

# Uso de polvo de vancomicina local para profilaxis de infección en la instrumentación espinal

## Local use of powdered vancomycin for prophylaxis of infection in spinal instrumentation

Lorna San Lee-Ruiz<sup>1</sup>, Juan I Padilla-Cuadra<sup>2</sup>

### Resumen

Las instrumentaciones espinales son procedimientos de alta complejidad que requieren muchas horas de cirugía, manipulación de varios tejidos y pérdida considerable de de sangre. Todo lo anterior predispone tanto a infecciones superficiales en la piel como profundas en el lecho quirúrgico.

Se ha registrado una alta tasa de infecciones en el período postoperatorio de las instrumentaciones espinales a nivel mundial. Este tipo de complicación tiene un alto costo para los sistemas de salud, que se refleja en alta inversión durante los internamientos hospitalarios, además de las nefastas repercusiones para el paciente.

En los últimos años, se ha recomendado la profilaxis antibiótica con polvo de vancomicina en el sitio quirúrgico. Esta medida combate al microorganismo más comúnmente implicado en las infecciones postoperatorias de instrumentación espinal, el *Staphylococcus aureus*.

A pesar de que la aplicación local de la vancomicina se ha vuelto muy popular, no existe un consenso mundial con respecto a las indicaciones y forma de uso, la dosis efectiva, la población a la cual se le debe aplicar, la eficacia, el costo, las complicaciones posibles de su uso ni los efectos adversos.

### Abstract

Spinal instrumentation is a highly complex procedure, which requires many hours of surgery, tissue manipulation and blood loss. These factors predispose to superficial skin infections and deep ones in the surgical bed.

It has been registered a high rate of postoperative infections after spinal instrumentation worldwide. Such infections have a high cost for health systems as reflected in high payments during the inpatient periods. They also have direct implications for the patient's quality of life.

In recent years, some experts have recommended antibiotic prophylaxis with vancomycin powder on the surgical site. This measure fights the most typical microorganism in surgical infections, *Staphylococcus aureus*.

Despite becoming very popular, there is no global consensus on the indications for this type of prophylaxis, the effective doses, the target population to apply, its effectiveness, cost, complications of use, or adverse effects.

After reviewing several studies designed to answer some of the former questions, there are still topics in the dark, like the rate of antibiotic resistance, or the response of microorganisms not sensitive to vancomycin.

1 Médico Residente de Neurocirugía, Servicio de Neurocirugía, Departamento de Neurociencias, Hospital R. A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

2 Médico Intensivista, Servicio de Neurocirugía, Departamento de Neurociencias, Hospital R. A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica. Director de Investigación y Desarrollo Académico, Universidad de Iberoamérica, San José, Costa Rica.

Correspondencia: lorlee83@gmail.com.

Después de revisar varios estudios diseñados para abordar las interrogantes planteadas, hubo varios puntos que siguen en tela de duda, como lo son la tasa de resistencia de los microorganismos al antibiótico, o el manejo de los otros microorganismos que no son sensibles a la vancomicina. De lo que sí hay clara evidencia, es que su eficacia como profilaxis de infecciones postquirúrgicas supera los riesgos de su uso.

**Palabras Clave:** Infección en el sitio quirúrgico, vancomicina, instrumentación, profilaxis antibiótica, infección, *Staphylococcus aureus*.

What is very clear now is that local vancomycin is very effective for prophylaxis of infections in the postoperative period, and its benefit overcomes the risk of its use.

**Key words:** surgical site infection, vancomycin, spinal instrumentation, antibiotic prophylaxis, infection, *Staphylococcus aureus*.

## Introducción

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes. A manera de ejemplo, en los Estados Unidos se registran aproximadamente 500 000 ISQ anualmente, con un costo superior a los diez mil millones de dólares en gastos de salud. La tasa de infección posterior a una fusión espinal está estimada entre un 2% y un 3% de los casos intervenidos. El tratamiento para dichas infecciones requiere de múltiples internamientos, cirugías adicionales, así como un tratamiento antibiótico prolongado, lo cual eleva hasta 4 veces el valor total de la atención del afectado.<sup>1,2,6,7</sup>

Los factores de riesgo más relacionados con el desarrollo de ISQ comprenden: la obesidad del paciente, la edad avanzada, estados de desnutrición, tiempos quirúrgicos prolongados, fumado, transfusiones de sangre, cáncer, mielopatía como condición de base, así como antecedente de infecciones en sitio quirúrgico previas.<sup>1,3,6,7,9,12</sup>

El microorganismo más frecuentemente

involucrado en ISQ posterior a cirugía de columna vertebral es el *Staphylococcus aureus*, seguido de cerca por el *Staphylococcus epidermidis*. En pacientes pediátricos sometidos a cirugía de columna, predomina más bien el *S. epidermidis*, que abarca aproximadamente el 50% de los casos.<sup>9,12</sup>

En estudios epidemiológicos de cultivos de sitios quirúrgicos infectados en adultos, se encontró que en alrededor de un 80% de estos crecieron bacterias Gram positivas, como las ya mencionadas y además *Streptococcus mutans*, y *Enterococcus fecalis*. Solo 20% de los microorganismos resultaron Gram negativos, predominantemente: *Corynebacteria sp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>2</sup>

El objetivo de la profilaxis antibiótica preoperatoria es el de combatir específicamente las bacterias más relacionadas con ISQ. El protocolo rutinario contempla el uso profiláctico cefalosporinas intravenosas y la preparación de la piel para la incisión como métodos de esterilización

rutinarios. A la fecha, no se ha demostrado que la vancomicina intravenosa sea más efectiva que las cefalosporinas de primera o segunda generación.<sup>1,4, 6</sup> La vancomicina es glucopéptido producido por *Streptococcus orientalis*. Este antibiotico es un inhibidor bacteriostático de la síntesis de proteínas en los ribosomas. Se considera activo fundamentalmente contra bacterias Gram positivas; dentro de las cepas sensibles se pueden mencionar: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, y *Streptococcus viridans*. Por otra parte, hay resistencia a la vancomicina en todos los bacilos gram negativos y micobacterias.<sup>4,10</sup>

El mecanismo de acción es inhibir la síntesis de la pared celular de las bacterias sensibles, al unirse con las terminaciones D-alanil-D-alanina de alta afinidad en las unidades precursoras parietales celulares. El fármaco posee efecto bactericida en microorganismos en fase de división. El uso terapéutico debe ser sólo para combatir infecciones graves, particularmente las causadas por estafilococos resistentes a penicilinas, dentro de las cuales se pueden incluir: neumonía, empiema, endocarditis, osteomielitis y abscesos. En casos de infecciones del sistema nervioso central se puede administrar por vía intraventricular, por derivación o por reservorio.<sup>4,12</sup>

Los efectos adversos de la vancomicina son variados, principalmente reacciones de hipersensibilidad, como máculas cutáneas y anafilaxia. El síndrome del hombre rojo se presenta como hiperemia y rubor dérmico generalizado, ocasionado por un efecto directo de la vancomicina sobre las células cebadas, que provoca la liberación de histamina. La incidencia de reacciones anafilácticas oscila de un 1.6% a un 35% en adultos.<sup>4,12</sup>

Desde el año 2009 se inició el uso de vancomicina en polvo en dosis entre 1 y 2 gramos en el sitio quirúrgico. Su uso ha venido ampliándose en el escenario global, aunque de forma ciertamente empírica. Inicialmente se utilizó en cirugías de instrumentación de columna vertebral, por las altas tasas de ISQ. La aplicación de la vancomicina en polvo se realiza sobre la vértebra expuesta, en el músculo, en la fascia o en el tejido subcutáneo, previo al cierre de la herida quirúrgica.<sup>1,3,10</sup>

La vancomicina local alcanza adecuadamente la concentración inhibitoria mínima en el sitio de la herida quirúrgica, sin presentar efectos adversos sistémicos, como hipotensión y nefrotoxicidad, los cuales son más frecuentes con la aplicación intravenosa de este antibiótico.<sup>1,3,11</sup>

#### **Evidencia de reducción en la incidencia de infecciones con vancomicina en el sitio de la herida quirúrgica.**

En un metaanálisis de 9 estudios retrospectivos de cohorte, así como de un estudio de control randomizado, se analizaron 2518 casos operados con cirugía espinal con aplicación de vancomicina local, en los cuales hubo 33 casos con ISQ (1,3%), versus 2574 casos con 106 infecciones en el grupo control (4.1%). Hubo una reducción absoluta del riesgo de infecciones de hasta un 68%. El número necesario para tratar (NNT) para prevenir una ISQ es de 36.<sup>1</sup>

En un estudio realizado con 981 pacientes sometidos a cirugía de columna, quienes recibieron vancomicina intraoperatoria en los bordes de la piel, músculo, fascia y sitio quirúrgico, sin mezcla intencional del injerto óseo, se estableció que la dosis eficaz de vancomicina en polvo fue de 1,13 gramos. Del total de esta serie, 66 pacientes (6,71%)

fueron diagnosticados con ISQ, de los cuales 51 pacientes tuvieron cultivo positivo por bacterias Gram positivas (el organismo más común *Staphylococcus aerus*). Algunos cultivos desarrollaron microorganismos Gram negativos, como *Serratia marcencens* y *Enterobacter aerogenes*.<sup>2</sup>

Por otra parte, en un estudio con 171 pacientes sometidos a fusión cervical posterior, los cuales recibieron una dosis de cefalosporina intravenosa una hora previa a la incisión quirúrgica, se dividieron en dos grupos: uno sin aplicación local de vancomicina en el sitio quirúrgico (n=92), y otro con aplicación de vancomicina en polvo, en dosis de 1 gramo, en músculo, fascia y tejido subcutáneo (n=79). Ambos grupos fueron aleatorizados de manera homogénea en cuanto a sus comorbilidades médicas. Todas las fusiones fueron multinivel e instrumentadas, no hubo cirugías mínimamente invasivas. La tasa de infección bajó significativamente en el grupo que utilizó vancomicina en polvo. Las ISQ ocurrieron en un 10.9% de los pacientes no tratados mientras que solo un 2.5% de los pacientes tratados con vancomicina local desarrollaron un ISQ.<sup>3</sup>

Otro subgrupo de análisis concluyó que el uso de vancomicina en polvo local reduce significativamente el riesgo de ISQ en instrumentación en multinivel cervical posterior, en pacientes con mielopatía cervical espondilolítica.<sup>7</sup>

En 2013, se describió un método para disminuir las infecciones postquirúrgicas en una serie consecutiva de casos de 1001 pacientes, todos con cirugía de columna cervical con abordaje posterior. El procedimiento quirúrgico incluyó foraminotomía, laminectomía, laminoplastía

e instrumentación. Se concluyó que la preparación preliminar con fórmulas con alcohol, la colocación de múltiples drenos en pacientes obesos, o drenos subfasciales en heridas profundas de pacientes no obesos, y la aplicación de vancomicina en polvo local disminuyeron la incidencia de ISQ.<sup>6</sup>

Finalmente, un estudio comparativo analizó 1732 instrumentaciones toracolumbares posteriores consecutivas, con una profilaxis basada únicamente en aplicación prequirúrgica de cefalexina intravenosa. Se dividió el grupo en dos brazos: uno sin aplicación de vancomicina (n=821) y el segundo (n=911) en el cual se añadió a la profilaxis antibiótica 2 gramos de vancomicina en polvo en el sitio quirúrgico. En el primer brazo se presentaron ISQ en un 2.6%, mientras que en el otro fue de solo un 0.2% (p<0.0001). No se evidenciaron complicaciones con la aplicación de vancomicina en polvo local.<sup>8</sup>

### **Reducción de Costos**

El uso de vancomicina en las instrumentaciones espinales ha demostrado ser tan efectiva en la prevención de infecciones como se ha visto con la colocación de válvulas de derivación para hidrocefalia. En ambos procedimientos se pueden prevenir complicaciones costosas para el paciente y el servicio de salud.

La aplicación local de vancomicina debe darse en instituciones con procedimientos de alta complejidad, con elevado índice de infecciones nosocomiales y en pacientes de alto riesgo médico y quirúrgico. En sí, la aplicación de vancomicina en polvo es una medida relativamente barata (1 gramo cuesta entre 10 a 40 dólares estadounidenses). No se requiere de cambios en el plan quirúrgico,

ni adicionar tiempo quirúrgico, su aplicación es de bajo riesgo y su absorción sistémica es mínima.<sup>1,3,7</sup>

Un estimado de costos en los Estados Unidos de América, calcula un gasto adicional de 33 705 dólares por cada paciente con ISQ. Con el uso profiláctico de vancomicina en polvo se pudo ahorrar más de 438 165 dólares por cada 100 pacientes que recibieron una fusión posterior de columna vertebral.<sup>2,10,14</sup>

### **Complicaciones**

El uso extendido de vancomicina en polvo intraoperatorio podría aumentar la incidencia de infecciones espinales por microorganismos Gram negativos o por flora polimicrobiana. Sin embargo, no existen grandes estudios comparativos que demuestren el incremento en dichos microorganismos por la selección de la flora bacteriana con el uso de vancomicina local. El desarrollo potencial de resistencia de la bacteria a la vancomicina y la aparición de nuevas cepas es una interrogante por definir.<sup>2,14</sup>

### **Efectos Adversos del uso de vancomicina local**

Recientemente se reportó un caso de colapso circulatorio por aplicación de vancomicina local, en una paciente de 52 años con carcinoma de mama, con metástasis a columna vertebral a nivel de T10, así como en pulmón e hígado. No había antecedente de alergia a medicamentos, ni problemas con anestésicos. Durante la instrumentación de T8 a T12 y vertebrectomía T10, la paciente perdió 2 litros de sangre. El cirujano aplicó 1 gramo de vancomicina en polvo sobre la duramadre y las vértebras expuestas, luego realizó el cierre por planos. A los 30 minutos después de la aplicación del antibiótico, la

paciente tuvo colapso circulatorio y requirió uso de inotrópicos. Los autores especulan si la causa del colapso circulatorio fue producto del contacto con la vancomicina local, aunque no existe evidencia suficiente para respaldar esta hipótesis.<sup>1,12</sup>

### **Niveles Séricos de vancomicina en polvo local**

En el 80% de los casos los niveles de vancomicina son indetectables o muy bajos (con dosis locales de hasta 2 gramos). En el otro 20% se encuentran niveles medios de 1.6 mcg/mL.<sup>3</sup>

En un estudio en pacientes pediátricos durante cirugía de columna por lesiones espinales, a los cuales se les aplicó localmente vancomicina en polvo, se descubrió que los niveles séricos nunca excedieron los niveles terapéuticos (15-20 ug/mL). De hecho, los niveles de vancomicina fueron casi indetectables a las 24 horas postoperatorias. Los resultados sugieren que la aplicación 1 gramo de vancomicina local es seguro y provee una concentración local de antibiótico que continua siendo supra terapéutica por al menos 2 días postquirúrgicos.<sup>9,11</sup>

### **Indicaciones y Modo correcto para su utilización**

El uso de vancomicina en polvo es beneficioso en instituciones con un alto índice de infecciones de la herida quirúrgica(> 5% de los casos operados). También se apoya su uso en los pacientes con factores de riesgo mencionados anteriormente.<sup>1,3,9,12</sup>

El antibiótico se debe aplicar principalmente en instrumentaciones de columna vertebral, dado los resultados demostrados en la eficacia para disminuir

la prevalencia de ISQ. La recomendación general es utilizar de 1 a 2 g de vancomicina en polvo al finalizar la instrumentación e iniciar el cierre de la herida por planos. Se coloca el polvo sobre músculo, fascia y tejido subcutáneo. No se recomienda la utilización de la vancomicina sobre la duramadre, el injerto óseo o sobre las piezas de la instrumentación, dado que no existe bibliografía que apoye esta conducta.<sup>1,3,9,12</sup>

## Conclusiones

Aún falta suficiente evidencia con respecto al uso generalizado de la vancomicina en polvo de aplicación local en la neurocirugía. Sin embargo, se ha demostrado en varios estudios que al menos en los pacientes con prótesis e instrumentaciones de columna vertebral, el antibiótico es eficaz en la reducción del riesgo de ISQ. El uso de la vancomicina por la ruta directa constituye una opción económica, accesible y de fácil uso en la instrumentación espinal, que puede beneficiar de manera significativa la evolución del paciente y los costos del sistema de salud. Además, el perfil de riesgo versus beneficios en el uso de este método es bastante favorable.

En el caso específico costarricense, es fundamental empezar a cuantificar la tasa de infecciones postoperatorias, pues no se conoce a ciencia cierta si se está superando el 5% que representa a centros con alto índice de esta complicación. Con este dato más claro, se podría implementar el uso de vancomicina en polvo para prevenir la ISQ en instrumentación espinal como una norma de servicio.

Se debe tener muy en cuenta la medida profiláctica con el antibiótico en todos los pacientes con alto riesgo de infección, como la población con inmunosupresión,

los que tienen uso prolongado de esteroides, obesos, diabéticos o con otras complicaciones médicas. A pesar de que no existe ningún estudio concluyente que señale contraindicaciones absolutas para el uso de vancomicina local, se debe suponer que los pacientes con antecedentes de alergia a antibióticos, o específicamente a este fármaco, podrían tener una restricción clara para su uso.

## Contribuciones

Ambos autores contribuyeron de forma equitativa durante la realización del manuscrito y la investigación para este efecto.

## Conflictos de interés

Ninguno declarado.

## Referencias

1. Khan NR, Thompson CJ. A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *Arch J Neurosurg: Spine* 2014; 26: 1-10.
2. Ghobrial GM, Thakkar V. Intraoperative Vancomycin Use in Spinal Surgery. *Arch Spine* 2014; 39: 550-555.
3. Strom RG, Pacione D. Decreased Risk of Wound Infection After Posterior Cervical Fusion With Routine Local Application of Vancomycin Powder. *Arch Spine* 2013; 38:991-994.
4. Brunton LL, Lazo JS. Goodman and Gilman's: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw Hill. México, D.F. 11 Ed. 2006. Pág: 1173, 1193-1196.
5. Benzel EC. Spine Surgery Techniques, Complication, Avoidance and Management. Elsevier. United States. 3° Ed. 2012. Pág: 1893.

6. Tubaki VR, Rajasekaran S. Effects of Using Intravenous Antibiotic Only Versus Local Intrawound Vancomycin Antibiotic Powder Application in Addition to Intravenous Antibiotics on Postoperative Infection in Spine Surgery in 907 Patients. *Arch Spine* 2013; 38: 2149-2155.
7. Caroom C, Tullar JM. Intrawound Vancomycin Powder Reduces Surgical Site Infections in Posterior Cervical Fusion. *Arch Spine* 2013; 38: 1183-1187.
8. Sweet FA, Roh M. Intrawound Application of Vancomycin for Prophylaxis in Instrumented Thoracolumbar Fusions. *Arch Spine* 2011; 24: 2084-2088.
9. Sheyan J, Menge TJ. Safety of Topical Vancomycin for Pediatric Spinal Deformity. *Spine* 2014; 39: 1683-1880.
10. Godil SS, Parker SL. Comparative effectiveness and cost-benefit analysis of local application of Vancomycin powder in posterior spinal fusion for spine trauma. *J. Neurosurg: Spine* 2013; 19: 331-335.
11. Kim HS, Lee SG. Prophylactic Intrawound Application of Vancomycin Powder in Instrumented Spinal Fusion Surgery. *Arch Kor J. Spine* 2013; 10:121-125.
12. Mariappan R, Manninen P. Circulatory collapse after topical application of Vancomycin powder during spine surgery. *Arch J. Neurosurg Spine* 2013; 19: 381-383.
13. AANS Publications Committee. Edward C. Complications of Spinal Surgery. *Arch Amer Assoc Neurol Surg* 1991; 91: 30-32.
14. Theologis AA. Local intrawound Vancomycin Powder decreases the risk of surgical site infections in Complex Adult deformity Reconstruction. *Arch Spine* 2014; 39: 1875-1880.