *medRxiv*. Published online 2022. doi:10.1101/2022.04.19.22273488



# 10. ANNEXES

## 10.1. ANNEX I. Criteris diagnòstics de ventriculitis associada a DVE de la CDC/NHSN

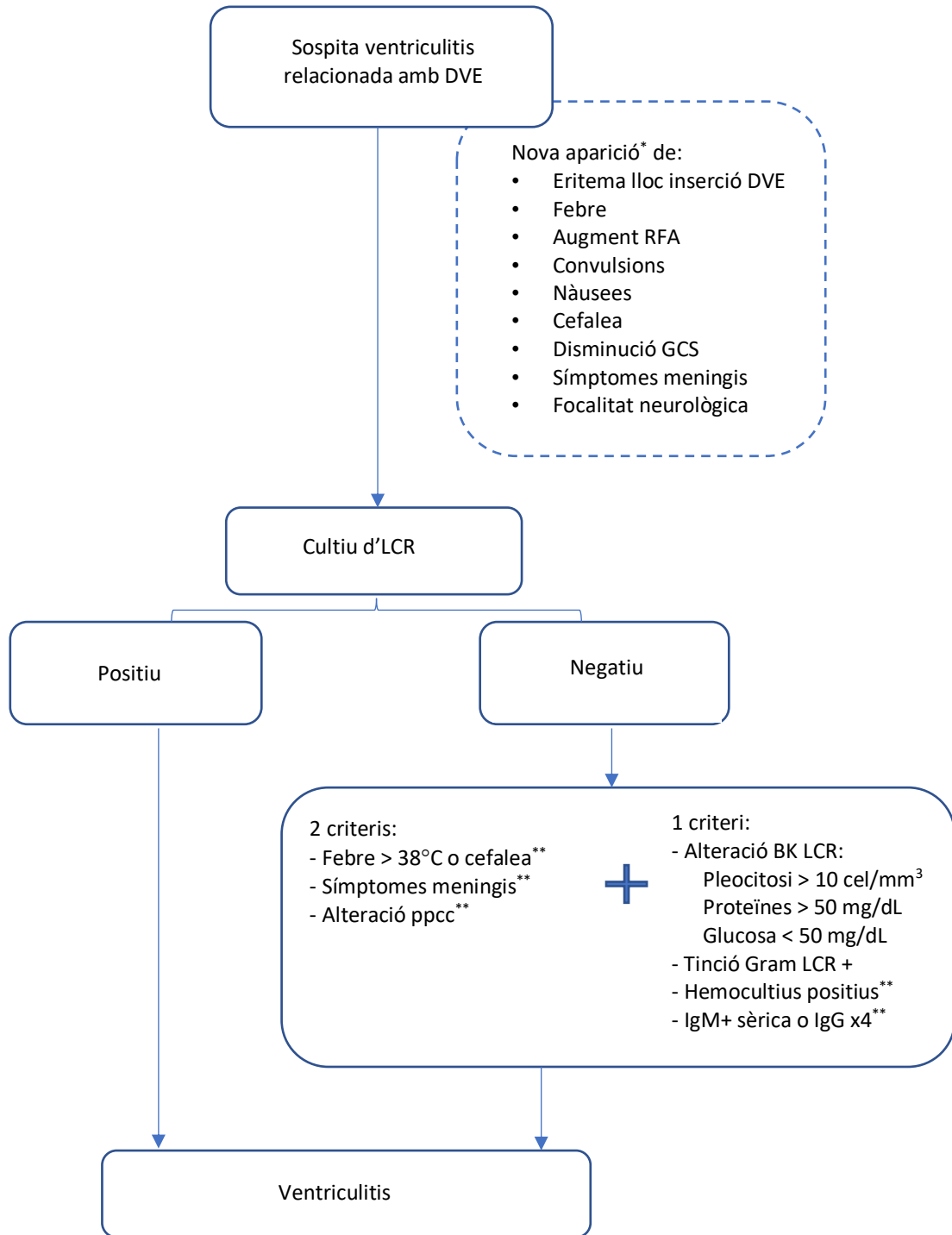


Figura 44. Diagrama per al diagnòstic de ventriculitis relacionada amb DVE segons els criteris del CDC/NHSN<sup>39</sup>. BK: bioquímica, DVE: drenatge ventricular extern, GCS: *Glasgow Coma Scale*, Ig: immunoglobulina, LCR: líquid cefalorraquidi, PMF: polimorfonuclears, ppcc: parells cranials, RFA: reactants de fase aguda (PCR, procalcitonina o leucocitosi). \* en pacient portador de DVE ≥ 5 dies, \*\* sense altra causa identificada.

## 10.2. ANNEX II. Rang de referència per als valors analítics

Les variables analítiques van ser analitzades al Laboratori de Referència de Catalunya. Els rangs de referència de les variables descrites es mostren a la taula 24.

Taula 24. Valors de referència de les variables analítiques estudiades.

	Valor de referència	Unitats
<b>Líquid cefalorraquidi</b>		
Cèl·lules nucleades	0 - 5	u/mm <sup>3</sup>
Cèl·lules PMF	1 - 8	%
Cèl·lules mononucleades	1 - 100	%
Hematies	0 - 1	u/mm <sup>3</sup>
Glucosa	50 - 80	mg/dL
Proteïnes	15 - 45	mg/dL
Làctic	1 - 3	mmol/L
<b>Sang perifèrica</b>		
Leucòcits	4 - 10	u/μL
Neutròfils	40 - 80	%
Hematies	3,8 - 4,8	x10 <sup>6</sup> u/μL
Glucosa	74 - 106	mg/dL
Làctic	0 - 2,2	mmol/L
PCR	0 - 0,5	mg/dL

PCR: proteïna C reactiva, PMF: polimorfonuclears.



### 10.3. ANNEX III. Glasgow Coma Scale

Descripció de la GCS per valoració del nivell de consciència (taula 25).

Taula 25. Escala de Coma de Glasgow.

Paràmetres	Resposta observada	Puntuació
<b>Apertura ocular</b>	Espontània	4
	A l'estímul verbal	3
	A l'estímul dolorós	2
	Cap	1
<b>Resposta verbal</b>	Orientada	5
	Confosa	4
	Llenguatge inapropiat	3
	Sons incomprensibles	2
	Cap	1
<b>Resposta motora</b>	Obeeix a ordres	6
	Localitza dolor	5
	Retirada al dolor	4
	Flexió hipertònica (decorticació)	3
	Extensió hipertònica (descerebració)	2
	Cap	1

### 10.4. ANNEX IV. Escala de Fisher a l'HSA segons troballes a la tomografia axial computeritzada

Classificació radiològica de Fisher per les HSA, què és un criteri en neurocrítics per predir el vasoespasme (taula 26).

Taula 26. Classificació de Fisher per les HSA.

Grau	Criteris	Contaminació ventricular
<b>I</b>	Sense evidència de sagnat a cisternes ni a ventricles	No
<b>II</b>	Sang difusa fina, amb una capa < 1mm a cisternes mesurat verticalment	No
<b>III</b>	Coàgul cisternal, > 1mm a cisternes mesurat verticalment	No
<b>IV</b>	Hematoma intraparenquimatós, hemorràgia intraventricular +/- sagnat difús	Sí

## 10.5. ANNEX V. Índex de gravetat APACHE II

Sistema de classificació de severitat o gravetat de malalties utilitzat a les UCI. Aquest índex s'aplica dintre de les primeres 24h d'ingrés del pacient a la UCI (taula 27).

Taula 27. Puntuació del score de l'índex de gravetat APACHE II.

APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal °C	> 40'9	39 – 40'9		38'5 – 38'9	<b>36 – 38'4</b>	34 – 35'9	32 – 33'9	30 – 31'9	< 30
Pressió arterial mitja <sup>(1)</sup>	> 159	130 – 159	110 – 129		<b>70 – 109</b>		50 – 69		< 50
Freqüència cardíaca	> 179	140 – 179	110 – 139		<b>70 – 109</b>		55 – 69	40 – 54	< 40
Freqüència respiratòria	> 49	35 – 49		25 – 34	<b>12 – 24</b>	10 – 11	6 – 9		< 6
Oxigenació: Si $FiO_2 \geq 0'5$ (AaDO <sub>2</sub> ) <sup>(2)</sup> Si $FiO_2 \leq 0'5$ (PaO <sub>2</sub> )	> 499	350 – 499	200 – 349		< 200 > 70	61 – 70		56 – 60	< 56
pH arterial	> 7'69	7'60 – 7'69		7'50 – 7'59	<b>7'33 – 7'49</b>		7'25 – 7'32	7'15 – 7'24	< 7'15
Na plasmàtic (mmol/L)	> 179	160 – 179	155 – 159	150 – 154	<b>130 – 149</b>		120 – 129	111 – 119	< 111
K plasmàtic (mmol/L)	> 6'9	6'0 – 6'9		5'5 – 5'9	<b>3'5 – 5'4</b>	3'0 – 3'4	2'5 – 2'9		< 2'5
Creatinina (mg/dL) <sup>(3)</sup>	> 3'4	2 – 3'4	1'5 – 1'9		<b>0'6 – 1'4</b>		< 0'6		
Hematòcrit (%)	> 59'9		50 – 59'9	46 – 49'9	<b>30 – 45'9</b>		20 – 29'9		< 20
Leucòcits (x 1000)	> 39'9		20 – 39'9	15 – 19'9	<b>3 – 14'9</b>		1 – 2'9		< 1
<b>PUNTS APS</b>									
<b>[A] TOTAL PUNTS APS</b>									

<b>[B] ESCALA DE GLASGOW</b> (15 – GCS actual)	
--	--

EDAT	≤ 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75
PUNTS	0	2	3	5	6
<b>[C] TOTAL PUNTS EDAT</b>					

MALALTIA CRÒNICA	Postoperatori programat	Mèdica o Postoperatori Urgent
PUNTS	2	5
<b>[D] TOTAL PUNTS MALALTIA CRÒNICA</b>		

<b>TOTAL APACHE II [A+B+C+D]</b>	
----------------------------------	--

(1)

$$\text{PAM} = [(\text{PAS} - \text{PAD}) / 3] + \text{PAD}$$

(2)

$$A_a\text{DO}_2 = P_a\text{O}_2 - P_a\text{O}_2$$

$$P_a\text{O}_2 = \text{FiO}_2 (\text{Pressió atm.} - \text{PH}_2\text{O}) - \text{PCO}_2$$

$$P_a\text{O}_2 = \text{FiO}_2 (760-47) - \text{PCO}_2$$

(3)

Creatinina = doble puntuació si FRA

### **MALALTIA CRÒNICA**

**Hepàtica:** cirrosi (biòpsia) o hipertensió portal o episodi previ de fallida hepàtica

**Cardiovascular:** dispnea o angina de repòs (classe IV de la NYHA)

**Respiratòria:** MPOC greu, amb hipercàpnia, policitemia o hipertensió pulmonar

**Renal:** diàlisi crònica

**Immunocompromès:** tractament immunosupresor

*A<sub>a</sub>DO<sub>2</sub>: gradient alveolo-arterial d'oxigen, APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APS: Acute Physiology Score, atm.: atmosferes, FiO<sub>2</sub>: fracció inspirada d'oxigen, FRA: fracàs renal agut, GCS: Glasgow Coma Scale, MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, NYHA: New York Health Association, PAD: pressió arterial diastòlica, PAM: pressió arterial mitja, PaO<sub>2</sub>: pressió parcial arterial d'oxigen, P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: pressió parcial alveolar d'oxigen, PAS: pressió arterial sistòlica, PCO<sub>2</sub>: pressió parcial de diòxid de carboni, PH<sub>2</sub>O: pressió parcial del vapor d'aigua.*

**10.6. ANNEX V. Diagrames de la classificació i els respectius valors de *Cell Index* dels pacients inclosos a l'estudi**

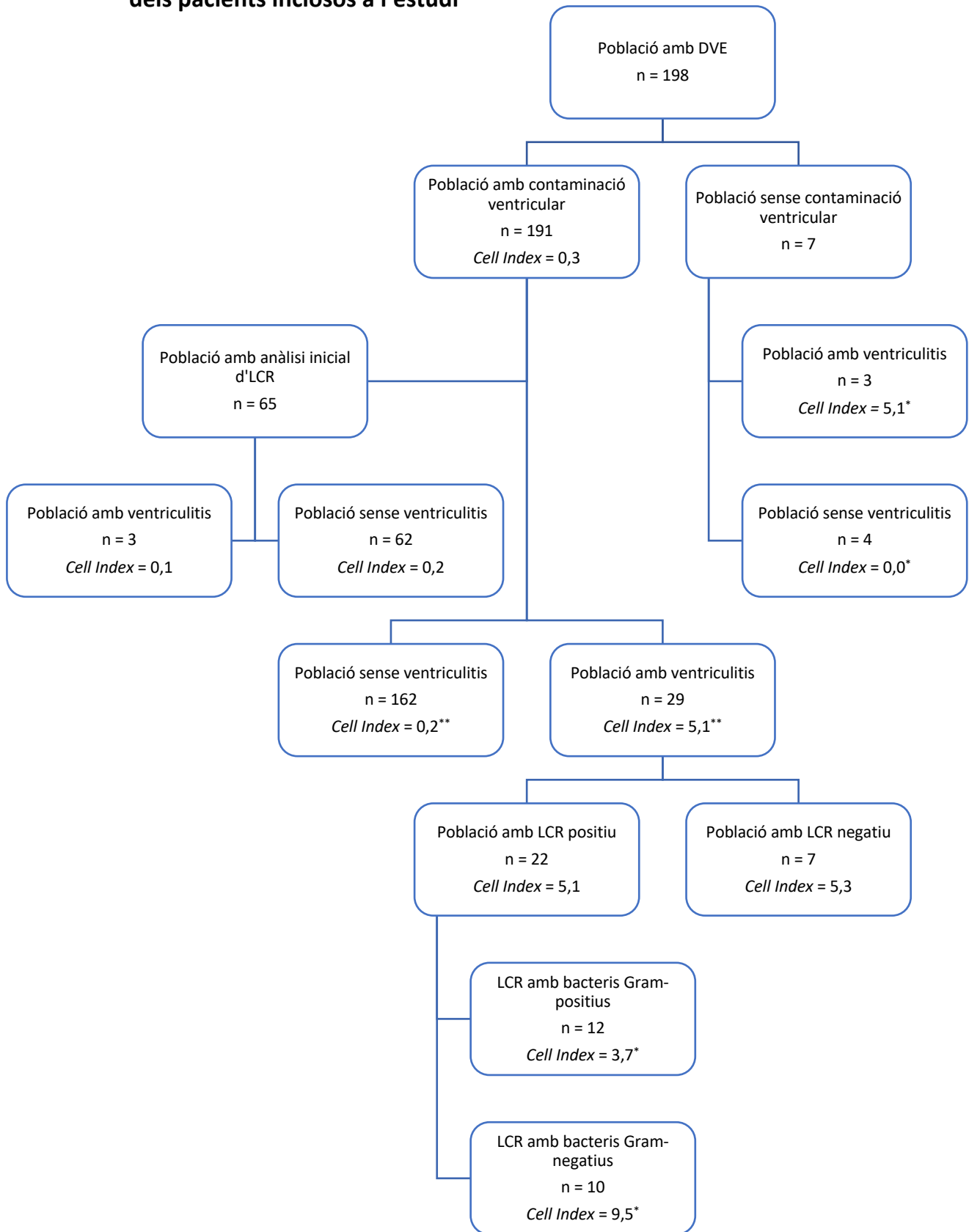


Figura 45. Esquema dels grups de pacients analitzats a l'estudi. \*p < 0,05, \*\* p < 0,001. DVE: drenatge ventricular extern, LCR: líquid cefalorraquídi.

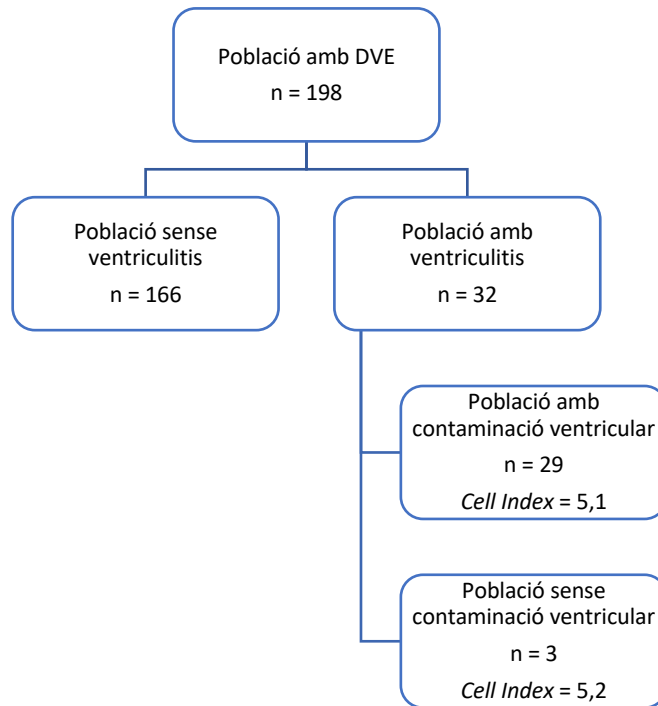


Figura 46. Esquema dels grups de pacients analitzats a l'estudi. DVE: drenatge ventricular extern, LCR: líquid cefalorraquidi.