

UNAM  
Facultad de Medicina. 124

CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE  
CIUDAD OBREGON ,SONORA

2ej-

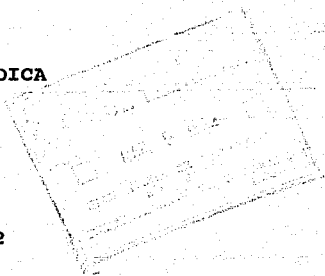
ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LA DICLOXACILINA  
COMBINADA CON NUTRICION PARENTERAL TOTAL.

TESIS CON  
TITULO DE GRADUACION

DRA. LAURA ELENA MONGE SIORDIA

PEDIATRIA MEDICA

1 9 9 2





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

## I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES HISTORICOS.....	10
JUSTIFICACION.....	13
OBJETIVO.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	20
GRAFICAS	
BIBLIOGRAFIA	

## INTRODUCCION

La idea de excluir parcial o totalmente, de manera temporal, el aparato digestivo y al mismo tiempo mantener un correcto estado de nutrición, ha permitido facilitar un extraordinario apoyo a miles de pacientes afectados por procesos muy variados. La gran experiencia adquirida en las 2 últimas décadas en el uso de la vía intravenosa para el aporte de nutrientes nos ha facilitado un mejor conocimiento y comprensión de sus técnicas e indicaciones así como el perfeccionamiento de las mismas (1).

La etapa inicial del uso de mezclas glucosa-aminoácidos ha quedado superada con la utilización además de emulsiones grasas, y se ha llegado al concepto de nutrición parenteral total, al mismo tiempo que sus indicaciones se han extendido sucesivamente. Su amplio uso nos ha permitido establecer de un modo más definido los requerimientos necesarios para evitar caren-

cias de tipo clínico o bioquímico en ácidos grasos esenciales, carnitina, oligoelementos o vitaminas. También se conocen mejor los inconvenientes y complicaciones del empleo de la Nutrición Parenteral Total (1).

En el curso de los últimos 20 años, la nutrición parenteral (NPT), ha cambiado por completo los problemas de rehabilitación nutricional del niño gravemente enfermo. La principal beneficiada ha sido la patología digestiva; posteriormente los campos de aplicación de la NPT se ha extendido progresivamente a todas las afecciones responsables de malnutrición severa en hematología, oncología, nefrología y muy principalmente en neonatología (1).

#### **ACCESOS VASCULARES**

**PERFUSION EN VENAS SUPERFICIALES.**-Se efectúa por medio de microcatéteres y debe reservarse para una NPT de corta duración. Es importante asegurar una asepsia rigurosa, tanto en el abor-

daje como en la línea de perfusión , a causa del alto riesgo de sepsis que existe en el niño malnutrido.No se pueden utilizar más que soluciones isosmolares; esto implica el empleo obligatorio de emulsión lipídica para asegurar un aporte energético adecuado (2).

PERFUSION EN LA VENA CAVA SUPERIOR.-En la mayor parte de los casos representa el único acceso vascular posible. Solo debe utilizarse un catéter de silicón , que debe quedar flotando en la vena cava superior y no en la aurícula derecha, y se adaptará su calibre al peso y a la edad del niño.Cuando después de una angiografía se ha comprobado que el territorio de la vena cava superior ya no es abordable, se puede recurrir a la vena cava inferior insertando un catéter por abordaje retrocrurol de la vena femoral (3).

En los programas de nutrición parenteral a largo plazo se puede utilizar un shunt arteriovenoso de silicón .

## SOLUCIONES PARA LA PERFUSION

Las soluciones de base comprenden ; glucosado al 50%, una solución de aminoácidos cuya composición debe adaptarse a la edad y al grado de maduración del niño, de manera que asegure un aporte de 19 aminoácidos, 13 de ellos esenciales o semiesenciales ; soluciones electrolíticas de sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo, soluciones polivitamínicas y oligoelementos (4).

Es indispensable que la composición del soluto esté adaptada a la evolución de la situación ,apreciada a base de criterios de vigilancia clínica y biológica a fin de prevenir accidentes yatrogénicos graves.

En el prematuro se puede garantizar un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales, con aplicación cutánea de un aceite vegetal poliinsaturado varias veces al día; en el niño de más edad solo la utilización de emulsiones lipídicas inyectables permite cubrir estas necesidades. Es-

tas emulsiones generalmente contienen 54 % de ácidos grasos en forma de ácido linoleico .

### COMPLICACIONES

**METABOLICAS.-** La mayor parte de las complicaciones pueden prevenirse gracias a un control riguroso de los efectos de la renutrición. Para ello es esencial, en particular durante los primeros días controlar los parámetros siguientes: débito de infusión , temperatura, ritmo cardíaco, respiratorio , presión arterial cada 3 hrs, control de líquidos, pH y osmolaridad urinaria, e investigar glucosurias o proteinurias. También deberá realizarse periódicamente controles iónicos, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea , pruebas de coagulación. De hecho 3 órdenes de complicaciones amenazan la nutrición cuando ésta se prolonga durante varios meses : hepatobiliares, disfunción del tracto digestivo y trastornos del metabolismo fosfocálcico. (1).



INFECCIOSAS.-La infección en el niño de alto riesgo es el problema esencial planteado por un acceso vascular prolongado.

La implantación de un catéter venoso central,acentúa sin duda alguna el riesgo infeccioso ,siendo la infección de éste, aún, la complicación más frecuente en los pacientes que reciben NPT (1,5). Además la utilización de estos catéteres tanto para administrar NPT a largo plazo, como antibióticos y tratamiento oncológico , se asocia con la formación de trombos de fibrina convirtiéndose éstos en focos de infección que en algunos casos pueden ser tratados con una combinación de antibióticos y de estreptoquinasas (6).

Los aminoácidos cristalinos y la dextrosa no son medios de cultivo para las bacterias, pero pueden favorecer el crecimiento de hongos (7)

King y col. describieron 4 criterios para considerar a la sepsis relacionada con el catéter: 1).-Presencia de catéter central,2).-

Presencia de infección,3).-Presencia de cultivos positivos,4).-Sin otro foco infeccioso aparente.Los niños pequeños tienen un alto riesgo de sepsis relacionada con catéter venoso central, principalmente los menores de 2 años (más del doble) y los que cursan con malabsorción (47.5%) y que reciben NPT ( 5,8,9 ).

Para identificar la relación de la sepsis con infección del catéter venoso central se toman hemocultivos periféricos y del catéter central, debiendo ser la cantidad de colonias 7 veces mayor en el cultivo obtenido por el catéter central , ofreciendo este estudio una sensibilidad del 77.8%, y especificidad del 100% (12).

Además de los parámetros clínicos para identificar infección en un catéter usado para NPT, como eritema en el sitio de inserción mayor de 4 mm. de diámetro y de cultivos periféricos positivos, se ha encontrado la asociación de 2 factores independientes para predecir datos tempranos de bacteremia, como complicación del

catéter venoso central que fueron : diagnóstico de infección o colonización de vías respiratorias y niveles séricos bajos de albúmina ( 10, 11).

En los pacientes pediátricos la dificultad para mantener un acceso venoso prolongado a incrementado el uso de catéteres venosos centrales para administrar NPT, transfusiones y medicamentos, así como obtención de muestras sanguíneas. En el medio hospitalario, se manejan pacientes con complicaciones diversas que hacen necesario el uso de NPT y es común la necesidad de utilizar antimicrobianos en estos pacientes, ya sea por su padecimiento de base o complicaciones , por lo anterior ha aumentado el interés de utilizar la NPT como vehículo de algunos medicamentos ; además en muchos casos debemos restringir líquidos, y se evitaría administrar cantidades extra de líquidos en pacientes que reciben antimicrobianos varias veces al día (13,14,17).

Muchas clases de medicamentos se han mezcla-

do con la NPT , en muchos de los casos limitándose al análisis de la compatibilidad visual de la mezcla (cambios de color, claridad, precipitación, pH ) (15,16). En otros casos se ha estudiado la estabilidad de varios medicamentos:

#### **MEDICAMENTOS NO ANTIMICROBIANOS**

Entre éstos podemos encontrar estudios sobre mezclas de NPT con heparina , aminofilina, anfotericina B, antineoplásicos, corticoesteroides y agentes cardiovasculares, siempre y cuando se mantengan a una dosis constante y no se tenga que estar modificando ésta en cada administración .Se cuenta también con estudios de compatibilidad con albúmina, principalmente en NPT para neonatos con asistencia ventilatoria , encontrándose que incrementa substancialmente los niveles séricos de albúmina e incrementa, aunque poco, de manera sostenida, la presión arterial media.. Se cuenta también con estudios de compatibilidad de la nutrición parenteral con hierro dextrán, insulina y cimetidina (18.19,20,21,22,23,24).

## ANTIMICROBIANOS

Se han efectuado análisis de la estabilidad de los antibióticos en solución para NPT , para evaluar la compatibilidad de los antibióticos comunmente utilizados con soluciones hiperalimentarias estándar y para determinar si estos medicamentos podrán administrarse junto con la NPT (13,25).

Entre estos antibióticos encontramos : ceftazidima (26), amikacina, gentamicina, tobramicina (27,28), ciprofloxacina (29) y penicilinas (30).

## ANTECEDENTES HISTORICOS

Podemos considerar el inicio de lo que hoy conocemos con el nombre de alimentación parenteral o nutrición parenteral total (NPT), el año de 1628, cuando William Harvey demostró la circulación de la sangre, considerándose razonable que todo lo que fuera puesto en el torrente sanguíneo circularía a través del cuerpo y que las propiedades nutritivas de los alimentos que consumimos, de alguna manera eran transportados por el torrente sanguíneo hasta todos y cada uno de los tejidos del cuerpo.

Fué hasta 1666 que Lower reportó una transfusión sanguínea de un animal a un ser humano, la cual consideró " exitosa ", aunque no está bien definido a que se refirió con esto, se supone que el paciente sobrevivió a la experiencia .

En 1818 James Blundell realizó una transfusión sanguínea de hombre a hombre y en

1831 Thomas Latta utilizó por primera vez solución salina intravenosa como tratamiento en una paciente con cólera. Claude Bernard , en 1843 utilizó soluciones con azúcar en animales .

A mediados del siglo pasado Menzel y Perco inyectaron leche, grasas y otros nutrientes vía subcutánea. En 1912 Folin y Dennis, en Estados Unidos, demostraron la diferencia entre metabolismo endógeno y exógeno y Whipple demostró el efecto de las infecciones y de enfermedades no infecciosas en el catabolismo del nitrógeno.

El segundo gran paso en la historia de la NPT se puede considerar al descubrimiento, en 1930, de la gran cantidad de patologías que se relacionaban con la desnutrición. En 1949, se utilizó por primera vez la infusión a través de un catéter venoso central, con lo cual se hizo posible utilizar soluciones con una concentración mayor de glucosa y aminoácidos. En los años '60 Wilmore y Dudrick utilizaron este método en un niño con atresia de yeyuno e ileón (31).

## JUSTIFICACIONI

Conasiderando que en el medio hospitalario se manejan pacientes que amcritan administración de soluciones de hiperalimentación , generalmente desnutridos, que por su padecimiento de base o sus complicaciones deben ser manejados con uno o varios antimicrobianos, ha aumentado el interés de utilizar la NPT como vehículo de éstos , para evitar la administración excesiva de líquidos .

Se han realizado estudios sobre la estabilidad y compatibilidad de muchos medicamentos mezclados con NPT, sin embargo no encontramos información sobre el uso de la dicloxacilina mezclada con NPT, por lo cual consideramos necesario establecer su compatibilidad y realizar estudios in vitro para determinar su actividad antimicrobiana.



## OBJETIVO FUNDAMENTAL..

Demostrar la actividad antimicrobiana de la dicloxacilina mezclada con nutrición parenteral total con y sin lípidos.

## MATERIAL Y METODO

Se prepararon 10 nutriciones parenterales, calculando requerimientos para un niño de 10 kg de peso, con un aporte hidrico de 100 ml/k/día , lípidos a 3 g/k/d , proteínas a 3g/k/d , carbohidratos a 15 g/k/d , sodio y potasio a 3 mEq/k/d , dicloxacilina a 200 mg/k/día .Se dejaron las nutriciones parenterales a temperatura ambiente y luz constante durante 24 hrs, tomándose enseguida 1 ml de la mezcla más 7 ml de agua bidestilada, obteniéndose una concentración de 250 mcg/ml. Con un hisopo estéril se tomaron de 4 a 5 colonias de estafilococo dorado, sumergiendo el

hisopo en 3 ml de caldo peptonado de soya (BHI), colocando el tubo en incubación a 37 grados centígrados de 2 a 3 hrs, o hasta que la turbidez del medio fuera equivalente al standar (No 5 de Mac Farland ) obteniendo aproximadamente  $10^8$  organismos/ ml .Se sumergió en esta solución un segundo hisopo estéril y seco y se eliminó el exceso , se inoculó la superficie de una placa de Petri con medio de cultivo Muller-Hinton ; una vez seco el inóculo se colocó una gota de la dilución de NPT, con un aguja No 22, dando una concentración de 2 mcg por gota , impregnando un disco de papel filtro estéril con esta gota y colocándolo en el medio de cultivo.

Se diluyeron 200 mg de dicloxacilina en 100 ml de solución glucosada al 5 % y se tomó un ml diluyéndose en 7 ml de glucosado al 5% quedando una concentración de 250 mcg/ ml y por lo tanto 2 mcg de dicloxacilina en cada gota de la aguja de calibre 22. Se colocó una gota de esta mezcla en un disco de papel filtro estéril y se colocó en

una caja de Petri con medio de cultivo Muller-Hinton

Se dejaron las 11 cajas de Petri en incubación durante 18hrs y se procedió a leer el diámetro del halo o zona de inhibición.

La distribución de las nutriciones parenterales quedaron de la siguiente manera ;

1.-Las primeras 5 cajas de Petri sembradas con NPT con lípidos.

2.-Las cajas de Petri 6 a la 10 sembradas con NPT sin lípidos.

3.- La caja de Petri número 11 sembrada con dicloxacilina diluida en glucosado al 5%.

## RESULTADOS

A las 18 hrs de realizada la siembra ,se procedió a realizar la medición de los halos de inhibición formados alrededor tanto de la gota de NPT con dicloxacilina, como de la gota de dicloxacilina diluida en glucosado al 5%. Los resultados se muestran en las siguientes gráficas:

## DISCUSION

En nuestro hospital es frecuente el ingreso de pacientes desnutridos, muchos de ellos con padecimientos gastrointestinales, como ocurre en la mayoría de los hospitales de segundo nivel, sin embargo no debemos olvidar que en este hospital se manejan también padecimientos de tercer nivel como pacientes oncológicos, hematológicos, pacientes con padecimientos que requieren manejo quirúrgico, como en el caso de las atresias intestinales y esofágicas, así como pacientes gravemente enfermos, que ameritan manejo en la unidad de cuidados intensivos tanto neonatales como pediátricos. Todos ellos, o la mayoría, son sometidos a ayunos prolongados debido a su padecimiento de base o a complicaciones que impiden la alimentación enteral, llevándolos a un estado de desnutrición aún mayor que el observado a su ingreso, lo que favorece las complicaciones.

En el paciente pediátrico y sobre todo en neonatos y lactantes menores, uno de los pricipa-

les problemas es contar con un acceso venoso por tiempo prolongado, lo que nos lleva a depender del uso de un catéter venoso central , que llega a convertirse en la única vía disponible, siendo por lo tanto imposible utilizarla exclusivamente para la NPT, incrementándose de esta manera el riesgo de infección , ya de por si alto en los pacientes desnutridos con catéter venoso central.

Lo antes mencionado ha motivado a realizar estudios de la compatibilidad de los antimicrobianos mezclados con NPT , para evitar el manipuleo excesivo del sistema utilizado para la administración de NPT y evitar la administración extra de líquidos necesarios para la dilución de los antibióticos.

## CONCLUSIONES

Con el trabajo realizado podemos sugerir que la dicloxacilina mezclada con la NPT, no presenta cambios visuales, mantiene un pH entre 6 y 6.5, similar al observado en las nutriciones que no contienen dicloxacilina. Encontrando además que la dicloxacilina mantiene su actividad antimicrobiana, in vitro, después de 24 hrs de realizada la combinación.

No encontramos diferencia en la actividad antimicrobiana in vitro de la dicloxacilina diluida en glucosado al 5% y la de la dicloxacilina mezclada con la NPT.

El siguiente paso a seguir será estudiar la actividad antimicrobiana de la dicloxacilina mezclada con NPT in vivo.

# ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LA DICLOXACILINA CON NPT

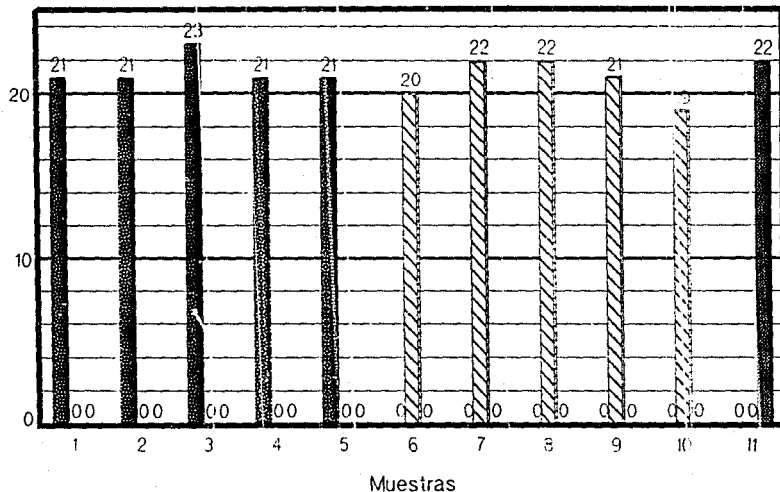
## Estabilidad en la Combinación CON/SIN Lípidos

NPT CON  
Lípidos

NPT SIN  
Lípidos

Dicloxa  
con SG 5%

Halo de inhibición en m.m.

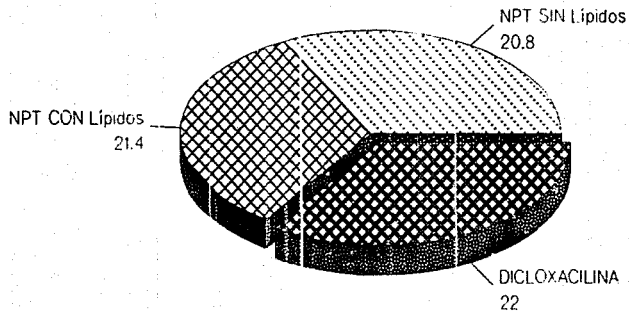


Artiblograma realizado a las 24 hrs. de hecha la mezcla



# ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE DICLOXACILINA CON NPT

Comparación de la Actividad Antimicrobiana in vitro



Promedio de valores del halo de inhibición (mm)

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Ricour C. Nutrición parenteral total en el niño. Anales Nestlé. 1988; 46 : 66-88.
- 2.- Puri P, Guiney E, O'Donnell B. Total parenteral feeding in infant using peripheral veins. Arch Dis Child. 1975 ; 50: 133-6.
- 3.- Filler R, Eraklis A, Rubin V, Das JB. Long term parenteral nutrition in infants. N Engl J Med. 1969 ; 281: 589-594.
- 4.-Heird W, Winters R. Total parenteral nutrition. J Pediatr .1975; 86: 2-165.
- 5.-Chuang J, Chuang S. Implications of a distant septic focus in parenteral nutrition catheter colonization. JPEN J Parenter Enteral Nutr .1991; 15: 173-5.

6.-Lewis J, La France R, Bower R. Treatment of an infected silicone right atrial catheter with combined fibrinolytic and antibiotic therapy: case report and review of the literature. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1989; 13:92-8.

7.-Thompson R, Robinson L. Infection control of parenteral nutrient solutions. Nutr Clin Pract. 1991; 6:49-54.

8.-Mulloy R, Jadavil T, Russell M. Tunneled central venous catheter sepsis: risk factors in a pediatric hospital. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1991; 15: 460-3.

9.- Rose S, Pitsch R, Karrer F, Moor B. Subclavian catheter infection. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988; 12: 511-2.

10.-Armstrong C, Mayhall C, Miller K, Newsome H, Sugerman H, Datton H, Hall G, Hungberg S. Clinical predictors of infection of central venous catheter used for total parenteral nutrition. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1990; 11: 71-8.

11.-Ehrenkranz N, Kckert D, Phillips P. Sporadic bacteremia complicating central venous catheter use in a community hospital, a model to predict frequency on aid in decision making for initiation of investigation. *Am J Infect Control.* 1989; 17: 69-76.

12.- Fan S, Can Ch, Lau K. Evaluation of central venous catheter sepsis by differential quantitative blood culture. *Eur J Clin Microbial Infect Dis.* 1989 ; 8: 142-4.

13.-Kamen B, Gunther N, Sowinsky N, Rieso J, Marsik F. Analysis of antibiotics stability in a parenteral nutrition solution. *Pediatr Infect Dis.*1985; 4: 387-9.

14.- Schneider P. What drugs can be added to total parenteral nutrition solutions?. *Infusions* .1982; July/Aug: 121-2.

15.- Farago S> Compatibility of antibiotics and other drugs in total parenteral nutrition solutions .*Can J Hosp Pharm.*1983; 3: 43-52.

16.- Niemiec P, Vanderveen T, Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions .*Am J Hosp Pharrm.*1984; 41: 893-911.

17.- Athnikar N, Boyer B, Deamer R. Visual compatibility of additives with a parenteral nutrition solutions . *Am J Hosp Pharm.*1979; 36: 511-3.

18.- Kanarek K, Williams P, Blair C. Concurrente administration of albumin with total parenteral nutrition in sick newborn infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr.1992; 16: 49-52.

19.- Baptista R, Palombo J, Tahan S, Valicenti A, Bistrrian B, Arkin C, Blackburn G. Stability of cimetidin hydrochloride in a total nutrient admixture. Am J Hosp Pharm.1985; 42: 2208-10.

20.- Shizgal H, Posner B. Insulin and the efficacy of total parenteral nutrition . Am J Clin Nutr .1989; 50: 1355-63.

21.- Williams M, Hak L, Dukes G. In vitro evaluation of stability of ranitidine hydrochloride in total parenteral nutrient mixtures. Am J Hosp Pharm.1990; 47: 1574-9.

T, Hirsch J. Stability of nizatidina in total nutrient admixtures. Am J Hosp Pharm .1991; 48:1507-10.

23.- Zaccardelli D, Krccmarik C, Wolk R, Khalidi N. Stability of imipenem and cilastatin sodium in total parenteral nutrient solutions.JPEN J Par-  
enter Enteral Nutr.1990; 14: 306-9.

24.-Porter K, Blackburn G, Bistrrian B. Safety of iron dextran in total parenteral nutrition: a case report. J Am Coll-Nutr .1988; 7: 107-10.

25.- Baptista R, Lawrence R. Compatibility of total nutrient admixtures and secondary antibiot-  
ics infusions . Am J Hosp Pharm .1985; 42:362-3.

26.-Lampasona V, Mullins R, Parks R. Stability of ceftazidime and aminoacids in parenteral nutrient solutions . Am J Hosp Pharm . 1991:48: 1515-9.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

27.-Kern J, Lee K, Martinoff J, Silberman H. The in vivo availability of gentamicin when admixture with total parenteral nutrient solutions : a comparative study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1990; 14: 523-6.

28.- Bullock L, Clark J, Fitzgerald J, Glick M, Hancock B, Baenziger J, Black C. The stability of amikacin, gentamicin and tobramycin in total parenteral nutriente admixtures .JPEN J Parenter Enteral Nutr .1989; 13: 505-9.

29.-Cardona D, Pastor C, Márquez M. In vitro stability of amikacin and ciprofloxacin administered through a Y -shaped catheter connection with 2 total parenteral nutrition formulation with different pH. Nutr Hosp .1990;5:108-11.

30.-Perry M, Khalidi N, Sanders C. Stability of penicillins in total parenteral nutrient solutions .Am J Hosp Pharm.1987; 44: 1625-8.



31.-Rombeau J, Cadwell M. History of intravenous nutrition. Clinical nutrition. 1986; 2 : 1-8.

**CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE**

**CIUDAD OBREGON ,SONORA**

**ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LA DICLOXACILINA**

**COMBINADA CON NUTRICION PARENTERAL TOTAL.**