

11261

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

11

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DIFUSIÓN DE UN ANTIBIÓTICO, (TRIMETOPRIMA-
SULFAMETOXASOL) A TRAVÉS DE UNA MEMBRANA
SEMIPERMEABLE (EXPANSOR TISULAR). ESTUDIO EN VITRO.

TESIS DE POSGRADO:

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA

PRESENTA:

289246

DR. RODRIGO ESCOBAR JARAMILLO

MEXICO DF

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DR HUMBERTO ANDUAGA DOMINGUEZ

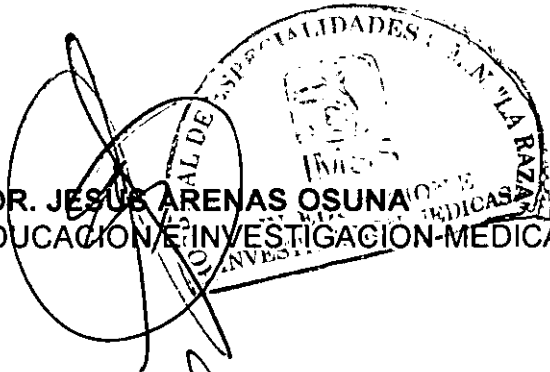
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

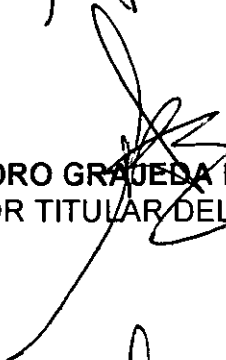
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ASESOR DE TESIS

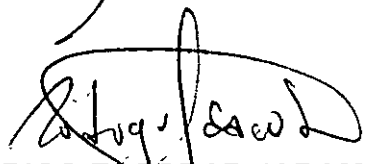
DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION-MEDICA



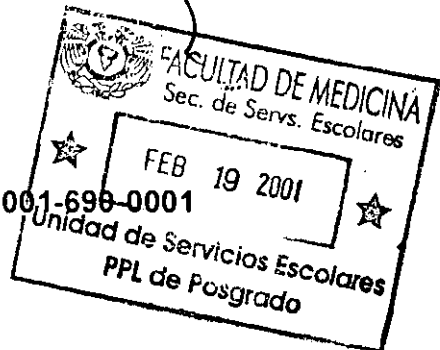
DR. PEDRO GRAJEDA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. RODRIGO ESCOBAR JARAMILLO
RESIDENTE DE ULTIMO AÑO DE CIRUGIA PLASTICA
Y RECONSTRUCTIVA



PROCOLO NO. 2001-698-0001



RESUMEN

DIFUSIÓN DE UN ANTIBIÓTICO, (TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXASOL) A TRAVÉS DE UNA MEMBRANA SEMIPERMEABLE (EXPANSOR TISULAR). ESTUDIO EN VITRO.

OBJETIVO: Definir el comportamiento del trimetoprim-sulfametoxazol a través de un expansor tisular, cuantificando los niveles de difusión del mismo a través de la membrana del expansor.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio longitudinal, experimental, aleatorio, utilizando trimetoprim-sulfametoxazol, colocado dentro de un expansor tisular, y se cuantificó su difusión a través de la membrana del mismo, de forma diaria, por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución.

RESULTADOS: Se observó que el trimetoprima-sulfametoxazol alcanzó niveles mínimos inhibitorios al 2 día, sin cambios significativos durante los siguientes siete días, que duró el estudio. Existiendo diferencia significativa entre los grupos de 150 y 200% de llenado. Siendo la mayor la difusión en los últimos grupos.

CONCLUSIONES: Se observó que a partir de las 24 hrs. en todos los grupos se alcanzó una concentración mínima inhibitoria del antibiótico fuera del expansor, siendo mayor en los grupos en los que se rebasó la capacidad nominal del expansor.

PALABRAS CLAVE: expansión tisular, infección, difusión de fármacos.

SUMMARY

DIFUSION OF ANTIBIOTICS (TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL) IN A WALL OF EXPANDER. IN VITRO STUDY.

GOAL: Observe the evidence of difusion of trimetoprim-sulfametoxazol in an expander and to know the quantity and the influence through expander.

MATERIAL AND METHOD: We did and study longitudinal, experimental, aleatory, using trimetoprim-sulfametoxazol, and filling expander with liquid, and cuantificate the difussion of them beside the wall of the expander, per day, using the method of cromatography high resolution liquid.

RESULTS: We saw that trimetoprim-sulfametoxazol reached high level inhibitory at second day without important change in next days during the study. There was important diference between two groups 150 and 200% of filling. The highest difussion in last group.

CONCLUSSION: We saw that in the first 24 hours in all groups we reached high level inhibitory concentration outside of the expander, it was higher in the groups that we filled higher the capacity of the expander.

KEY WORDS: tisular expansion, infection, difussion of antibiotics

ANTECEDENTES

La expansión de los tejidos es un proceso natural observado diariamente en la práctica médica como consecuencia de un hematoma disecante, un tumor de lento crecimiento, en forma natural como en el embarazo o personas obesas (1).

En base a que todos los tejidos vivos responden en forma dinámica a una tensión mecánica colocada sobre ellos (2) se realiza expansión de la piel de una manera artificial y controlada como una alternativa en la reconstrucción de grandes lesiones cutáneas ya que provee tejido donador de características similares en color, textura, grosor y sensibilidad con mínima formación de cicatriz y sin dejar defecto residual en el sitio donador (1).

Este procedimiento consiste en colocar una prótesis inflable debajo de la piel, fascia, músculo o todos ellos, para posteriormente a través de una válvula que posee el expansor, infundir líquido en forma periódica (por lo regular de 4 a 8 semanas) y lograr la expansión de la piel subyacente (3).

La prótesis inflable o expansor tisular es una bolsa que está fabricada en base a capas entrecruzadas de elastómero de silicón (4). Este ha sido utilizado durante 50 años con fines médicos y es el material más comúnmente empleado en productos y dispositivos médicos implantados en el cuerpo (4).

Desde 1976 el concepto de expansión tisular fue difundido por el Dr. Radovan y la técnica se mantiene como uno de los métodos que satisface el requerimiento de piel en muchas enfermedades tanto de adultos como niños. En México su uso se documenta desde 1993 (5).

Existen complicaciones con el uso de expansores: infección, exposición del expansor, dehiscencia de la incisión, presencia de dolor durante la expansión, seromas, hematomas, inadecuada implantación del mismo, compromiso de estructuras vitales, neuropraxia, resorción ósea y estrías cutáneas (6). La exposición del expansor y la infección se presentan en 1 a 4.9 % de frecuencia y constituyen el problema más frecuente (7).

Los mecanismos por los cuales se infecta el expansor se cree que sean de dos formas principalmente; en forma aguda durante la implantación, o en forma crónica en relación a la contaminación de gérmenes durante la infusión de líquidos. Esta última ya sea a través del microfugas de la válvula, por introducción de bacterias durante la inyección de la válvula, o por vía hematológica con contaminación del líquido exudado que se forma en la periferia del expansor. Los gérmenes más comúnmente involucrados son *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, *enterobacterias* y *beta streptococcus* en ese orden de frecuencia (8-10). El tratamiento, una vez infectado el expansor es el retiro del mismo (11). Para evitar esto, algunos autores han propuesto profilaxis antibiótica durante el tiempo que dura la expansión (11), pero aun no es aceptado por algunos otros.

Desde 1986 Burkhardt (10) propuso disminuir el rango de infección con el uso de antibióticos locales utilizado durante la expansión. En 1994 Kenna (12) reporta la difusión de antibióticos a través de expansores tisulares en un estudio in vitro, comprobando que pasan, sin embargo, no determina el rango de difusión ni el comportamiento de estos. Considerando a los expansores tisulares como una membrana semipermeable, estos deben de obedecer a la ley de Fick donde el índice de difusión a través de la pared, es inversamente proporcional al peso molecular de la sustancia administrada, hecho comprobado in vitro para la administración de lidocaína (13). Esto resulta interesante más sin embargo este trabajo no contempla la distensión de la pared del expansor durante la expansión continua.

Los fármacos que se han demostrado atraviesan la membrana de los expansores son cefalotina, lidocaína, metilprednisolona, metronidazol, procaína , nafciclina y (trimetoprim-sulfametoxazol) (12-14). De éstos, el último demostró la mejor inhibición de crecimiento bacteriano in vitro en cultivos para *staphylococcus (aureus y epidermidis)* (12).

El Trimetoprim-Sulfametoxazol es un antibiótico con efecto bacteriostático, de bajo peso molecular y una vida media de 10 horas aproximadamente. Difunde a todos los tejidos y alcanza concentraciones terapéuticas en todos los líquidos corporales. Una vez administrado por vía oral alcanza concentraciones terapéuticas en 2 horas y su eliminación es a través de la orina con un porcentaje de degradación hepática del 5 al 8% (15).

Material y método:

Se realizó una prueba piloto bajo las siguientes características:

Se introdujo un expansor tisular con la válvula de las características referidas en una cámara cerrada de cristal con 1 litro de solución cloruro de sodio al 0.9% estéril incluyendo la válvula. Se mantuvo la temperatura constante entre 36.5 y 37.5 grados centígrados y en movimiento con la planta termomagnética, asegurándose así el movimiento continuo de la solución que bañó al expansor. Simulando lo que sucede en los pacientes. Se introdujo 100 mililitros de solución cloruro de sodio al 0.9%, al expansor (100% de su capacidad nominal) con una dilución de 160 miligramos de trimetoprima y 800 miligramos de sulfametoxazol.

Se tomaron 0.5 mililitros del líquido que bañó al expansor bajo técnica estéril (el cual fue repuesto con solución cloruro de sodio al 0.9%) cada hora durante las primeras 24 horas y posteriormente cada 24 horas durante 9 días y una más del interior del expansor, tomándose en total 34 muestras.

La determinación de los compuestos Trimetoprim/Sulfametoxazol es desarrollada utilizando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución.

El método es el reportado por T.B. Vree y col., el cual es rápido, confiable y sensible.

Dicho método fue validado previamente en el laboratorio de farmacología del instituto.

Se determinó con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución, los niveles de trimetoprima/sulfametoxazol y se comprobó la presencia del medicamento a partir del segundo día, manteniéndose la concentración sin variación significativa hasta el noveno día en que concluyó la prueba piloto.

RESULTADOS PARA LA TRIMETOPRIMA EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

DIA/GRUPO	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV
1	0.232	0.273	0.3603	0.486
2	0.209	0.246	0.324	0.437
3	0.218	0.257	0.339	0.457
4	0.253	0.298	0.393	0.530
5	0.251	0.296	0.390	0.526
6	0.247	0.291	0.384	0.518
7	0.249	0.293	0.386	0.521
8	0.254	0.299	0.394	0.532
9	0.263	0.310	0.409	0.551

RESULTADOS PARA EL SULFAMETOXASOL EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

DIA/GRUPO	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV
1	3.948	4.645	6.131	8.268
2	3.920	4.611	6.086	8.207
3	3.818	4.492	5.929	8.441
4	4.143	4.874	6.433	8.675
5	4.042	4.755	6.276	8.463
6	4.200	4.941	6.522	8.794
7	4.324	5.088	6.716	9.056
8	4.333	5.098	6.729	9.074
9	4.601	5.413	7.145	9.635

**RESULTADOS DE DIFUSIÓN DEL SULFAMETOXASOL EN
MICROGRAMOS POR MILILITRO**

	DIA 1		DIA 3		DIA 6		DIA 9	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
GRUPO 1	3.94	.008	3.8180	.0008	4.20	.0001	4.60	.0001
GRUPO 2	4.64	.0005	4.49	.0002	4.94	.0001	5.41	.0003
GRUPO 3	6.13	.0001	5.92	.0009	6.52	.002	7.14	.005
GRUPO 4	8.26	.0008	8.44	.0001	8.79	.0004	9.63	.005

Tendencia p = .0001

**RESULTADOS DE DIFUSIÓN DEL TRIMETOPRIM EN
MICROGRAMOS POR MILILITRO**

	DIA 1		DIA 3		DIA 6		DIA 9	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
GRUPO 1	.23	.002	.21	.008	.24	.0007	.26	.003
GRUPO 2	.27	.003	.25	.007	.29	.001	.31	.001
GRUPO 3	.36	.003	.33	.009	.38	.0004	.40	.009
GRUPO 4	.48	.006	.45	.007	.51	.008	.55	.001

Tendencia p = .0001

Comentario: Una vez que se ha realizado el análisis estadístico a través de la prueba no paramétrica de MATWITNEY se puede observar que en los cuadros tanto por día como por grupo existe una tendencia a incrementarse la concentración del fármaco afuera de la membrana (expansor).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CORELACIÓN POR DÍA EN LA CONCENTRACIÓN DEL SULFAMETOXASOL

	DIA 1 Vs. DIA 3					DIA 1 Vs. DIA 6					DIA 1 Vs. DIA 9				
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	p	MEDIA	DS	MEDIA	DS	p	MEDIA	DS	MEDIA	DS	p
GRUPO 1	3.948	0.008	3.818	.008	.0001	3.948	.008	4.200	0.001	.0001	3.948	0.008	4.601	.001	.0001
GRUPO 2	4.645	0.005	4.492	0.002	.0001	4.645	0.005	4.941	0.001	.0001	4.645	0.005	5.413	0.003	.0001
GRUPO 3	6.131	0.001	5.929	0.009	.0001	6.131	0.001	6.522	0.002	.0001	6.131	0.001	7.145	0.005	.0001
GRUPO 4	8.268	0.008	8.441	0.001	.0001	8.268	0.008	8.794	0.004	.0001	8.268	0.008	9.635	0.005	.0001

Prueba "U de MATWITNEY"

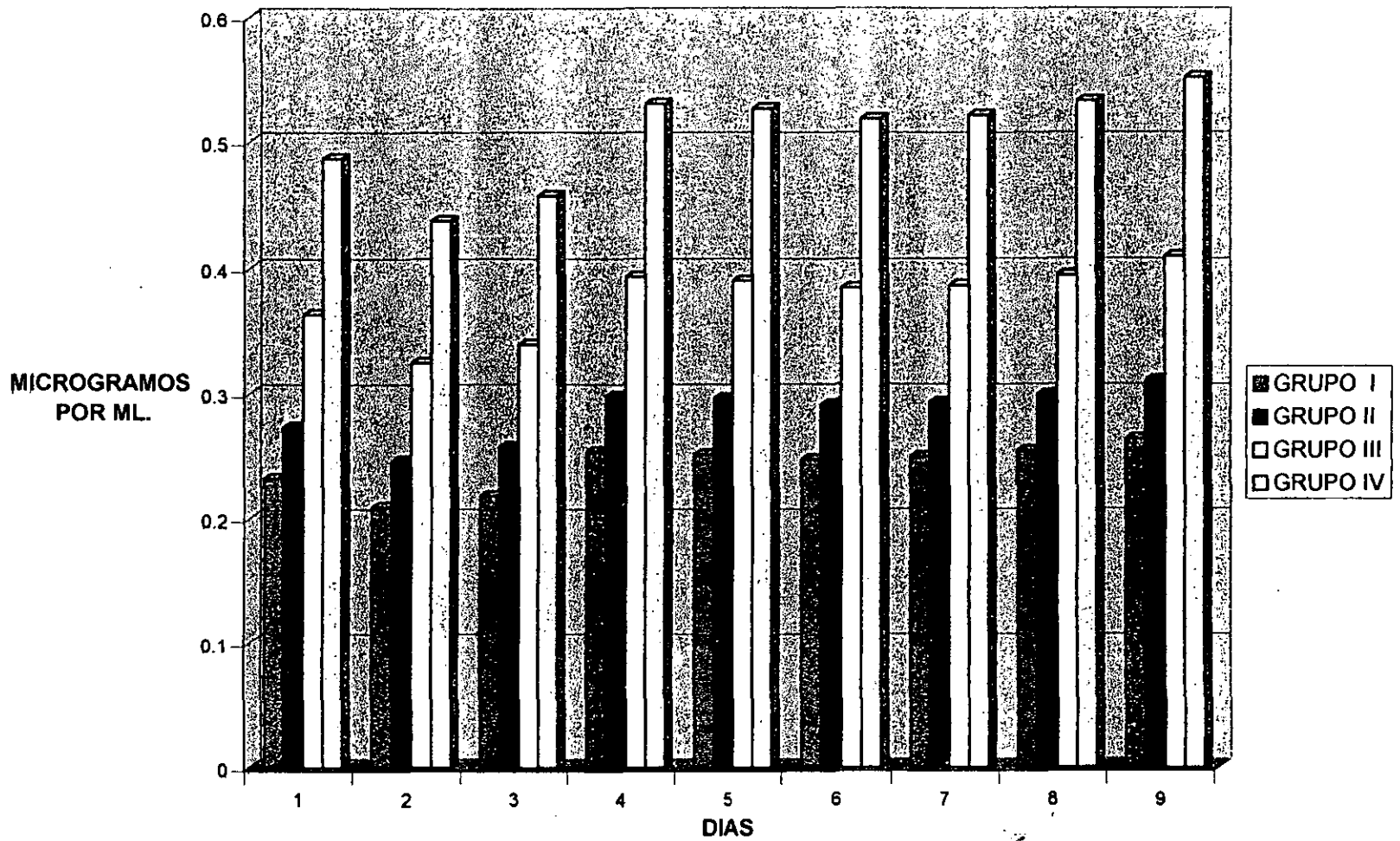
CORELACIÓN POR DÍA EN LA CONCENTRACIÓN DEL TRIMETOPRIM

	DIA 1 Vs. DIA 3					DIA 1 Vs. DIA 6					DIA 1 Vs. DIA 9				
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	p	MEDIA	DS	MEDIA	DS	p	MEDIA	DS	MEDIA	DS	p
GRUPO 1	0.232	0.002	0.218	0.008	0.042	0.232	0.002	0.247	0.007	0.023	0.232	0.002	0.263	0.003	0.001
GRUPO 2	0.273	0.003	0.257	0.007	0.022	0.273	0.003	0.291	0.001	0.001	0.273	0.003	0.310	0.001	0.004
GRUPO 3	0.1363	0.003	0.339	0.009	0.012	0.1363	0.003	0.384	0.004	0.002	0.1363	0.003	0.409	0.009	0.001
GRUPO 4	0.486	0.006	0.457	0.007	0.006	0.486	0.006	0.518	0.008	0.005	0.486	0.006	0.551	0.001	0.001

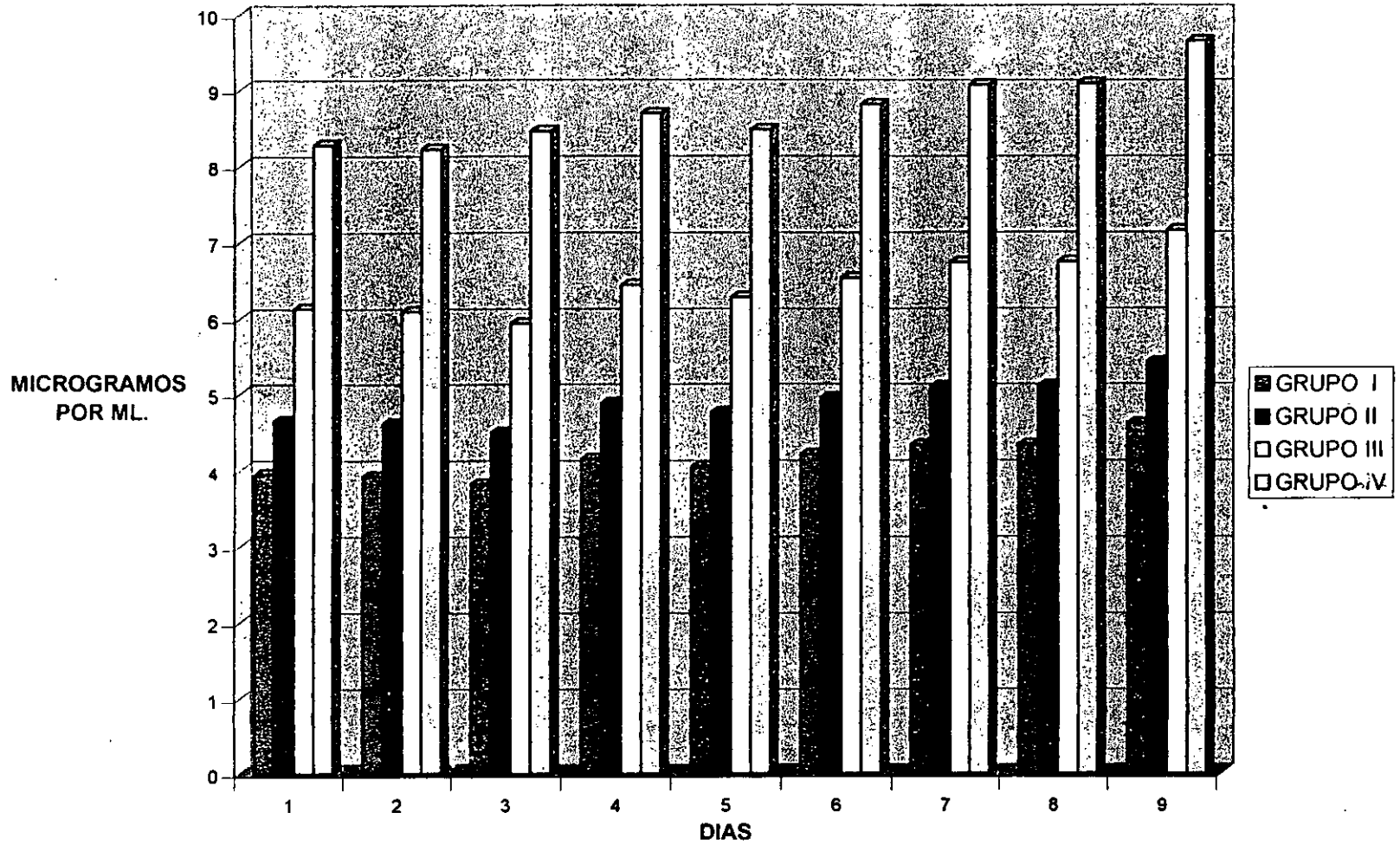
Prueba "U de MATWITNEY"

Comentario: Una vez que se ha analizado y estratificado por grupo y días se observa que al comparar el día 1 y el día 3 en general se presenta un decremento en la concentración de los dos fármacos y posterior a este día y hasta el noveno se observa un gradiente hacia el incremento.

GRAFICA 1
DIFUSION DEL TRIMETOPRIMA POR DIA Y GRUPO



GRAFICA 2
DIFUSION DEL SULFAMETOXASOL POR DIA Y GRUPO



DISCUSION

En todos los grupos se observo la difusión del fármaco a través del expansor, desde las primeras 24 horas, alcanzo en todos los casos concentraciones superiores a las mínimas inhibitorias bacterianas, sin embargo en las siguientes lecturas no hubo un aumento aritmético de las concentraciones del fármaco, debido a que la brecha en las concentraciones del liquido interno con el externo del expansor fue disminuyendo, por lo que diera la apariencia de entrar en una meseta, con mínima diferencia en las concentraciones de un día a otro. Esto no es posible que pase en los pacientes ya que el trimetoprima/sulfametoxazol será barrido por los tejidos de la cápsula que cubre al expansor.

Por esto se justifica el uso de antibióticos del tipo de trimetoprima/sulfametoxazol dentro del expansor para permitir la difusión del fármaco a través del mismo, y prevenir así las infecciones, ya sea por introducción de microorganismos durante la cirugía o por la inoculación duran la las sesiones de infiltración del expansor, evitando de esta forma el uso de antibióticos sistémicos durante todo el tiempo que dure la expansión.

Así mismo La administración de antibióticos dentro del expansor una vez establecida la infección, permite llegar al antibiótico a la interfase entre el expansor y la cápsula tisular, lo que no sucede en forma adecuada con la administración de antibióticos sistémicos, evitando así el retiro del expansor y la interrupción del procedimiento reconstructivo, además de los riesgos quirúrgicos para su retiro. Esto sumado a los costos del expansor, de quirófano, honorarios y tiempo, para un procedimiento fallido.

El resultado del presente trabajo nos obliga a abrir las siguientes líneas de investigación: a) evaluar el comportamiento de los antibióticos en las diferentes marcas de expansores, ya que cambian en su composición de la cápsula de silicón del cual están hechos; b) el comportamiento de los diferentes antibióticos por su peso molecular; c) El comportamiento de la difusión de los antibióticos a diferentes concentraciones dentro del expansor tisular y d) todo lo anterior aplicado a seres vivos.

CONCLUSIONES

Se observo en las tablas anteriores que a partir de las primeras 24 horas de la lectura de la concentración del trimetoprima/sulfametoxazol en el líquido externo que cubrió al expansor, alcanzo concentraciones superiores a las mínimas inhibitorias bacterianas, para continuar fugando aunque en menor proporción durante los siguientes 8 días que se realizaron las mediciones y probablemente en un periodo más largo alcanzaria concentraciones iguales del fármaco, en el liquido interno como el externo al expansor.

Además se observo una diferencia no significativa entre el grupo I y el grupo II, los cuales se encontraban con el llenado dentro de la capacidad nominal del expansor, probablemente a que las dimensiones del expansor no variaron en estos dos grupos.

Entre el grupo III y IV existió una diferencia significativa con relación al grupo II, del 32% y 78% respectivamente, esto probablemente obedeció a dos factores: Uno al aumento de las dimensiones del expansor por la sobre expansión (150% y 200% del valor nominal), con mayor superficie para la difusión del medicamento. El otro factor es probablemente a la separación de las fibras del silicón, lo que permite mayor fuga del fármaco.

REFERENCIAS

- 1.- Radovan C. Tissue expansion in soft tissue reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 482-91.
- 2.- McCarthy J. *Plastic Surgery*. Editorial W. B. Saunders Company. 1ra Edición, 1990.vol 11, pag 475.
- 3.- Vanderkolk C. Some Further Characteristics of Expanded Tissue. *Clinics in Plastic Surgery*. 1987 Vol. 14 No 3 Pag. 447-453.
- 4.- Levier RR. What Is Silicon. *Plastic and Surgery* .1993;92:163-167
- 5.- González-Zaldívar G, Vecchyo CC. Expansión tisular transoperatoria en áreas especiales. *Cirugía Plástica*. 1993. 3: 11-14.
- 6.- Antonyshyn O, Gruss JS, Mackinnon SE, Zuker R. Complications of soft tissue expansion. *B J Plas Surg* 1988; 41 : 239-50.
7. Manders E. Soft Tissue Expansion: Concepts and complications. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1984. Vol. 74 No, 4 Pág. 493-507.
- 8.- Burkhardt BR, Freid M, Schnur PL, Tofield JJ. Capsules, infection, and intraluminal antibiotics. *Plast Reconstr Surg* 1981, 68 : 43-9.
- 9.- Courtiss EH, Goldwyn RM, Anastasi GW. The fate of breast implants with infections around them. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 812-16.
- 10.- Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ. Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 919-23.
- 11.- Nordstrom RE. Antibiotics in the tissue expander to decrease the rate of infection. *Plast Reconstr Surg* 1988; 61: 137-40.
- 12.- Kenna DM, Robotti EB, Bocchiotti G, Blazek J, Grossman JA. Diffusion of antibiotics across tissue expanders: an in vitro study. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 346-349.

13.- Derby LD, Jordan B Ch, Bowers LD. Quantitative analysis of lidocaine hydrochloride delivery by diffusion across tissue expander membranes. *Plast Reconstr Surg* 1991; 89: 900-907.

14.- Research on soft-tissue expander permeability to metronidazol and procaine. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97:1416-19.

15.- Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editorial Mc Graw Hill-Interamericana. Novena edición, 1996. vol. II pag 1129-1132.