

## Revisión

# Tratamiento de las infecciones relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos

E. García-Vázquez y J. Gómez

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

### INTRODUCCIÓN

Entendemos por infecciones relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos aquellos procesos inflamatorios de etiología infecciosa que afectan al sistema nervioso central (SNC) y que se desarrollan como complicación en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en este ámbito. Por tanto, englobamos bajo este término las meningitis posquirúrgicas, las ventriculitis asociadas a drenajes ventriculares externos y a derivaciones ventriculoperitoneales, los abscesos cerebrales o espinales posquirúrgicos, los empiemas subdurales y las discitis posquirúrgicas (1).

En esta revisión nos centraremos en los aspectos clínicoterapéuticos relativos a estos procesos infecciosos, con especial atención al diagnóstico y al lugar de los nuevos antibacterianos en el tratamiento de las infecciones asociadas al drenaje ventricular externo y la derivación ventriculoperitoneal.

### EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de las infecciones del SNC secundarias a intervenciones neuroquirúrgicas depende de los centros hospitalarios y de la colocación o no de sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero oscila entre el 0,5% y el 10%. Los microorganismos más frecuentemente implicados son los cocos grampositivos, muchos de ellos resistentes a los betalactámicos (especialmente *Staphylococcus*

*epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, pero también *Propionibacterium acnes*), y *Pseudomonas aeruginosa* (2).

La prevalencia de la meningitis bacteriana secundaria a neurocirugía no sobrepasa el 0,5% a 1% si se trata de procesos quirúrgicos “limpios”, y alcanza cifras cercanas al 2% en los casos de cirugía limpia-contaminada, como por ejemplo las intervenciones transesfenoidales. Sin embargo, la frecuencia de las infecciones de los sistemas de derivación de LCR es mayor y en algunas series puede llegar al 20% o 30%, aunque por lo general oscila en torno al 5% a 10% (el riesgo de infección asociada a drenaje ventricular externo aumenta a partir de los cinco a siete días del implante). Si consideramos que en países como Estados Unidos se pueden implantar una media de 16.000 derivaciones ventriculoperitoneales al año, y muchos más drenajes ventriculares externos, el coste en recursos sanitarios y económicos derivados de la infección de estos sistemas es indiscutible (3). Por tanto, las infecciones relacionadas con estos procedimientos tienen una especial relevancia, no sólo por las implicaciones terapéuticas, que comentaremos a continuación, sino también por la dificultad de establecer el diagnóstico (4, 5).

### ETIOPATOGENIA

La meningitis y los abscesos posquirúrgicos se producen por contigüidad, a partir de la infección de la herida

quirúrgica, o por inoculación directa durante la cirugía. Los microorganismos causantes más frecuentes son los bacilos gramnegativos (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *P. aeruginosa*) y los cocos grampositivos (estafilococos coagulasa negativos y *S. aureus*). En caso de cirugía transesfenoidal es necesario considerar como posibles microorganismos causantes del proceso infeccioso a los propios de la flora del aparato respiratorio, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y, en general, flora polimicrobiana que puede incluir anaerobios y *Streptococcus* spp. (6) (Tabla 1).

Los drenajes ventriculares externos se emplean para monitorizar la presión intracraneal y para drenar LCR en pacientes con hidrocefalia aguda o hemorragia intraventricular masiva, con frecuencia tras procedimientos neuroquirúrgicos o traumatismos craneoencefálicos graves. Son catéteres que ponen en comunicación el espacio subaracnoideo o ventricular con el exterior. Los microorganismos causantes de la infección son casi siempre estafilococos (*S. epidermidis* y *S. aureus*), y con menor frecuencia bacilos gramnegativos, que en ocasiones son multirresistentes ya que con frecuencia se trata de pacientes que están o han estado recientemente ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante un tiempo prolongado (1, 3-5). La infección de los drenajes ventriculares externos se produce como consecuencia de la colonización de la superficie del catéter por microorganismos que pueden llegar a él por dos vías distintas: invasión a partir de la piel del punto de inserción, o contaminación de la superficie interna del catéter como consecuencia de su manipulación. La comprensión de los mecanismos por los que se colonizan estos catéteres es importante a la hora de establecer las medidas necesarias para el control de la infección asociada al drenaje ventricular externo. Para ello es necesario entender el

proceso de formación de lo que se ha dado en denominar "biopelículas", una fina capa que cubre la superficie del catéter, tanto interna como externa, y que está constituida por bacterias de distinta especie y una matriz de polisacáridos procedente de estos microorganismos. Así, cuando se inserta un tubo de drenaje ventricular externo se constituiría lo que se conoce como "biopelícula de acondicionamiento", a partir de las sustancias que componen el LCR (proteínas, electrolitos y otras moléculas orgánicas). Adherida a esta primera biopelícula encontraríamos las bacterias procedentes de la piel del paciente y que se arrastran sobre la superficie del drenaje al insertarlo. Estos microorganismos comienzan pronto a formar una matriz de polisacáridos extracelular que finalmente constituye la biopelícula. Es en esta patogenia de la infección en la que se basa el empleo de catéteres impregnados en antibiótico, ya que modificando la superficie del catéter evitaríamos la adhesión de las bacterias y la formación de biopelículas, que en última instancia son las causantes de la infección del LCR. Puesto que la contaminación del catéter puede tener lugar tanto en su superficie externa, principalmente durante su colocación, como en la interna, sobre todo en relación con su manipulación, ambas deberían estar impregnadas de antibiótico (4).

Las derivaciones ventriculoperitoneales o *shunts* internos son catéteres que drenan desde los ventrículos, y excepcionalmente desde el espacio subaracnoideo en la zona lumbar, a la cavidad abdominal; con menor frecuencia se utilizan derivaciones ventriculoatriales que drenan a la cavidad auricular. La derivación consta de un catéter con extremo distal y proximal, con una válvula unidireccional de apertura de presión variable, con un reservorio que permite comprobar el correcto funcionamiento del sistema, la toma de muestras de LCR ventricular y la administración lo-

**Tabla 1. Microorganismos causantes de infecciones relacionadas con procesos neuroquirúrgicos.**

	Microorganismos		Tratamiento antibiótico empírico
	Más frecuentes	Menos frecuentes	
Meningitis o absceso posneurocirugía	Bacilos gramnegativos, <i>S. aureus</i> *	Estafilococos coagulasa negativos, <i>Enterococcus</i>	Vancomicina/linezolid/teicoplanina + Ceftazidina/cefepima/meropenem**
Derivación de LCR	Estafilococos coagulasa negativos, <i>S. aureus</i>	Bacilos gramnegativos, <i>P. acnes</i>	Vancomicina/linezolid/teicoplanina + Ceftazidina/cefepima/meropenem* + Rifampicina

\*En cirugía transesfenoidal considerar *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y en general flora polimicrobiana que puede incluir anaerobios y estreptococos.

\*\*En todos estos casos, si el paciente es alérgico a los betalactámicos, sustituir meropenem por levofloxacino (500 mg/día, i.v.), aztreonam (2 g/8 h, i.v.) o cloranfenicol (1 g/6-8 h, i.v.)

cal de fármacos (3, 4). Los microorganismos implicados en la infección de estos sistemas suelen ser los propios de la flora cutánea (*S. epidermidis* y menos habituales *S. aureus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*). El mecanismo de infección más frecuente es la contaminación del catéter durante el acto quirúrgico con flora cutánea del paciente, pero también se puede infectar a partir de la herida quirúrgica, por vía hemática o a partir de la flora del colon, en cuyo caso la infección suele ser polimicrobiana e incluir enterobacterias. Los aspectos previamente descritos sobre la formación de biopelículas en los catéteres de drenaje ventricular externo también son aplicables a las derivaciones ventriculoperitoneales.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Al igual que en otros procesos de meningitis bacteriana, el paciente presenta un síndrome meníngeo caracterizado por cefalea intensa, signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signo de Kernig y de Brudzinski) y fiebre. Además, puede presentar náuseas, vómitos, algún grado de alteración de la conciencia (95% de los casos), posición “en gatillo”, crisis comiciales y déficit neurológicos focales que pueden incluir afectación de pares craneales. Sin embargo, en el postoperatorio precoz o tardío de procesos neuroquirúrgicos estas manifestaciones clínicas pueden ser mucho más inespecíficas y los signos meníngeos o el deterioro neurológico pueden ser poco manifiestos o quedar enmascarados por la situación basal del paciente, apareciendo como única sintomatología la fiebre sin foco clínico o el deterioro del estado general y del nivel de conciencia. En caso de abscesos cerebrales o epidurales aparecerán manifestaciones neurológicas focales según la localización anatómica de éstos (1, 3, 7).

En cuanto a los pacientes con una derivación ventriculoperitoneal, las manifestaciones clínicas están en relación con el mal funcionamiento del sistema: cefalea, náuseas o vómitos, alteraciones del comportamiento y, sobre todo, disminución del nivel de conciencia. La fiebre y los signos de irritación meníngea, más frecuentes en las derivaciones lumboperitoneales, no siempre están presentes, por lo que ante síntomas compatibles con hipertensión intracraneal en un paciente portador de una derivación ventriculoperitoneal es necesario descartar la infección de ésta. Los síntomas son superponibles en las infecciones de los drenajes ventriculares externos. Además, en los pacientes con derivaciones con su extremo distal en la cavidad abdominal pueden aparecer, hasta en la mitad de los casos, molestias abdominales más o menos intensas, e incluso irritación peritoneal o

cuadros pseudoobstructivos. Los pacientes con infección de una derivación atrial suelen presentar un cuadro séptico más marcado, incluso con endocarditis derecha y embolias pulmonares sépticas. Tanto en las infecciones del drenaje ventricular externo como de la derivación ventriculoperitoneal pueden aparecer signos inflamatorios en los puntos de inserción del catéter o en su trayecto subcutáneo o abdominal (4, 5, 7).

La sospecha clínica de absceso o empiema posquirúrgicos se confirma mediante pruebas de imagen (TC o RM). El diagnóstico de meningitis posquirúrgica viene determinado por un LCR patológico (7), con pleocitosis (500-10.000 leucocitos/ml, con predominio de polimorfonucleares, 80% a 95%), aumento en la concentración de proteínas (>45 mg/dl) e hipoglucoorraquia (<40 mg/dl o glucosa en LCR/glucosa en plasma  $\leq 0,4$ ). La confirmación diagnóstica de infección de los sistemas de drenaje de LCR en muchas ocasiones es más difícil (8), ya que puede cursar con un LCR de características bioquímicas normales o de difícil interpretación en los pacientes que portan el sistema para el tratamiento de una hemorragia intraventricular. En las infecciones de las derivaciones, el rendimiento diagnóstico del LCR aumenta si la muestra se obtiene por punción del reservorio o la válvula. En general, el cultivo del LCR ventricular suele ser positivo en un 90% de los casos, pero hasta en un 10% la confirmación diagnóstica no se logra si no se retira el catéter y su cultivo resulta positivo. En algunas series de pacientes con drenaje ventricular externo se ha analizado el valor de la determinación seriada en plasma de la proteína C reactiva, y parece que su utilidad es mayor en la monitorización de la respuesta al tratamiento antibiótico. Otros reactantes de fase aguda, como la concentración de lactato o de interleucina 1 $\beta$  en el LCR, sí parecen tener mejor correlación con el diagnóstico de infección de los sistemas de drenaje (2-5).

En general, en los pacientes con un sistema de drenaje, la infección del LCR se define conforme a la presencia de alguno de los siguientes criterios diagnósticos:

- Infección confirmada: paciente con deterioro clínico neurológico (fiebre, disminución del nivel de conciencia, cefaleas, náuseas, vómitos, malestar general, meningismo) no justificable por otra razón y cultivo positivo de LCR, derivación ventriculoperitoneal o drenaje ventricular externo.
- Infección probable: paciente con deterioro clínico neurológico (fiebre, disminución del nivel de conciencia, cefaleas, náuseas, vómitos, malestar general, meningismo) no justificable por otra razón y alteraciones en la bioquímica

ca (hipoglucorraquia o hiperproteorraquia) o el recuento celular del LCR (leucocitosis a expensas de polimorfonucleares), con resultados microbiológicos negativos.

- Infección posible (aplicable sólo en caso de drenaje ventricular externo): paciente con deterioro clínico neurológico (fiebre, disminución del nivel de conciencia, cefaleas, náuseas, vómitos, malestar general, meningismo) no justificable por otra razón, con LCR sin alteraciones bioquímicas ni en el recuento celular, y cultivos negativos, que mejora tras la retirada o el recambio del catéter y con tratamiento antibiótico empírico.

## TRATAMIENTO MÉDICO-QUIRÚRGICO

El tratamiento médico de las meningitis o abscesos posquirúrgicos en los pacientes que no son portadores de drenajes ventriculares se fundamenta en los mismos principios que el de otras meningitis bacterianas agudas: la precocidad con que se haga el diagnóstico y se inicie el tratamiento adecuado guarda una relación directa con el pronóstico del paciente, tanto en lo referente a mortalidad como a morbilidad (7). La elección del antibiótico se fundamentará en el antecedente quirúrgico y, por tanto, en la necesidad de tratar empíricamente determinados microorganismos (Tabla 1). Una vez obtenidos los resultados microbiológicos se podrá ajustar dicho tratamiento en función del cultivo y del estudio de sensibilidad (Tabla 2). En la Tabla 3 se recogen las pautas de dosificación de los antibióticos administrados por vía intravenosa que con más frecuencia se utilizan en las meningitis. También se especifican las dosis recomendadas para la administración intratecal de algunos de ellos cuya indicación principal son las meningitis o ventriculitis asociadas a procesos neuroquirúrgicos, derivación ventriculoperitoneal o drenaje ventricular externo, que no responden al tratamiento sistémico (2-5, 7).

Las meningitis bacterianas asociadas a una derivación ventriculoperitoneal constituyen un subgrupo especial a la hora de plantear el tratamiento. En estos casos, además de administrar antibióticos se recomienda retirar todo el sistema de drenaje, ya que los microorganismos causantes de la infección pueden adherirse y persistir en los catéteres, haciendo imposible su erradicación sólo con antibióticos (3, 7). Aunque en los últimos años se han publicado casos de buena evolución con linezolid (9) o con tratamientos intratecales sin necesidad de retirar la derivación ventriculoperitoneal, la recomendación general sigue siendo, si la situación del paciente lo permite, retirar el sistema y colocar un drenaje ventricular externo en el ventrículo contralateral, dependiendo el momento de la reimplantación del sistema definitivo del microorganismo aislado en los cultivos.

Si el tipo de hidrocefalia lo permite, se puede colocar una derivación lumbar externa, cuyo riesgo de infección es menor que el de los drenajes ventriculares. Algunos autores recomiendan exteriorizar el catéter distal abdominal y, después de cuatro a seis días de antibioticoterapia apropiada, proceder a la retirada de todo el sistema y a colocar uno nuevo en el ventrículo contralateral (3). Nosotros preferimos, siempre que sea médicamente posible, retirar inicialmente todo el sistema, aunque la externalización de la derivación (extremo distal) puede resultar una buena opción en los casos excepcionales en que se sospeche que la infección sólo es abdominal (formación de pseudoquistes). En los pacientes con infección por estafilococos coagulasa negativos, si el LCR no presenta alteraciones y una vez retirado el sistema el cultivo es negativo, la nueva derivación ventriculoperitoneal se puede insertar a los tres días; este tiempo debe ser de siete días si el LCR muestra anomalías, y si tras la retirada del sistema se sigue obteniendo un cultivo positivo para estafilococos coagulasa negativos será necesario contar con diez cultivos negativos de días consecutivos antes de colocar el nuevo sistema. Esta última recomendación es aplicable a las infecciones de derivaciones ventriculoperitoneales causadas por *S. aureus*; en caso de tratarse de bacterias gramnegativas, el tiempo de tratamiento antes de reimplantar un nuevo sistema debe ser como mínimo de 14 días. Algunos autores recomiendan, en todos los casos, dejar una ventana antibiótica de tres días una vez finalizado el tratamiento para comprobar que los cultivos son negativos antes de colocar una nueva derivación ventriculoperitoneal. Algunas infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes (*Acinetobacter baumannii*, por ejemplo) asociadas a derivación ventriculoperitoneal, o secundarias a neurocirugía, pueden requerir la administración sistémica o intratecal de antibióticos como la colistina. En los pacientes a los que no se pueda retirar la derivación se debe prolongar el tratamiento antibiótico durante cuatro a seis semanas y valorar la administración de antibióticos intratecales. No obstante, cuando no se pueda retirar el catéter puede ser necesario prolongar el tratamiento antibiótico durante meses, y aun así la experiencia acumulada indica que la mortalidad es elevada (24% a 50%) (4).

Las bases del tratamiento de los drenajes ventriculares externos son similares (2, 4). Se recomienda retirar el drenaje y cambiarlo, aunque algunos autores aceptan que se conserve durante los dos a cuatro primeros días de tratamiento antibiótico si el paciente permanece estable, a fin de permitir el drenaje del LCR infectado sin la inserción inmediata de un nuevo catéter externo; nosotros recomendamos el recambio precoz.

En general, el tratamiento de cualquier meningitis o ventriculitis relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos

Tabla 2. Tratamiento de las infecciones posneurocirugía según el cultivo del LCR.

Microorganismo	Tratamiento antibiótico	Alternativa si alergia a betalactámicos	Duración
<i>S. pneumoniae</i>			10-14 días
CMI penicilina			
<0,1 mg/l	Penicilina G/ampicilina		
0,1-1 mg/l	Ceftriaxona/cefotaxima	Cloranfenicol	
≥2 mg/l	Vancomicina	o	
	+	Vancomicina	
	Ceftriaxona/cefotaxima	+	
	±	Rifampicina	
	Rifampicina	o	
		Linezolid	
CMI ceftriaxona/cefotaxima	Vancomicina	o	
≥ 1 mg/l	+	Fluoroquinolona	
	Ceftriaxona/cefotaxima		
	±		
	Rifampicina*		
<i>H. influenzae</i>			
Productor de betalactamasas	Ampicilina	Cloranfenicol/aztreonam	7-10 días
No productor de betalactamasas	Ceftriaxona/cefotaxima	Cloranfenicol/aztreonam	
<i>E. coli</i>	Ceftriaxona/ceftazidima	Aztreonam	3-4 semanas
	±	±	
	Aminoglucósido	Aminoglucósido	
	(o según sensibilidad del antibiograma)	±	
		Fluoroquinolona	
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima/meropenem/cefepima	Aztreonam	3-4 semanas
	±	±	
	Aminoglucósido	Aminoglucósido	
	(o según sensibilidad del antibiograma)	±	
		Fluoroquinolona	
<i>S. aureus</i>			
Sensible a la meticilina	Cloxacilina	Vancomicina/linezolid	14-21 días
Resistente a la meticilina	Linezolid/vancomicina	±	
	±	Rifampicina	
	Rifampicina		
<i>S. epidermidis</i>	Linezolid/vancomicina	Vancomicina/linezolid	14-21 días
	±	±	
	Rifampicina	Rifampicina	
<i>A. baumannii</i>	Meropenem/colistina*	Colistina/¿tigeciclina?	14-21 días
<i>Enterococcus spp.</i>			
Sensible a la ampicilina	Ampicilina	Vancomicina/linezolid	14-28 días
	+	+	
	Gentamicina	Gentamicina	
Resistente a la ampicilina	Linezolid/vancomicina		
	+		
	Gentamicina		
Resistente a la vancomicina	Linezolid		
	o		
	Ampicilina		
	+		
	Imipenem/ceftriaxona		

\*Valorar asociar colistina intratecal.

**Tabla 3. Dosis de antibióticos para el tratamiento de la meningitis aguda.**

Antibiótico	Dosis intravenosa (adultos)	Dosis intratecal (en mg/día)	Concentración en LCR en relación con la plasmática (%)
Amikacina	5 mg/kg/8 h	5-50	20
Ampicilina	2 mg/4 h	–	10-15
Aztreonam	2 g/6-8 h	–	5-10
Cefepima	2 g/8 h	–	<10
Cefotaxima	2 g/4-6 h	–	10-20
Ceftazidima	2 g/6-8 h	–	10-20
Ceftriaxona	2 g/12-24 h	–	5-10
Ciprofloxacino	400 mg/8-12 h	–	5-20
Cloranfenicol	1-2 g/6 h	–	50-80
Cloxacilina	2 g/4 h	–	15-20
Colistina	1-2 mU/8 h	10-20	<5
Cotrimoxazol	320/1600* mg/6-8 h	–	30-50
Gentamicina	5 mg/kg/8 h	1-8	20
Daptomicina	6 mg/kg/día	–	5-10
Levofloxacino	500 mg/12 h	–	50-70
Linezolid	600 mg/12 h	–	70
Metronidazol	500 mg/6-8 h	–	40-90
Meropenem	1-2 g/6-8 h	–	20
Moxifloxacino	400 mg/24 h	–	50
Penicilina G	4 mU/4 h	–	5-10
Rifampicina	600 mg/24 h	–	10-20
Teicoplanina**	200 mg/12 h	5-40	<5
Tobramicina	5 mg/kg/8 h	5-20	20
Vancomicina***	10-25 mg/kg/8-12h	5-20	5-20

\*Dosis de trimetoprima-sulfametoxazol.  
 \*\*Dosis inicial de 400 mg/12 h (las tres primeras dosis).  
 \*\*\*Monitorizar las concentraciones en plasma.

gicos, o con la implantación de una derivación ventriculo-peritoneal o un drenaje ventricular externo, debe incluir antibióticos con actividad frente a bacterias grampositivas, especialmente estafilococos (*S. epidermidis* y *S. aureus*), pero también frente a *P. acnes* y *P. aeruginosa* (7).

La difusión de fármacos al LCR está limitada por la denominada barrera hematoencefálica. Esto es especialmente cierto para la vancomicina y la teicoplanina (la concentración alcanzada en el LCR es del 5% a 20% y del 5% de la plasmática, respectivamente), que actualmente son los antibióticos de elección para el tratamiento empírico de estas infecciones. Los glucopéptidos no alcanzan concentraciones efectivas en el LCR, y en cualquier caso lo hacen después de varias horas y de la administración de dosis elevadas por vía intravenosa, lo que en muchas ocasiones supone un retraso en el comienzo del tratamiento y agrava el pronóstico de una infección en la cual el tratamiento precoz es crucial (7).

El linezolid (10) es un antibiótico oxazolidinónico sintético que se une a los ribosomas e inhibe la síntesis proteica. Diversos estudios han demostrado una actividad próxima al 100% frente a los estafilococos, incluidas las cepas

resistentes a la meticilina. La biodisponibilidad del linezolid administrado por vía oral es prácticamente total. Su semivida de eliminación permite la dosificación en dos tomas al día (600 mg/12 h). Se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas una a dos horas después de una dosis oral. La unión a las proteínas plasmáticas es escasa (aproximadamente del 31%) y se distribuye bien en los tejidos bien perfundidos. Su volumen de distribución es de 40 a 50 litros. En general consigue concentraciones en el LCR, en pacientes con las meninges no inflamadas, del 70% respecto a la plasmática, lo que le convierte en un antibiótico muy atractivo para el tratamiento de este tipo de infecciones (11-13).

La experiencia acumulada con linezolid en el tratamiento de los pacientes neuroquirúrgicos (14, 15) con meningitis causadas por microorganismos grampositivos resistentes a los betalactámicos (16-20) o que presentaron fracasos terapéuticos o efectos adversos con glucopéptidos es escasa, pero cada vez mayor y con resultados favorables. Aunque ésta no es una indicación actualmente aprobada, probablemente deba tenerse en cuenta como una posible mejor alternativa para el tratamiento de las meningi-

tis por *S. epidermidis* multirresistente (21-23) o por *S. aureus* resistente a la meticilina (24).

Por otra parte, aunque hay poca experiencia con las quinolonas, los resultados en modelos experimentales y en pacientes muestran una buena penetración del levofloxacinó en el SNC (25-27), pero aun así la mayoría de las guías clínicas recomiendan su uso sólo como alternativa en pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos o grampositivos sensibles, aunque probablemente se trate de una buena opción para consolidaciones de tratamiento por vía oral en pacientes con infecciones neuroquirúrgicas por microorganismos sensibles, sobre todo en aquéllos con sistemas de drenaje que no puedan ser retirados y en combinación con rifampicina. Su limitación es la frecuente resistencia a las quinolonas de *S. epidermidis* y en menor medida de *S. aureus*.

La daptomicina pertenece a la familia de los lipopéptidos y su molécula con radical lipófilo se inserta en la membrana citoplasmática de los microorganismos grampositivos (no puede atravesar la pared de los gramnegativos), alterándola y bloqueando posteriormente la síntesis de ácidos nucleicos y probablemente de proteínas. El resultado es una actividad bactericida rápida, dependiente de la concentración, con efecto postantibiótico y efecto inóculo mínimo, cuya actividad se mantiene sobre la población bacteriana en fase estacionaria (28). Es activa frente a *Staphylococcus* spp., con CMI<sub>90</sub> de 1 mg/l, incluyendo cepas resistentes a la meticilina, y frente a *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, con CMI<sub>90</sub> de 2 y 4 mg/l, respectivamente. En los adultos se recomienda una dosis intravenosa de 4 mg/kg/día, aunque en las infecciones graves y del SNC es aconsejable utilizar 6 mg/kg/día. La concentración en el LCR es un 10% menor que la plasmática. Aunque se carece de experiencia clínica con este antibiótico en las infecciones del SNC, hay datos del modelo experimental de meningitis neumocócica (resistente a la penicilina) en conejos (29), que muestran una penetración en las meninges inflamadas del 6%, suficiente para conseguir concentraciones bactericidas. También se han obtenido resultados alentadores en un modelo experimental en conejos con ventriculitis por *S. aureus* resistente a la meticilina a los que se administró daptomicina intratecal (30).

La tigeciclina es una gliciliciclina que actúa bloqueando la síntesis proteica y es activa frente a cocos grampositivos aerobios, incluyendo estafilococos sensibles o no a la meticilina, enterococos, neumococos y estreptococos; también es activa frente a bacilos gramnegativos no fermentadores y enterobacterias, pero no frente a *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* ni *Pseudomonas* (25). No hay información sobre su difusión al SNC, excepto una comunicación (31) re-

ferente a un modelo experimental de meningitis neumocócica en el conejo.

## PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES NEUROQUIRÚRGICAS

La profilaxis antibiótica inmediatamente antes de la cirugía es de probada eficacia en la prevención de la infección (herida superficial, profunda y de órgano o espacio). El objetivo que se persigue es mantener durante toda la intervención una concentración plasmática alta de un antibiótico activo frente a la mayoría de los microorganismos potencialmente contaminantes (*S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y en menor medida bacilos gramnegativos). En neurocirugía hay datos a favor de la necesidad de profilaxis antibiótica en aquellas intervenciones que requieran la colocación de derivaciones (ventriculoatriales o ventriculoperitoneales); en la craneotomía sólo está indicada en los centros en que la incidencia de infección sea elevada, o en intervenciones de alto riesgo (incisión transesfenoidal, reexploraciones y microcirugía).

La utilidad de la profilaxis antibiótica en los pacientes portadores de un drenaje ventricular externo es objeto de debate (32). Así, hay estudios que han comprobado que la administración de profilaxis no reduce significativamente la frecuencia de ventriculitis, y que, por el contrario, puede conducir a un aumento en el número de infecciones por microorganismos multirresistentes. Sin embargo, en otros estudios los hallazgos son favorables a su administración.

Se han publicado (33) algunos trabajos que analizan la posible reducción en la tasa de colonización y de infección asociada al drenaje ventricular externo o la derivación ventricular mediante el uso de catéteres impregnados en minociclina o rifampicina (34), y en algunos centros se impregnan empíricamente en vancomicina o teicoplanina antes de su colocación. Aun así, la experiencia es escasa y los datos no son concluyentes. Con linezolid y daptomicina no se tiene experiencia.

En cuanto a la administración de antibióticos por vía sistémica inmediatamente antes de la cirugía, se recomienda el uso de una cefalosporina con actividad antiestafilocócica, como por ejemplo cefuroxima a dosis de 1,5 g en dosis única (algunos autores recomiendan administrar tres dosis a intervalos de ocho horas durante las primeras 24 horas). En centros donde la prevalencia de *S. aureus* resistente a la meticilina sea elevada se puede considerar utilizar como profilaxis una dosis única de vancomicina o teicoplanina; en estos casos no hay experiencia con linezolid ni con daptomicina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tunkel, A.R., Scheld, W.M. Bacterial meningitis. Lippincott Williams & Wilkins (Ed.), Philadelphia 2001.
2. Brown, E.M. *Infections in neurosurgery*. Drugs 2002; 62: 909-913.
3. Cabellos, C., Navas, E., Martínez Lacasa, J., Gatell, J.M. *Infecciones del sistema nervioso central*. En: Aguado, J.A., Almirante, B., Fortún, J. (Eds.). *Protocolos clínicos SEIMC*, 1ª ed. Madrid 2000; II: 1-26.
4. Yogeve, R., Bisno, L. *Infections of central nervous system shunts*. En: Waldvogel, F.A., Bisno, A.L. (Eds.). *Infectious associated with indwelling medical devices*, 3ª ed. ASM Press, Washington 2000; 231-246.
5. Lozier, A., Sciacca, R.R., Romagnoli, M.R., Connolly, E.S. *Ventriculostomy-related infections: A critical review of the literature*. Neurosurg 2002; 51: 170-182.
6. Tunkel, A.R., Hartman, B.J., Kaplan, S.L. y cols. *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis*. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-1284.
7. García Vázquez, E., Gómez, J. *Infecciones del sistema nervioso central*. En: *Protocolos de enfermedades infecciosas*, 2ª ed. SEMI, Madrid 2007; 13-39.
8. Pfisterer, W., Mühlbauer, M., Czech, T., Reinprecht, A. *Early diagnosis of external ventricular drainage infection: Results of a prospective study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 929-932.
9. Castro, P., Soriano, A., Escrich, C. y cols. *Linezolid treatment of ventriculoperitoneal shunt infection without implant removal*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 603-606.
10. Xiong, Y.Q., Yeaman, M.R., Bayer, A.S. *Linezolid: A new antibiotic*. Drugs Today 2000; 36: 631-639.
11. Myrianthefs, P., Markantonis, S.L., Vlachos, K. y cols. *Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3971-3976.
12. Cottagnoud, P., Gerber, C.M., Acosta, F. y cols. *Linezolid against penicillin-sensitive and resistant pneumococci in the rabbit meningitis model*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 981-985.
13. Zeana, C., Kubin, C.J., Della-Latta, P., Hammer, S.M. *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully managed with linezolid: Case report and review of the literature*. Clin Infect Dis 2001; 33: 477-482.
14. Villani, P., Regazzi, M.B., Marubbi, F. y cols. *Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 936-937.
15. Viale, P., Pagani, L., Cristini, F. y cols. *Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients*. Scand J Infect Dis 2002; 34: 456-459.
16. Cottagnoud, P., Gerber, C.M., Acosta, F. y cols. *Linezolid against penicillin-sensitive and resistant pneumococci in the rabbit meningitis model*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 981-985.
17. Steinmetz, M.P., Vogelbaum, M.A., De Georgia, M.A., Andrefsky, J.C., Isada, C. *Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus meningitis with linezolid: Case report and review of the literature*. Crit Care Med 2001; 29: 2383-2385.
18. Shaikh, Z.H., Peloquin, C.A., Ericsson, C.D. *Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis with linezolid: Case report and literature review*. Scand J Infect Dis 2001; 33: 375-379.
19. Lalueza Broto, M.P., López Martínez, R., Domínguez Cenzano, L., Garnacho de Vega, A. *Treatment of multiresistant S. epidermidis meningitis with linezolid*. Med Clin 2004; 122: 238-239.
20. Hachem, R., Afif, C., Gokaslan, Z., Raad, I. *Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus meningitis with linezolid*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 432-434.
21. Kruse, A.J., Peerdeman, S.M., Bet, P.M., Debets-Ossenkopp, Y.J. *Successful treatment with linezolid and rifampicin of meningitis due to methicillin-resistant S. epidermidis refractory to vancomycin treatment*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 135-137.
22. Gill, C.J., Murphy, M.A., Hamer, D.H. *Treatment of S. epidermidis ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid*. J Infect 2002; 45: 129-132.
23. Krueger, W.A., Kottler, B., Will, B.E. y cols. *Treatment of meningitis due to methicillin-resistant S. epidermidis with linezolid*. J Clin Microbiol 2004; 42: 929-932.
24. Ntziora, F., Falagas, M. *Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection*. Ann Pharmacother 2007; 41: 296-308.
25. Flatz, L., Cottagnoud, M., Kuhn, F. y cols. *Ceftriaxone acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis and reduces levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 305-310.
26. Scotton, P.G., Pea, F., Giobbia, M. y cols. *Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis*. Clin Infect Dis 2001; 33: 109-111.
27. Destache, C.J., Pakiz, C.B., Larsen, C., Owens, H., Dash, A.K. *Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of levofloxacin in an experimental rabbit meningitis model*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 611-615.
28. Mensa, J., Gatell, J.M., Jiménez de Anta, M.T. y cols. *Guía de terapéutica antimicrobiana*, 16ª ed. Masson, Barcelona 2006.
29. Cottagnoud, P., Pfister, M., Acosta, F. y cols. *Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3928-3933.
30. Haworth, C.S., Sobieski, M.W., Scheld, W.M., Park, T.S. *S. aureus ventriculitis treated with single-dose intraventricular vancomycin or daptomycin: Bacterial and antibiotic kinetics in hydrocephalic rabbits*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 245-251.
31. Fang, G.D., Weiss, W.Y., Scheld, W.M. *Comparative efficacy of GAR-936, a novel glycylcycline, alone and in combination with vancomycin against highly penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae experimental meningitis in rabbits*. 39th ICAAC, San Francisco 2000; 51.
32. Alleyne, C.H., Hassan, M., Zabramski, J.M. *The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains*. Neurosurgery 2000; 47: 1124-1129.
33. Zabramski, J.M., Whiting, D., Darouiche, R.O. y cols. *Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: A prospective, randomized, controlled trial*. Neurosurg 2003; 98: 725-730.
34. Hampl, J., Schierholz, J., Jansen, B., Aschoff, A. *In vitro and in vivo efficacy of a rifampin-loaded silicone catheter for the prevention of CSF shunt infections*. Acta Neurochir (Wien) 1995; 133: 147-152.