

# TESIS SIN PAGINACION

11237  
112-A  
246.



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

### FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado  
Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional Siglo XXI  
I. M. S. S.

NIVELES DE DICLOXACILINA EN LIQUIDO  
CEFALORRAQUIDEO DE PACIENTES CON SISTEMA  
DE DERIVACION VENTRICULO PERITONEAL  
CON Y SIN EPENDIMITIS VENTRICULAR:

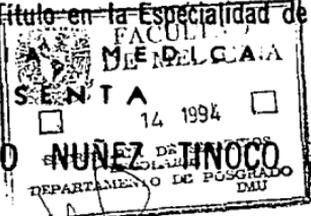
### TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título en la Especialidad de

PEDIATRIA

PRESENTA

DR. FERNANDO NUÑEZ TINOCO



IMSS

México, D. F.

Asesor: Dr. Fortino Solorzano Santos



1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A mis padres:**

Leticia y Fernando con  
respeto, gratitud y amor.

### **A mis Hermanas:**

Violet Patricia y Alma  
Leticia con cariño.

**A mi Abuelita Sarita**  
con infinito amor.

**A la memoria de mi abuelito Maximino**  
**y hermanito Alejandro.**

**A mis tíos, tías y primos,**  
que en todo momento me han  
alentado para lograr las metas  
anheladas.

**FERNANDO.**

**COLABORADORES:**

**DR. JORGE TANAKA KIDO**

**Q.F.B. EDUARDO RAMIREZ LOPEZ**

## RESUMEN

*Staphylococcus epidermidis* ha sido descrito como el principal agente involucrado en pacientes con infección del sistema de derivación ventrículo peritoneal.

Con el propósito de conocer la concentración de Dicloxacilina en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con sistema de derivación ventrículo peritoneal (SDVP) con y sin ependimitis ventricular, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó un estudio clínico, exploratorio, observacional, prospectivo, comparativo y transversal, incluyendo recién nacidos y lactantes.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos : El primero de ellos incluía 10 niños con SDVP y ependimitis ventricular, el segundo grupo formado por 5 niños únicamente con disfunción del SDVP.

Se administró Dicloxacilina a cada uno de los pacientes de ambos grupos, a una dosis fija de 200 mg/kg/día fraccionada cada 6 hrs. por vía intravenosa ; se realizó la toma de LCR en una sola ocasión a través del reservorio valvular o ventriculostomía a los 15-30-60-120 y 360 min. posteriores al término de la segunda dosis del antibiótico. La determinación de Dicloxacilina en LCR se realizó por cromatografía de alta presión.

Se detectaron concentraciones de Dicloxacilina en líquido cefalorraquídeo en cada uno de los pacientes de ambos grupos, la concentración de ésta varió de 6.4 a 22.3 ug/ml.; no se encontró diferencia estadísticamente significativa (  $P=0.25$  ) en la concentración del antibiótico en pacientes con y sin ependimitis ventricular.

## INTRODUCCION

Las infecciones del sistema de derivación ventrículo peritoneal (ependimitis ventricular) ocurren durante las primeras dos semanas posteriores a la cirugía en más del 50 % de los pacientes, así como en el 76-80% de los pacientes dentro de los primeros 5 meses posteriores a ésta. Los agentes etiológicos involucrados son principalmente gérmenes gram positivos siendo *Staphylococcus epidermidis* el causal en el 60-75% de los casos, *Staphylococcus aureus* en el 10-15% y Bacilos gram negativos en el 6-20% de los casos. ( 1 )

Las manifestaciones clínicas tanto de infección como disfunción del sistema de derivación ventrículo peritoneal suelen ser inespecíficas, siendo en ocasiones la fiebre la única manifestación sobresaliente, otros datos clínicos incluyen: malestar general, anorexia, vómitos, letargo, irritabilidad y en ocasiones datos de cráneo hipertensivo; los signos de irritación meníngea generalmente no se encuentran presentes, la presencia de eritema e inflamación a lo largo del trayecto del catéter de derivación es un signo de celulitis que generalmente se asocia a ependimitis ventricular. La aspiración percutánea de líquido cefalorraquídeo a través del reservorio valvular es un procedimiento confiable y libre de complicaciones, siendo positivos los cultivos en más del 90% de los pacientes; el cultivo por punción aspiración del área de eritema en el trayecto del catéter es también útil. Los hallazgos en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo muestran generalmente pleocitosis con más de 50 células/mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia; pueden encontrarse elevados los niveles de deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva. ( 2 ) ( 3 )

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde hace varios años se prescribe Dicloxacilina en el manejo de éstos pacientes, sin embargo hasta la fecha no existe información respecto a los niveles reales alcanzados de éste antibiótico en el líquido cefalorraquídeo a pesar de contar con la metodología ideal para su determinación.

La Dicloxacilina es un antibiótico semisintético del grupo de las isoxazolpenicilinas, se une a las proteínas plasmáticas en un 90-97%; los niveles séricos alcanzados son de 15 ug/ml. los cuales se logran una hora después de su administración por vía oral. La vida media biológica aproximada es de 30 minutos a 1 hora. La mayor parte de las cepas de Staphylococcus son inhibidas a concentraciones de 0.05 a 0.8 ug/ml. ( 4, 5 )

El presente estudio tiene por objeto comparar la penetración de Dicloxacilina en líquido cefalorraquídeo de pacientes con sistema de derivación ventrículo peritoneal con y sin endodermitis ventricular.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 15 pacientes, recién nacidos y lactantes, 10 de ellos con endodimitis ventricular y sistema de derivación ventrículo peritoneal y 5 únicamente con disfunción del sistema de derivación, que acudieron al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el año de 1993.

Prevía aprobación por parte del comité de investigación y subcomité de ética del hospital, se procedió a realizar un estudio clínico, exploratorio, observacional, prospectivo, comparativo y transversal, incluyendo pacientes recién nacidos y lactantes con sistema de derivación ventrículo peritoneal con y sin endodimitis ventricular.

El estudio consistió en administrar una dosis fija de 200 mg/kg/día fraccionadas cada 6 horas por vía intravenosa a cada uno de los pacientes.

Se realizó la determinación de Dicloxacilina en líquido cefalorraquídeo de la siguiente manera: los pacientes que a su ingreso presentaban datos de endodimitis ventricular se manejaron con Dicloxacilina por vía intravenosa, se realizó la toma de líquido cefalorraquídeo en una sola ocasión a través del reservorio valvular o ventriculostomía a los 15-30-60-120 y 360 minutos después de terminar la segunda dosis del antibiótico.

Los pacientes que a su ingreso no presentaban datos de infección y se sospechaba disfunción del sistema de derivación, se manejaron profilácticamente con Dicloxacilina y se realizó la toma de líquido cefalorraquídeo de la misma manera. Se incluyeron 2 pacientes infectados y uno con disfunción del sistema para cada uno de los tiempos establecidos.

Las muestras obtenidas de ésta manera se conservaron a una temperatura de -70oc, para posteriormente realizar la determinación de Dicloxacilina por cromatografía de alta presión ( HPLC ) en el laboratorio de farmacocinética del Hospital Infantil de México.

La concentración de Dicloxacilina en LCR se determinó por un método específico de HPLC con detección espectro-fotométrica.

El sistema consistió en un cromatógrafo de líquidos Hewlett-Packard modelo 1090 con detector de diodos. La columna utilizada fue sílica de 15 cm de largo por 0.4 cm de diámetro interno, con un tamaño de partícula de 10 micras.

La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo, agua, ácido acético glacial en una proporción de 10:89:1. La velocidad de flujo fue de 0.25 ml/min; el volumen de eyección de 5 u/l, inyectados mediante el inyector automático del cromatógrafo.

La detección se llevó a cabo con el detector diodos a 213 nm. con una sensibilidad equivalente a 0.02. Los cromatogramas se registraron y procesaron mediante el sistema computarizado del aparato.

A partir de 10 mg de sal sódica de Dicloxacilina se realizaron 3 diluciones para obtener concentraciones de 0.1 a 0.50 ug/ml., 1 a 10 ug/ml. y de 2 a 20 ug/ml. tanto en solución salina como en LCR, de esta manera se obtuvo la pendiente, coeficiente de correlación, coeficiente de recuperación y se evaluó la estabilidad de la muestra.

Esta técnica se validó para obtener concentraciones mínimas detectables de 10 ug/ml y cuantificables de 80 ug/ml. De ésta manera se obtuvieron los parámetros de validación para linealidad ( 0.8 ug/ml - 40 ug/ml ), con un porcentaje de correlación 0.9986, concentración mínima detectable de 0.1 ug/ml y concentración mínima cuantificable de 0.8 ug/ml; en éste caso la presión tuvo un coeficiente de variación (cv %) de 4.8 y la exactitud varió de 93 a 102%.

El análisis estadístico se realizó mediante una prueba no paramétrica: U de Mann Whitney.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 15 pacientes, 9 del sexo masculino y 6 del sexo femenino, cuyas edades comprendieron de 15 días a 7 meses.

El primer grupo de 10 pacientes con sistema de derivación ventrículo peritoneal e infección del sistema nervioso central presentaron a su ingreso manifestaciones clínicas como: malestar general, fiebre, vómitos, letargo o irritabilidad y eritema a lo largo del trayecto del catéter. El estudio de LCR mostró en todos ellos hipercelularidad con más de 50 células/mm<sup>3</sup>, hipoglucoorraquia e hiperproteínoorraquia. Los cultivos de LCR identificaron al *Staphylococcus epidermidis* como el agente etiológico más frecuente, aislado en 6 pacientes, *E. Coli* en 2 pacientes y *Staphylococcus aureus* en un paciente. Únicamente en uno de los pacientes infectados no se logró aislar germen. ( Gráfica 1 )

Se realizó la medición de Dicloxacilina en LCR incluyendo a 2 pacientes para cada uno de los tiempos establecidos. La concentración de Dicloxacilina alcanzada en éste grupo de pacientes varió de 6.7 a 22.3 ug/ml, logrando la concentración máxima del antibiótico 30 minutos posteriores al término de la infusión intravenosa de éste. ( Cuadro 1, Gráfica 2 y 3 )

El segundo grupo de 5 pacientes únicamente con disfunción del sistema de derivación ventrículo peritoneal, presentaban a su ingreso manifestaciones clínicas muy similares al grupo anterior a excepción de la presencia de eritema en el trayecto del catéter. El estudio citoquímico del LCR mostró discreta hipercelularidad menor de 50 células mm<sup>3</sup>. Los cultivos fueron negativos.

Se realizó la medición de Dicloxacilina en LCR incluyendo a un solo paciente para cada uno de los tiempos establecidos. La concentración de Dicloxacilina alcanzada en éste grupo de pacientes varió de 6.4 ug/ml a 17.3 ug/ml, logrando la concentración máxima del antibiótico 30 minutos después de terminar la infusión intravenosa del mismo. ( Cuadro 2, Gráfica 4 )

## DISCUSION

*Staphylococcus* sp. es un germen frecuentemente aislado en líquido cefalorraquídeo de pacientes con sistema de derivación ventrículo peritoneal e infección del sistema nervioso central. Recientes investigaciones han mostrado la afinidad de este germen para adherirse y colonizar éste sistema gracias a la producción de un polisacárido o limo, el cual interactúa con el material del catéter formando una capa biológica que rodea las colonias. Se ha encontrado que los catéteres de teflón son 13 veces más resistentes a la adherencia de *Staphylococcus epidermidis* en comparación con aquellos de polivinilo. ( 6 )

Bayston y Osborn así como algunos otros autores reportan excelentes resultados en pacientes con sistema de derivación ventrículo peritoneal e infección del sistema nervioso central por *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus aureus* meticilino resistente utilizando vancomicina, ya sea por vía intravenosa o intraventricular, en monoterapia o combinada con rifampicina por vía oral. ( 7, 8 )

El tratamiento antimicrobiano profiláctico previo a la colocación o recambio de sistema de derivación ventrículo peritoneal, ha demostrado ser útil. Langley y cols. en un estudio de Meta-análisis, encontraron una reducción significativa de infección hasta en el 50% de pacientes sometidos a este procedimiento quirúrgico utilizando antibióticos como Cloxacilina, Trimetoprim con Sulfametoxazol, Cefalotina y Vancomicina. ( 9 )

Algunos autores han documentado la estrecha relación que existe entre la unión de los antibióticos con las proteínas plasmáticas y su penetración de éstos al líquido cefalorraquídeo, sin embargo la inflamación meníngea se considera el factor facilitador más importante. ( 10,11,12,13 )

Estudios recientes han mostrado que los antibióticos contra *Staphylococcus* se unen en gran proporción a las proteínas séricas, principalmente la Dicloxacilina ( 97% ), Oxacilina ( 93% ), Vancomicina ( 50% ) y Meticilina ( 35% ). ( 14 )

Larry y cols. en un trabajo experimental realizado en conejos con meningitis, compara la penetración de seis antibióticos al líquido cefalorraquídeo después de su administración intravenosa, encontrando un mayor porcentaje de penetración para la Vancomicina. ( 15 )

Los resultados del presente estudio muestran concentraciones detectables de Dicloxacilina en líquido cefalorraquídeo en cada uno de los pacientes de ambos grupos, estas concentraciones alcanzadas aparentemente son mayores en el grupo de pacientes con endodermitis ventricular, sin embargo no encontramos diferencia estadísticamente significativa (  $P= 0.25$  ) en la concentración del antibiótico, lo cual puede ser explicado por el tamaño de la muestra.

Tomando en cuenta que las concentraciones mínimas inhibitorias requeridas para Staphylococcus en líquido cefalorraquídeo son de 10 a 30 veces mayores con respecto a las séricas, las concentraciones de Dicloxacilina detectadas a través de este estudio podrían ser las adecuadas para inhibirlo.

Esto puede ser en parte la explicación de la adecuada respuesta clínica de los pacientes con endodermitis ventricular por Staphylococcus manejados con Dicloxacilina; sin embargo consideramos que es necesario realizar más estudios al respecto con objeto de justificar aún más su uso.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

CUADRO 1

NIVELES DE DICLOXACILINA EN LCR DE PACIENTES  
CON SISTEMA DE DERIVACION VENTRICULO  
PERITONEAL CON EPENDIMITIS VENTRICULAR

PACIENTES	TIEMPO	CONCENTRACION DE DICLOXACILINA EN LCR (ug/ml)
1		20.53
2	15 min.	16.14
3		22.35
4	30 min.	6.7
5		17.19
6	60 min.	16.71
7		21.6
8	2 horas	20.4
9		9.7
10	6 horas	7.1

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**CUADRO 2**

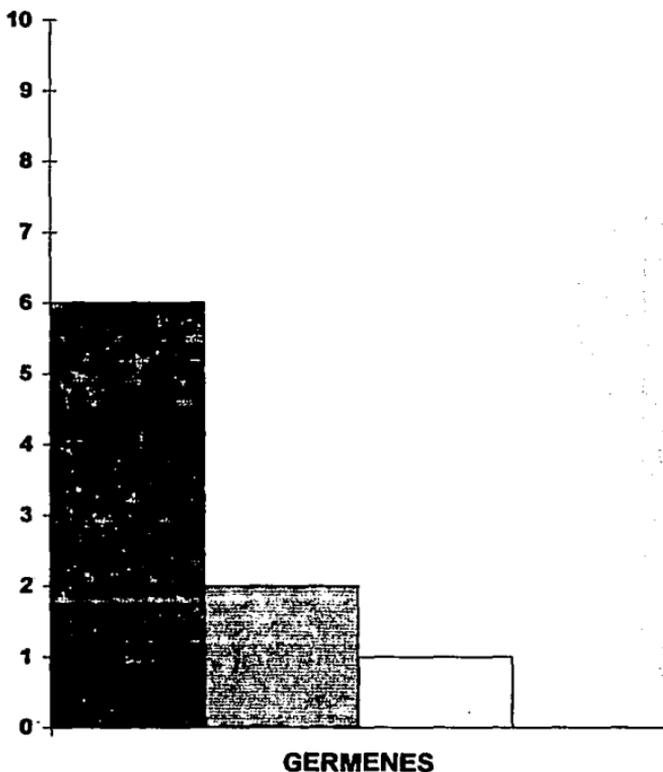
**NIVELES DE DICLOXACILINA EN LCR DE PACIENTES  
CON SISTEMA DE DERIVACION VENTRICULO  
PERITONEAL SIN EPENDIMITIS VENTRICULAR**

<b>PACIENTES</b>	<b>TIEMPO</b>	<b>CONCENTRACION DE DICLOXACILINA EN LCR (ug/ml)</b>
1	15 min.	16.5
2	30 min.	17.33
3	60 min.	8.51
4	2 horas	6.51
5	6 horas	6.47

HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
GRAFICA 1

GERMENES AISLADOS EN LCR DE PACIENTES CON SDVP CON  
EPENDIMITIS VENTRICULAR

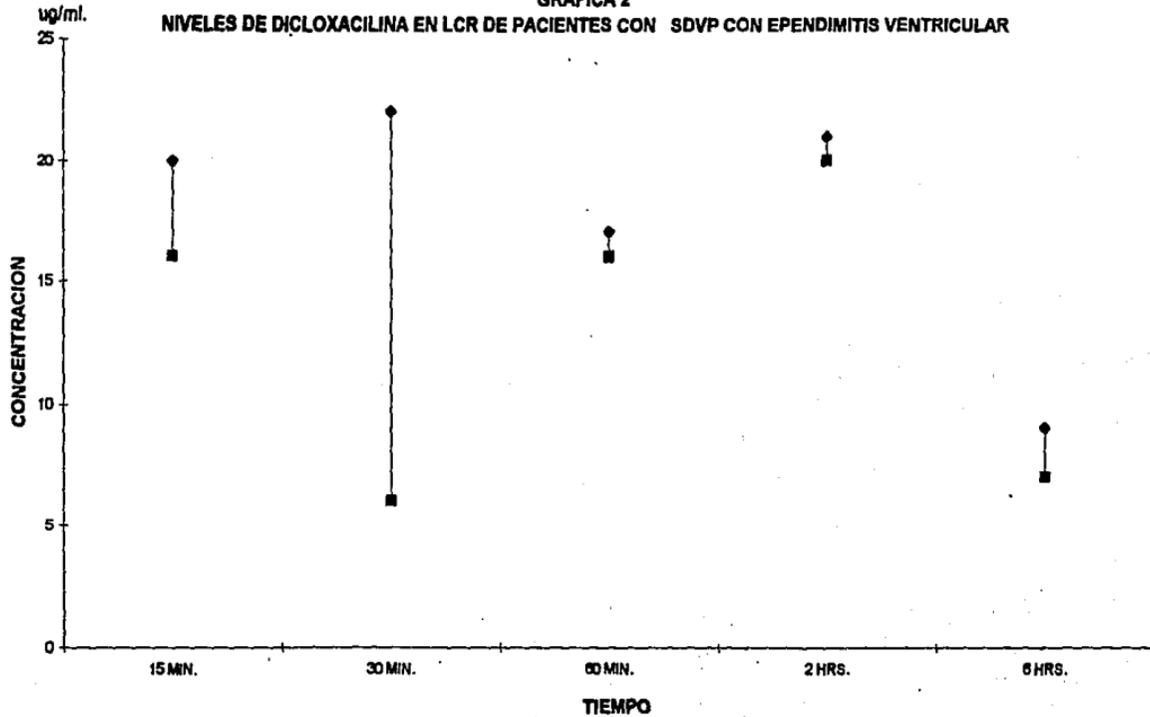
P  
A  
C  
I  
E  
N  
T  
E  
S



■ STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS  
▣ E. COLI  
□ STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
□ SIN GERMEN AISLADO

HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
GRAFICA 2

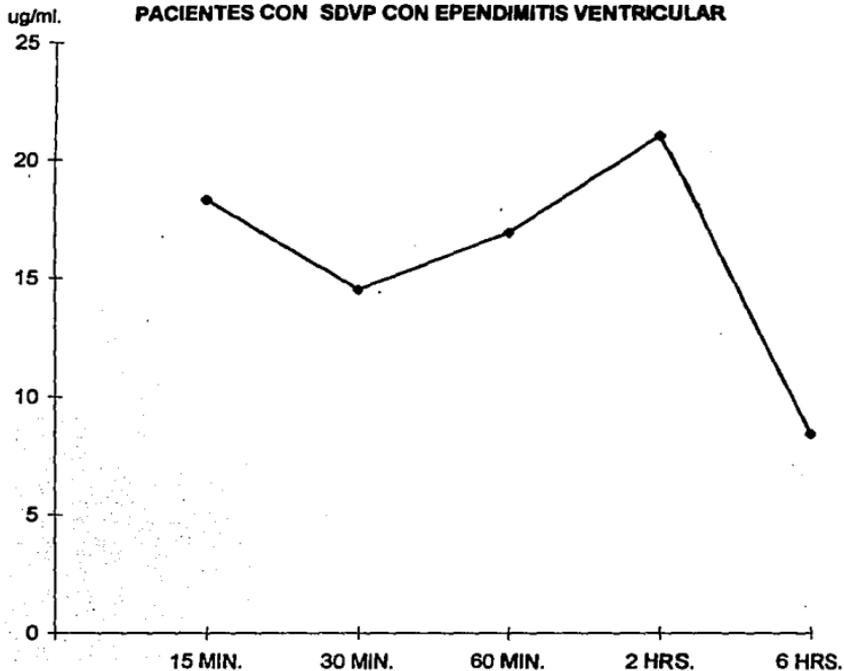
NIVELES DE DICLOXACILINA EN LCR DE PACIENTES CON SDVP CON EPENDIMITIS VENTRICULAR



HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

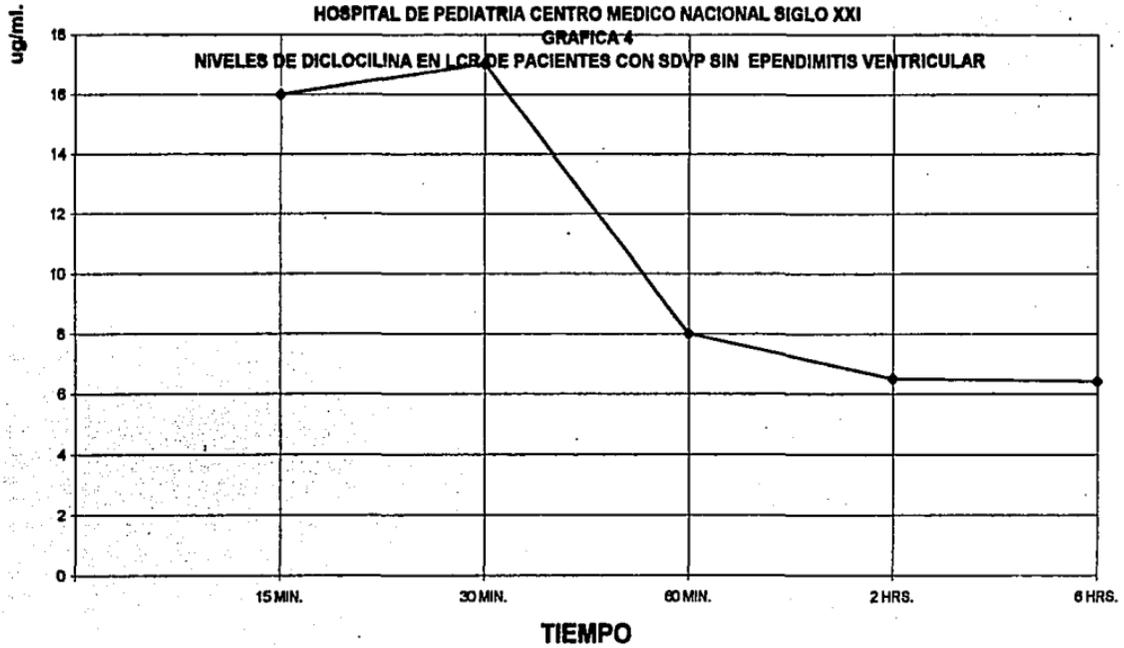
GRAFICA 3

CONCENTRACION MEDIA DE DICLOXACILINA EN LCR DE  
PACIENTES CON SDVP CON EPENDIMITIS VENTRICULAR



HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

GRAFICA 4



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Solorzano S, Games J. Guía para el tratamiento de enfermedades infecciosas. 1ra. Ed. Edit. Francisco Méndez Oteo-Francisco Méndez Cervantes. México D.F. 1991; 33 : 66-70.
- 2.- Quintiliani RX, Cooper BW. Current Concepts in the treatment of Staphylococcal meningitis. Journal of antimicrobial chemotherapy 1988; 21: 107- 112.
- 3.- Ashkenazi E, Umansky F, Constantini S, et al. Fever as the initial sign of malfunction in non infected ventriculoperitoneal shunt. Acta-Neurochir 1992; 14: 131-134.
- 4.- Goodman A, Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. Ed. Edit. Interamericana. México D.F. 1993; 22 : 134-135.
- 5.- Gravenkemper CF, Bennett Jv. Brodie JL. Dicloxacillin. Arch Int med 1965; 116 : 340-345.
- 6.- Gardner P, Leipzig T, Sadigh M. Infection of mechanical cerebrospinal fluid shunts. Advances in pediatric Infections Diseases. 1992 ; 185-209.
- 7.- Bayston R, Barnicoat M, Cudmores RE. The use of intraventricular Vancomycin in the treatment of CFS shunt-associated ventriculitis. Z-Kinderchir 1984; 39: 11-113.
- 8.- Osborn JS, Sharp S, Hanson Ej, et al. Staphylococcus epidermidis en ventriculitis treated with vancomycin and rifampicin. Neurosurgery 1986; 19: 824- 827.
- 9.- Langley JM, LeBlanc JC, Drake J. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts : Meta- Analysis. Clinical infections diseases 1993; 17 : 98-103.

- 10.- Rosenblatt JE, Kind AC, Brodie JL. Mechanism responsible for the blood level differences of isoxazolyl penicilins, oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin. Arch Inter Med 1968; 121 : 345-35
- 11.- Barza M, Samuelson T. Penetration of antibiotics. Effect of dose and degree of protein binding. J Inf Dis 1988; 129: 66-72.
- 12.- Barling RW, Selkon JB, The penetration of antibiotics into cerebrospinal fluid and brain tissue. Journal of antimicrobial chemotherapy 1978; 115: 203-227.
- 13.- Leuvois J, Hurley R. Antibiotic concentrations in the intracranial pus. Chemotherapy 1976; 4: 61-70.
- 14.- Mandell G, Douglas R, Bennett J. Enfermedades infecciosas. 3a. Ed. Edit. Panamericana. México, D.F. 1991; 246-251.
- 15.- Larry J, Thomas W, Merle A. Comparative penetration of six antibiotics into the cerebrospinal fluid of rabbits with experimental staphylococcal meningitis. Journal of antimicrobial chemotherapy 1980; 6: 363-371.