

ARTÍCULO

LOS ANTIMICROBIANOS Y QUIMIOTERÁPICOS EN LA PRÁCTICA DE LA PEDIATRÍA

Dr. Carlos Rivera Williams*, Dra. Patricia Villaseñor F.*

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio es habitual las recetas para salir del paso. La primera y más importante recomendación es evitar el escopetazo y decir que lo hacemos por experiencia personal, pues el abuso de los antibióticos nos ha llevado a la resistencia bacteriana que se observa en nuestros hospitales. La primera recomendación es que se estudien a profundidad los siguientes cinco capítulos, no seguir adelante hasta haberlos comprendido así evitaría y al mismo tiempo encontraría la explicación de los problemas diarios a los que tendrá que enfrentarse.

ANTES DE INICIAR CUALQUIER TRATAMIENTO:

1. Justificar después del análisis de los signos y síntomas de un paciente, la administración de antimicrobianos.
2. Tomar en cuenta las condiciones particular de cada paciente; edad, factores genéticos, anomalías metabólicas, alergia, alteraciones del sistema nervioso central, función hepática, renal, digestiva, respiratoria.
3. Circulatoria, estado inmunológico y nutricional.
4. Seleccionar el antimicrobiano apropiado al proceso infeccioso, tomando en cuenta dosis, vía de administración, duración del tratamiento, fenómenos colaterales indeseables y toxicidad.
5. Evitar siempre que sea posible el uso de asociaciones de antimicrobianos.
6. Evitar asociar fármacos con toxicidad similar, simultánea o en secuencia.
7. Evitar cambios frecuentes de antimicrobianos antes de poder valorar su acción terapéutica.
8. Cuando el paciente después de 5-7 días no responde al tratamiento, suspender la medicación y revalorar el problema.

CAUSAS COMUNES DE FRACASO EN EL USO DE ANTIMICROBIANOS:

1. Cuando son usados para tratar un proceso febril no diagnosticado en su etiología. Ej.: Infecciones virales, de la colégena o tumorales.
2. Cuando son administrados en función del reporte de un cultivo, más que fundamentados en las condiciones reales del paciente. Ej.: Cultivo faríngeo con pseudomonas. Reporte de un cultivo cuando el paciente ha sanado.
3. Cuando no se hace una buena elección del fármaco y son inadecuadas las dosis, los intervalos, la vía de administración o se hacen asociaciones que interfieran con la acción antimicrobiana.
4. Cuando existe dificultad para alcanzar buenos niveles terapéuticos en el sitio que se desea. Ej.: Circulación deficiente, úlceras o abscesos crónicos, lesiones fibróticas.
5. Cuando existe retardo en iniciar una terapéutica apropiada.
6. Cuando no se toman en cuenta condiciones individuales del huésped: diabetes, alteraciones electrolíticas, disgamaglobulinemias,

HONDURAS PEDIÁTRICA

respuesta inmunológica de defensa.

7. Presencia de infecciones asociadas.
8. Cuando no se toma en cuenta el drenaje quirúrgico o debridación de abscesos o, lesiones infectadas.
9. Cuando se sostiene un antimicrobiano a pesar de no haber respuesta después de 5-7 días de administración correcta.
10. Deficiencias en la valoración frecuente que se debe hacer del paciente.
11. Re infecciones por Staphylococcus aureus, pseudomonas, moniliasis, etc.
12. Tratamiento de infección urinaria sin corrección de uropatía obstructiva.

INDICACIÓN DE PROFILAXIS CON ANTIMICROBIANOS

1. Recién nacidos de madre con fiebre y amnioititis.
2. Contactos con meningococemia.
3. En pacientes con cardiopatía congénita o reumática que deben ser sujetos a procedimientos de exploración "armada", extracción dentaria, endoscopia.
4. Esterilización pre-operatoria del intestino grueso.
5. Picaduras de animales cerca de la cara o manos. Ej: Picadura de serpiente.
6. Antes del tratamiento quirúrgico en áreas potenciales de diseminación, como tuberculosis del pulmón.
7. Cuidado de los ojos del recién nacido.
8. Malaria en zonas endémicas.
9. Bronquiectasias.

NO SE JUSTIFICA ADMINISTRACIÓN PROFILÁCTICA DE ANTIMICROBIANOS:

1. Infecciones virales.
2. Pacientes que están recibiendo esteroides o drogas inmunodepresoras.
3. Operaciones limpias.
4. Pacientes comatosos.
5. Catéteres permanentes..

1. Traqueostomía.
2. Tumores.
3. Insuficiencia renal.
4. Insuficiencia cardíaca.
5. Prematurez.
6. Pacientes que se ven "severamente graves" pero en quienes se desconoce la causa y el diagnóstico.

FARMACODINAMIA GENERAL:

El aspecto más importante de la terapéutica antimicrobiana, es alcanzar niveles sanguíneos y tisulares del fármaco que sean al mismo tiempo eficaces e inocuos.

Cuando una dosis establecida de un antimicrobiano se administra a intervalos uniformes, la concentración sérica aumenta en relación directa con el número de dosis, esto se conoce como acumulación de un fármaco, la cual puede llegar a presentar un serio problema, sobre todo cuando la vida media de eliminación es prolongada.

A fin de obtener una situación ideal con un fármaco, es necesario reconocer sus características metabólicas, absorción, difusión, excreción, así como los eventos colaterales indeseables derivados de su omisión.

En esta sección dedicaremos mayor atención a la toxicidad de los antimicrobianos y dejaremos los otros aspectos para tratarlos durante el análisis de cada grupo de fármacos.

1. Función renal. Varios grupos de antimicrobianos son eliminados en forma cuantitativamente importante por el riñón. La presencia de enfermedad renal afecta los niveles séricos circulantes, en condiciones normales es de vital importancia tanto en la

selección del fármaco como en la determinación de la dosis e intervalo. Muchos antimicrobianos de uso corriente en clínica, tienen un definido efecto nefrotóxico, sin embargo, ocupan un lugar importante en la terapéutica de pacientes con padecimientos sistémicos graves. Por fortuna la repercusión renal de esos fármacos, parece ser en su mayoría reversible si se suspende la administración inmediatamente que se comprueba su efecto tóxico.

Como consecuencia de los enunciados anteriores, es necesario realizar exámenes que certifiquen la suficiencia renal.

La presencia de lesión renal previa, no es contraindicación definitiva para el uso de un fármaco con potencialidad nefrotóxica. En estas condiciones se reduce la dosis y se aumenta el intervalo. Como una guía general en caso de aminoglucósidos, la vida media sérica en horas, puede ser estimada multiplicando la creatinina sérica en miligramos por cuatro. La frecuencia de la administración en horas, puede calcularse aproximadamente como el doble de la vida media sérica.

Un paciente de 10 kg. que tiene creatinina sérica de 2.5 mg. %, tendrá una vida media estimada de un aminoglucósido de 10 horas (4×2.5). La dosis inicial por ejemplo, de gentamicina sería de 20 mg., la dosis subsecuente se administraría 20 horas después (2×10).

Neomicina y kanamicina están estrechamente relacionadas, tanto desde el punto de vista químico como de actividad microbiológica. Como la neomicina tiene un alto grado de toxicidad, se reemplaza por kanamicina para uso parenteral. La lesión renal inicial es sobre los túbulos contorneados proximales, clínicamente hay disminución de la velocidad del filtrado glomerular, tanto para el ácido para-aminohiápúrico como dificultad para la filtración tubular máxima.

Las polimixinas (B y E) son potencialmente nefrotóxicas dependiendo fundamentalmente de la dosis. Producen necrosis tubular proximal, en pacientes con lesión renal previa la creatinina y la urea séricas se elevan en forma alarmante. Las cifras se normalizan al suspender la administración. La gentamicina, tobramicina y sisomicina tienen toxicidad menor. Cuando se asocia gentamicina con cefalotina los efectos nefrotóxicos aumentan por potencialización.

La cefaloridina produce efectos renales tóxicos con menos frecuencia que los aminoglucósidos mencionados.

Las tetraciclinas son nefrotóxicas, las sales vencidas producen náuseas, vómito, proteinuria, acidosis, glicosuria y aminoaciduria. Los cambios tubulares y glomerulares son severos (tipo síndrome de Fanconi).

La anfotericina B, extraordinario fármaco antimicótico, a pesar de sus serios efectos renales, sigue empleándose ampliamente. La vigilancia por medio de exámenes de química sanguínea y orina cada tercer día aseguran el reconocimiento temprano de los efectos indeseables y son un recurso seguro para fijar las dosis subsiguientes en el tratamiento. Los efectos lesionales túbuloglomerulares son en ocasiones irreversibles.

Los efectos nefrotóxicos con las penicilinas y cefalosporinas semisintéticas son ligeros, se presentan sobre todo en las isoxazolil penicilinas (metecilina, oxacilina, etc.), y se manifiestan por hematuria, piuria, albuminuria, oliguria y depresión medular. Las sulfas actualmente en uso tienen pocas reacciones renales, algunas por depósito de cristales que producen irritación y obstrucción renal.

2. Función del sistema nervioso. Las reacciones ototóxicas son las más comunes. Puede presentarse sordera y compromiso vestibular importante.

HONDURAS PEDIÁTRICA

La mayoría de estos efectos pueden ser evitados con una selección adecuada del fármaco, de la dosis, de la duración de su administración y mediante un reconocimiento temprano del compromiso del VIII par craneano.

Clínicamente la ototoxicidad puede presentarse gradualmente con tinitus y disminución de la audición de alta frecuencia. Si estos signos de alarma, no son tomados en cuenta, puede llegarse rápidamente a sordera grave.

Hay que tener en cuenta que algunos fármacos ototóxicos son eliminados lentamente de la endolinfa, de tal suerte que a pesar de suspender su administración el daño puede progresar.

Las alteraciones de la rama vestibular del VIII par pueden ser producidas por estreptomina, gentamicina, tobramicina y amikacina. En la etapa aguda se presenta vértigo, en la fase de cronicidad la ataxia es el signo más importante. En relación a gentamicina el riesgo de ototoxicidad se ha calculado en el 2% y en general cuando los niveles séricos sobrepasan los 12ng/ml. Las dosis e intervalos usados en clínica, alcanzan niveles no mayores de 4-6ng/ml. Lo mismo sucede con la amikacina.

La neomicina produce alteraciones auditivas irreversibles. No debe usarse por vía parenteral. Se debe tener cautela con su administración por otras vías, ya que se han documentado casos con fenómenos tóxicos después del uso de neomicina en aerosoles, como elemento, en irrigaciones o aplicaciones tópicas donde el grado, de absorción produce niveles tóxicos. Aun por vía oral cuando las dosis diarias superan los 3 a 4 gramos se corre el riesgo de alcanzar niveles peligrosos.

La kanamicina produce lesiones irreversibles de mayor cuantía que gentamicina, tobramicina y sisomicina.

Las lesiones son de aparición lenta y progresiva. En general, no se presentan durante el lapso de tratamiento Su administración no debe exceder más de dos semanas.

OTROS FENÓMENOS INDESEABLES DE NEUROTOXICIDAD SON:

Neuritis óptica: Se han reportado casos con el uso de estreptomina, cloranfenicol y también con ethambutol. Clínicamente se presenta visión borrosa que puede inclusive progresar hasta la ceguera. La mayoría de los casos se recuperan sin secuelas.

Bloqueo neuromuscular. Puede ser un problema serio cuando progresa a la parálisis de músculos respiratorios. La aplicación intraperitoneal de neomicina, estreptomina o kanamicina, potencializan otros fármacos como la D-tubocurarina, de tal suerte que su acción bloqueadora es realmente importante. No hay informes de estos fármacos con el uso de gentamicina.

Neuropatía: El cloranfenicol cuando se administra por más de dos semanas o a dosis constantemente elevadas, puede producir parestesias o hiperestесias. Los nitrofuranos pueden producir poli neuropatía en algunos pacientes que reciben dosis elevadas o que tienen daño renal. Otros fármacos que pueden durante su administración producir neuritis periférica son: isoniazida, estreptomina, neomicina, kanamicina, polimixina y anfotericina B. Con cierta frecuencia el único dato clínico es parestesias en zonas circunorales. Son totalmente reversibles.

Las tetraciclinas producen abombamiento de fontanelas por hipertensión intracraneana, que cede al suspender la medicación.

La penicilina endovenosa a grandes dosis puede ser "epifotógena", el riesgo es mayor a medida que se sobrepasan los 25 millones; clínicamente hay alteraciones del estado de conciencia, movimientos mioclónicos que pueden llegar hasta crisis de tipo gran mal. La recuperación al suspender el fármaco es total. Por fortuna, las cantidades que se requieren para esos efectos son excepcionales: 10-20-30-40 millones por vía endovenosa directa.

3. Función hepática. Algunos grupos de antimicrobianos tienen capacidad de alterar la función hepática con o sin producción de ictericia. Las tetraciclinas tienen un lugar definido en estos fenómenos colaterales indeseables. Se presentan con más frecuencia durante la administración parenteral, sin embargo, la vía oral también está documentada, sobre todo cuando se sobrepasa la dosis diaria de dos grupos. En pacientes que han fallecido, los datos clínicos fueron náusea. Vómito fiebre, ictericia, acidosis, azotemia e hipotensión. Los estudios histopatológicos demuestran degeneración grasa de los hepatocitos sin evidencia de inflamación ni obstrucción.

La eritromicina, fundamentalmente en su sal de estolato, puede producir daño hepático en general se aprecia este fenómeno después de una semana de tratamiento, sin embargo, hay casos que desarrollan ictericia después de las primeras dosis. Este cuadro se recupera al suspender el medicamento.

Otros fármacos que pueden producir alteraciones de la función hepática son oleandomicina, novobiocina, sulfadiazina, isoniazida y anfotericina B.

4. Función hematopoyética. Algunos grupos de antimicrobianos pueden ocasionar alteraciones hematológicas tipo anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica.

Anemia aplásica. El cloranfenicol produce en la mayoría si no en todos los casos, depresión medular (sobre todo a dosis elevadas por tiempo prolongado más de 7 a 10 días), por fortuna este efecto es reversible y debe ser distinguido de la anemia aplásica que puede

Anemia aplásica. El cloranfenicol produce en la mayoría si no en todos los casos, depresión medular (sobre todo a dosis elevadas por tiempo prolongado más de 7 a 10 días), por fortuna este efecto es reversible y debe ser distinguido de la anemia aplásica que puede también presentarse como resultado de la administración del fármaco.

La depresión medular se acompaña de elevación del hierro sérico, disminución de reticulocitos y vacuolización de las células de médula Ósea. Se ha dicho que el medicamento produce inhibición de la síntesis de ribosoma mitocondrial y consecuentemente daño mitocondrial.

La depresión de médula ósea es mayor y más frecuente en pacientes que reciben cloranfenicol y que además tienen daño previo renal, hepático o ambos.

La aplasia medular no tiene un mecanismo claramente definido, es de lenta aparición y se caracteriza por pancitopenia progresiva que a menudo conduce a la muerte. En realidad el riesgo de anemia aplásica es muy bajo y no es razón para no administrar cloranfenicol cuando existe una indicación formal.

Agranulocitosis y leucopenia. Las sulfas son el grupo principal que produce estos fenómenos, por medio de un efecto mielotóxico directo, propiciando las etapas inmaduras mieloblásticas. La granulocitopenia no está en relación con la dosis o los niveles circulantes, puede aparecer bruscamente o después de períodos progresivos de neutropenia. La suspensión del medicamento va seguida de recuperación en la mayoría de los pacientes. El cloranfenicol puede verse asociado a este particular fenómeno tóxico sin afectar otros elementos medulares.

La meticilina, cefaloridina y otras penicilinas y cefalosporinas semisintéticas (ampicilina, carbenicilina, cefazolina, cefapirina y otras cefalosporinas), son capaces de producir neutropenias importantes. La recuperación total es la regla al suspender el medicamento.

neutropenias importantes. La recuperación total es la regla al suspenderse! medicamento.

Trombocitopenia. Las sulfonamidas y el clo-ranfenicol pueden originar anemia hemolítica. Con mayor frecuencia el proceso se presenta en pacientes deficientes de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa.

Los nitrofuranos además de anemia hemolítica pueden originar en algunos casos eritropoyesis megaloblástica.

Se ha reportado anemia inmuno-hemolítica asociada a grandes dosis de penicilina. Este tipo de anemia se acompaña de reticulocitosis, hiperbilirrubinemia, disminución de la vida media de los eritrocitos y Coombs directo fuertemente positivo. **El** suero de esos pacientes tiene circulando anticuerpos antipenicilina que son capaces de desencadenar la hemolisis. La cefalotina puede dar reacciones postivas directas al Coombs.

Otros grupos productores de anemia son anfotericina B, las tetraciclinas que interfieren los mecanismos de la coagulación, carbenicilina, novobiocina y sulfas.

5. Alteración de la función de otros órganos

La lincomicina parenteral puede producir hipotensión severa, la clindamicina puede producir episodios de taquicardia, arritmias cardíacas menores, colitis membranosa y en ocasiones muerte súbita.

Los nitrofuranos están relacionados fuertemente con la llamada eosinofilia pulmonar. Se presenta bruscamente, con escalofrío, fiebre, disnea y tos con expectoración mucosa. **En** ambas bases se auscultan estertores y no hay sibilancias. En sangre periférica aparecen eosinófilos en cantidad variable. Las placas de Rx muestran neumonía con derrame en ocasiones. Las penicilinas semisintéticas, principalmente las ampicilinas, producen erupciones cutáneas maculopapulares de tipo pruriginoso y urticariaño.

En aparato digestivo las tetraciclinas producen glositis y estomatitis, clindamicina se asocia a colitis severa de difícil control. La neomicina. puede producir después de 3 a 5 días de *administrada* absorción intestinal deficiente y esteatorrea.

APLICACIONES PRÁCTICAS Indicación formal, espectro antimicrobiano, dosis y efectos colaterales

Se ha dividido este inciso en cinco partes. La primera, quizá la más importante desde el punto de vista de la práctica clínica: establecer la indicación principal y específica de un fármaco. Es de desear que al tener que seleccionar un antimicrobiano, esa parte se tenga siempre presente. Esto limitará en forma importante el empirismo, el abuso y uso inadecuado de antimicrobianos.

La segunda: establecer el espectro antibacteriano de un fármaco, de ninguna, manera se trata de influir en el clínico sobre su utilización. El que un organismo, bacteriano sea "sensible", no quiere significar estrictamente que deba usarse, a menos que sea fármaco de elección precisa. Los mayores errores se cometen en base a ese concepto. ¡Siempre que sea posible, seleccionar el antimicrobiano específico!

La tercera amplia aún más la acción farmacológica antimicrobiana. Se restringe la utilización de un fármaco determinado, bien sea por su escasa acción, por producir resistencia, y selección de floras o propiciar infecciones asociadas.

La propaganda comercial es el mayor peligro, explotan el espectro antibacteriano de un fármaco haciendo sinónimo de especificidad. El resultado final, es que el médico utiliza para cualquier proceso infeccioso de vías respiratorias, digestivas o urinarias, tres tipos de fármacos: ampicilinas, lincomicinas y tetraciclinas.

¡El médico debe cambiar! no en base a publicidad sino en conocimiento.

La cuarta: enfatizar las dosis y vías de administración, en base al tipo de proceso en que se desea emplear. Es conveniente utilizar siempre las dosis más bajas. El aumentar la cantidad de antimicrobiano administrado, o bien, la reducción del intervalo de aplicación, no favorecen la acción terapéutica, por el contrario, es posible alcanzar niveles de toxicidad. La quinta esta dedicada a los fenómenos colaterales indeseables y a la toxicidad. ¡No hay antimicrobiano inocuo! Cada vez que se decide administrar un antimicrobiano, se adquiere la responsabilidad de reconocer tempranamente los efectos colaterales. El paciente o sus familiares tienen derecho a ser informados sobre la eventualidad de complicaciones, las características y tiempo de aparición. ¡Quién mejor que el paciente para orientar al médico sobre los "extras" que se presentan durante la terapéutica antimicrobiana!

LA ELECCIÓN ENTRE AMINOGLUCÓSIDOS. BETALACTÁMICOS Y MACROLÍDOS

Los nuevos medicamentos deben ser comparados con otros de la misma clase en cuanto a

- 1) espectro antimicrobiano
- 2) grado de potencia dentro del espectro
- 3) propiedades farmacocinéticas
- 4) eficacia demostrada en ensayos clínicos
- 5) tolerancia, toxicidad y efectos colaterales y
- 6) costo.

Cuando no surgen ventajas sustanciales en algunas de estas áreas, conviene optar por fármacos ya conocidos, habida cuenta del riesgo de efectos adversos imprevistos que es inherente a todo producto nuevo.

Aminoglucosidos. En Honduras, contamos con cinco antibióticos aminoglucósidos como agentes de primera línea para tratar infecciones por bacilos coliformes: amikacina, gentamicina, kanamicina, netilmicina y tobramicina. (La estreptomycinina y la espectinomycinina tienen usos limitados.) La resistencia de los bacilos gramnegativos a los aminoglucósidos esta dada por la producción de enzimas de adenilación, acetilación o fosforilación que inactivan el antibiótico. Las actividades específicas son sumamente variables. En consecuencia, se deben realizar pruebas individuales de susceptibilidad para cada antibiótico. La kanamicina no es efectiva contra *Pseudomonas aeruginosa*, de modo que ante el diagnóstico presuntivo o confirmado de infección por este germen se prefieren los otros agentes. Estudios comparativos de estos aminoglucósidos mostraron ligeras diferencias en cuanto a toxicidad renal y del octavo par craneano. En animales de experimentación, la netilmicina fue la menos tóxica. Es posible que la netilmicina y la tobramicina sean las más seguras; sin embargo, al evaluar ligeras alteraciones de la función renal y no la insuficiencia renal franca, los resultados fueron discrepantes. No se ha establecido con certeza si las pequeñas diferencias observadas son clínicamente significativas. En todo caso, es aconsejable controlar las concentraciones séricas pico y valle en todos los pacientes, pues el aumento de estos valores se correlaciona con la toxicidad. Las concentraciones pico óptimas de amikacin, y kanamicina son 20-35 pg/ml de menos de 10 pg/ml las valle; para el resto de los aminoglucósidos los valores son 5-10 pg/ml y menores de 2 pg/ml, respectivamente.

HONDURAS PEDIÁTRICA

Los pacientes con fibrosis quística requieren dosis más altas que las normales para llegar a concentraciones séricas terapéuticas, y excretan los aminoglucósidos más rápidamente. Los regímenes de dosis diarias como infusión única, en lugar de las dosis divididas tradicionales cada 8 horas, son seguros y efectivos en adultos, y pueden ser menos tóxicos. Hasta la fecha, hay limitada experiencia con regímenes de una dosis diaria para niños, pero pueden transformarse en la dosificación convencional después de futuras investigaciones.

En caso de infección intrahospitalaria, la elección se debe basar, en los patrones de susceptibilidad a los aminoglucósidos establecidos en cada institución. Además del control regular con pruebas de susceptibilidad *in vitro* para detectar la aparición de cepas resistentes, la rotación, cada uno o dos años, de los fármacos usados rutinariamente en un hospital contribuye a minimizar la posibilidad de resistencia debida al uso prolongado de un fármaco en particular.

Cefalosporinas orales: (cefaclor, cefadroxilo, cefixima, cefpodoxima, cefprozil, ceftibuteno, acetil cefuroxima, cefalexina, cefradina y loracarbef). Las cefalosporinas orales en su conjunto aventajan a las penicilinas orales por ser algo más seguras y por el sabor más agradable de sus preparaciones para suspensión. (Las penicilinas tienen sabor amargo.) La cefuroxima y la cefpodoxima son las menos agradables al paladar. La cefalexina y la cefradina pueden ser usadas indistintamente por tener prácticamente las mismas propiedades e igual efectividad. La vida media del cefadroxilo, la cefpodoxima, el cefprozil, el ceftibuteno y el loracarbef en suero duplica aproximadamente la de los otros fármacos. Esta característica farmacocinética permite que sean administradas en sólo una o dos dosis diarias.

El cefaclor, la cefixima, la cefpodoxima, el cefprozil, el ceftibuteno, el loracarbef y la cefuroxima tienen la ventaja de que su espectro de actividad comprende *Haemophilus influenzae* (incluyendo las cepas productoras de beta-lactamasa).

Cefalosporinas para uso parenteral: Las cefalosporinas de primera generación (cefazolina, cefalotina, cefapirina, cefradina) tienen escasa aplicación en pediatría. Han sido usadas principalmente como fármacos de reserva para tratar infecciones por gérmenes grampositivos, porque su espectro de actividad contra los gramnegativos es limitado. La cefazolina es mejor tolerada por vía intramuscular y dado que su vida media en suero es más prolongada, puede administrarse cada 8 horas, a diferencia de las otras cefalosporinas de esta clase que se administran cada 4 o 6 horas. Estos fármacos no difieren mayormente entre sí con respecto a la incidencia de flebitis química.

Las cefalosporinas de segunda generación (cefamandol y cefuroxima), y la cefamicina (cefexitina) ampliaron el espectro antibacteriano. La cefexitina es activa contra *Bacteroides fragilis*, de modo que puede reemplazar al cloranfenicol o a la clindamicina en el tratamiento de infecciones debidas a este germen. El cefotetan tiene un espectro de actividad similar al de la cefexitina, pero una vida media más prolongada que permite su administración cada 12 horas. El cefamandol y la cefuroxima agregaron

Haemophilus influenzae al espectro de las cefalosporinas. Sin embargo, el cefamandol es algo inestable a la beta-lactamasa TEM1 producida por este microorganismo y no atraviesa satisfactoriamente el líquido cefalorraquídeo.

HONDURAS PEDIÁTRICA

Como consecuencia de estos déficit, se han informado casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* en lactantes tratados con cefamandol. La cefuroxima es más estable a la enzima y tiene mayor penetración en el líquido cefalorraquídeo (comparable a la de la ampicilina). Es empleada en el tratamiento de meningitis causadas por los patógenos habituales; sin embargo, su uso para la meningitis se vio limitado porque se observó que el LCR demora más en esterilizarse. La cefuroxima es útil como monofarmaco (en reemplazo de combinaciones como nafcilina y cloranfenicol) para tratar lactantes y niños pequeños con neumonía, infecciones óseas y articulares u otros cuadros causados generalmente por cocos grampositivos y *Haemophilus*. La incidencia de *Haemophilus influenzae* tipo b disminuyó sustancialmente a partir de la inmunización de rutina a lactantes; por lo tanto, esta ventaja de la cefuroxima es menos importante en la actualidad. La cefonicida tiene una vida media más prolongada, por lo que puede ser administrada cada 12 ó 24 horas; ésta no ha sido aprobada para uso pediátrico. Del numeroso grupo de las llamadas cefalosporinas de "tercera generación", la cefoperazona no ha sido autorizada aún para uso en niños. Todas han demostrado mayor actividad contra muchos bacilos gramnegativos, incluyendo generalmente a aquellos resistentes a los aminoglucósidos. No son efectivas contra enterococos y *Lísteria*, su actividad contra *Pseudomonas* y *Bacteroides* es variable. La cefotaxima y la ceftriaxona han sido usadas con buenos resultados en el tratamiento de meningitis causadas por los patógenos habituales. La experiencia con la ceftazidima y la ceftizoxima es limitada, pero parece indicar que también son efectivas para las meningitis. La mayor utilidad de estos fármacos reside en el tratamiento de infecciones por gérmenes Gram negativos, cuando los aminoglucósidos están contraindicados o cuando los agentes causales son resistentes a los medicamentos usados habitualmente.

La cefoperazona y la ceftriaxona son excretadas en gran medida por el hígado, de modo que pueden ser administradas con mínimo ajuste de las dosis a pacientes con insuficiencia renal. La ceftazidima posee la singular propiedad de ser tan activa como los aminoglucósidos contra *Pseudomonas aeruginosa*. La ceftriaxona tiene una vida media en suero de 4 a 7 horas y puede ser dada una o dos veces por día.

Penicilinas penicilinas-resistentes (cloxacilina, dicloxacilina, metecilina, nafcilina, oxacilina). Desde el punto de vista farmacológico, la nafcilina difiere de las otras en que es excretada principalmente por el hígado más que por los riñones. Probablemente por esta razón no es nefrotóxica. En el 5% de los niños tratados con metecilina se observa nefrotoxicidad o cistitis hemorrágica. De ahí que para su uso parenteral se prefiere la naicilina a la metecilina, salvo en recién nacidos y pacientes con hepatopatías. La farmacocinética de la nafcilina en los neonatos es errática, sobre todo en bebés ictericos. Además, la metecilina rara vez provoca nefrotoxicidad en neonatos. La farmacocinética de la nafcilina también es errática en pacientes con hepatopatías.

La cloxacilina, la oxacilina y la dicloxacilina son esencialmente equivalentes para uso oral, pero la última tiene mayor actividad contra estafilococos *in vitro*.

Penicilinas anti-pseudomonas (imipenem, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina, ticarcilina&vulanato). La mayor actividad *in vitro* contra *Pseudomonas* corresponde a la piperacilina. A diferencia de las demás penicilinas de este grupo, la mezlocifina no afecta significativamente la adherencia plaquetaria, lo cual puede ser beneficioso en pacientes con otros factores de riesgo que los hacen susceptibles a hemorragias.

HONDURAS PEDIÁTRICA

En general, las cepas de *Pseudomonas* resistentes a la ticarcilina lo son también a los fármacos de aparición ulterior. Para lograr un efecto sinérgico en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* en pacientes inmunocomprometidos, estos fármacos deben ser usados en asociación con un aminoglucósido o una cefalosporina. Timentin MR es una preparación que combine la ticarcilina con clavulanato, que inhibe las beta-lactamasas, y Zosyn MR es una combinación de piperacilina y tazobactam, otro inhibidor de las beta-lactamasas. Estas combinaciones no modifican de manera significativa la actividad contra *Pseudomonas*, pero extiende el espectro a muchas bacterias productoras de beta-lactamasas. El imipenem es un carbapenem con un espectro de actividad más amplio que el de cualquier otro betalactámico actualmente en uso. La Food and Drug Administration (FDA) no ha autorizado su empleo en niños y la experiencia hasta ahora es muy limitada. Por el momento, se lo recomienda sólo para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes a todos los demás fármacos.

Aminopenicilinas (amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina)

ampicilina-sulbactam, bacampicilina). La bacampicilina se convierte rápida y completamente en el organismo en ampicilina, de modo que constituye un medio indirecto de administrar ampicilina. La bacampicilina es la que mejor se absorbe, alcanzando niveles pico en sangre superiores a los logrados con dosis similares de amoxicilina o ampicilina. La ampicilina se asocia con mayor incidencia de diarrea, alteración de la flora intestinal coliforme y sobredesarrollo de *Candida*. "Augmentin" es una combinación de amoxicilina y ácido clavulánico para uso oral que permite que la amoxicilina sea activa contra bacterias productoras de beta-lactamasas. Unasyn MR es una preparación para uso parenteral que asocia otro inhibidor de las beta-lactamasas, el sulbactam, con ampicilina.

Monobactámicos. El aztreonam es el único monobactámico, cuyo uso ha sido autorizado en los Estados Unidos. Tiene el mismo espectro de actividad que los aminoglucósidos contra *Pseudomonas* y, por ende, indicaciones clínicas similares. No existe por el momento experiencia suficiente para establecer cuales son las situaciones clínicas, si las hay, en que este fármaco puede reemplazar a los aminoglucósidos.

Macrólidos. La eritromicina es el prototipo de los antibióticos denominados macrólidos. Se han producido casi treinta macrólidos, pero en los Estados Unidos sólo se dispone comercialmente de tres: eritromicina, azitromicina y claritromicina. (La azitromicina es en realidad un compuesto azalido de estructura similar a la de los macrólidos.) En su conjunto, estos fármacos alcanzan mayores concentraciones tisulares que séricas. (Las concentraciones tisulares son marcadamente mayores con azitromicina y claritromicina que con eritromicina.) Por ende, clínicamente no es de utilidad determinar las concentraciones séricas. Muchos pacientes presentan poca tolerancia gastrointestinal a la eritromicina. Con los nuevos fármacos, esto prácticamente no constituye problema alguno.

Las suspensiones de eritromicina son éstas y deben ser hidrolizadas al compuesto de base activo. La forma estoíato produce mayores concentraciones séricas y tisulares de eritromicina que los otros esteres. De todas las clases de antibióticos, los macrólidos tienen el mayor espectro de actividad antimicrobiana; sobre todo la azitromicina y la claritromicina, cuya eficacia clínica contra infecciones por *Haemophilus influenzae*, clamidias y micobacterias es mayor que la de la eritromicina.

DESENSIBILIZACIÓN ALAS PENICILINAS

Se ha demostrado que la ruta oral es más segura y efectiva que la inyección de dosis progresivamente mayores para la

HONDURAS PEDIÁTRICA

Desensibilización a las penicilinas. (Pediatr Infect Dis J 1982;1:344)

Se administra una suspensión de penicilina V. Se recomienda informar al paciente sobre el tratamiento por efectuar y obtener su consentimiento escrito. Aunque una reacción anafiláctica es improbable, se colocará una vía endovenosa y el procedimiento se realizará en presencia de un médico y con equipo de resucitación disponible. Las dosis se administran con intervalos de 15 minutos; el tratamiento completo lleva 4 horas.

Penicilina V

DOSIS	UNIDADES/ml	CANTIDAD C/ 15 MIN
1-7	1000	Duplicar dosis desde 0,1 ml (100 U) hasta 6,4 ml (6400 U)
8-10	10.000	Duplicar dosis desde 1,2 ml (12.000 U) hasta 4,8 ml (48.000 U)
11-14	80.000	Duplicar dosis desde 1,0 ml (80.000 U) hasta 8,0 ml (640.000 U)

(Referencia: NEngl J Med 1985;312:1229)

Las reacciones alérgicas leves deben ser tratadas con adrenalina o antihistamínicos. El tratamiento no debe ser interrumpido salvo que se presente una reacción severa o intratable. En caso de interrupción de más de 8 horas, es aconsejable repetir el tratamiento.

Si el paciente no tolera la medicación por boca, la desensibilización se puede realizar por vía parenteral, según el procedimiento descrito en J Allergy Clin Immunol 1982;69:275.

Secuencia de la administración parenteral y oral en la antibióticoterapia de infecciones severas

Las neumonías, endocarditis e infecciones

Consideraciones básicas:

1. En la mayoría de los pacientes, con dosis comparables del mismo fármaco por vía parenteral y oral, se obtienen concentraciones séricas comparables de 1 a 6 horas después de una dosis, con biodisponibilidad similar ("área bajo la curva").
2. No se ha demostrado que las elevaciones transitorias de los niveles séricos durante el tratamiento EV sean terapéuticamente beneficiosas.
3. Muchas preparaciones orales poseen mayor afinidad proteica que las parenterales, pero esto no les impide una buena penetración en los fluidos orgánicos.

Método:

1. Tratamiento parenteral inicial.
 - A) Solicitar al laboratorio que conserve el patógeno aislado para pruebas bacteriadas en suero.
 - B) Realizar los procedimientos quirúrgicos necesarios
2. Tratamiento oral ulterior cuando el cuadro clínico se estabiliza y el paciente puede recibir medicación por boca sin vomitarla (en general, aproximadamente 7 días).
 - A) Seleccionar el antibiótico oral apropiado sobre la base de la susceptibilidad in vitro y factores que inciden en el cumplimiento del tratamiento (en especial el sabor de los jarabes).
 - B) **COMENZAR CON DOSIS 2-3 VECES MAYORES QUE LA DOSIS "NORMAL":** e.g., 75 100MG/KG/DIA DE DEDICLOXACILINA Y 100-150 MG/KG/DIA DE OTROS BETALACTAMICOS.

HONDURAS PEDIÁTRICA

NOTAS:

El título de actividad bactericida en suero se determina cuantitativamente y se define como $>_{99,9\%}$ de muerte bacteriana. Para infecciones estafilocócicas, el título debe ser por lo menos 1:8. Para bacterias altamente susceptibles, como neumococos y estreptococos grupo A, los títulos están generalmente por encima de 1:32. La concentración pico en suero debe ser $>_{20\text{m/pg/ml}}$ para los betalactámicos y 10 pg/ml para la clindamicina.

La actividad pico en suero se registra por lo general de 45 a 60 minutos después de una dosis de jarabe, y 1-2 horas después de administrar una cápsula o comprimido.

3. El régimen indicado no es aplicable a un 5-10% de pacientes, en quienes los antibióticos no son bien absorbidos en el tracto gastrointestinal.

ADVERTENCIA:

LOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS ORALES PARA INFECCIONES SEVERAS PUEDEN SER RIESGOSOS, SI NO SE EFECTÚA EL CONTROL NECESARIO PARA ASEGURAR UNA ADECUADA ACTIVIDAD BACTERICIDA EN SUERO.

