

ARTÍCULOS ORIGINALES

Nuevo esquema de tratamiento con gentamicina en niños operados

A new treatment scheme for use of Gentamicin in children operated on

Iván Cruz-Álvarez Cantos^I; Ana Ivis Crespo Barrios^{II}; Leticia Prado González^{III}

^IEspecialista de II Grado en Cirugía Pediátrica y Terapia Intensiva y Emergencias. Máster en Farmacia Clínica. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Terapia Intensiva y Emergencias. Instructor. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

^{III}Licenciada en Farmacia Clínica. Máster en Farmacia Clínica. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la efectividad de varios esquemas de tratamiento con gentamicina en pacientes pediátricos operados de apendicitis aguda. **MÉTODOS:** Estudio abierto, controlado y no aleatorizado; se dividió en 3 etapas en cada una de las cuales se analizaron 2 grupos de pacientes. En cada etapa se investigó la aparición de complicaciones infecciosas posquirúrgicas. Se incluyeron en el estudio niños operados de apendicitis aguda en el Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez» desde enero de 1993 hasta diciembre del 2008 con muestras independientes en 4 grupos de 595 (G1), 522 (G2), 420 (G3) y 973 (G4) pacientes respectivamente, las cuales se parearon.

RESULTADOS: La tasa de complicaciones fue de 15,1 % en G1; 13,8 % en G2; de 13,1 % en G3 y 11,6 % en G4.

CONCLUSIONES: Todos los esquemas de tratamiento tuvieron similar eficacia, por lo que es válido el esquema propuesto.

Palabras clave: Gentamicina, monodosis, quimioprofilaxis, cirugía pediátrica.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To assess the effectiveness of some treatment schemes using Gentamicin in children operated on of acute apendicitis.

METHODS. An open, controlled and non-random study was conducted it was divided into three stages analyzing in each two group of patients. In each stage postsurgical infectious complications were investigated. In study were included the children operated on acute apendicitis at "Juan M. Márquez" University Children Hospital from January, 1993 to December, 2008 with independent paired samples in 4 groups of patients: 595 (G1), 522 (G2), 420 (G3) AND 973 (G4), respectively.

RESULTS. The complications rate was of 15.1% in G1; of 13.8 % in G2, of 13.1% in G3, and of 11.6% in G4.

CONCLUSIONS. All treatment schemes had a similar efficacy validating the proposed scheme.

Key words: Gentamicin, mono-dose, pediatric surgery.

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos son los antibióticos de amplio espectro más usados en la práctica clínica diaria.^{1,2} son efectivos, sobre todo, contra las bacterias gramnegativas y su uso ha estado limitado debido a sus efectos adversos, sobre todo, la ototoxicidad y la nefrotoxicidad las cuales están condicionadas por la concentración del medicamento en la endolinfa y en la corteza renal respectivamente.¹⁻⁶ Su amplio uso ha puesto de manifiesto problemas no solo relacionados con la toxicidad sino con sobreinfección y resistencia bacteriana, y se ha comprobado que la molécula del medicamento no puede ser modificada para menguar su toxicidad sin que disminuya al mismo tiempo su actividad antimicrobiana, por lo que la aparición de nuevas moléculas ha sufrido un marcado enlentecimiento por no decir que ha llegado a un punto muerto. Todo esto ha llevado a un cambio en la forma de ver y usar este grupo de medicamentos tanto en cuanto a dosificación, administración y duración de tratamiento. Un ejemplo importante es el caso de la gentamicina que es uno de los más baratos y más ampliamente usados, sobre todo en los países en desarrollo.

Es la apendicitis aguda el "caso tipo" para el estudio de efectividad del uso de antibióticos teniendo en cuenta su alta frecuencia y morbilidad en cirugía pediátrica.⁷⁻¹⁰

Se han propuesto varios esquemas de tratamiento para la apendicitis aguda en el niño teniendo en cuenta si se trata de una apendicitis complicada o no, pero de manera general en la actualidad se prefiere el uso de una cefalosporina de segunda generación como la cefoxitina, el cefotetan, la cefuroxima y el cefamandol o el uso

de la gentamicina como segunda alternativa y en ambos casos acompañadas de la clindamicina o el metronidazol en el caso de las complicadas.

MÉTODOS

Tipo de estudio y universo

Se trata de un estudio abierto, controlado y no aleatorizado, para el cual se tomaron como potencialmente elegibles niños operados de apendicitis aguda, diagnosticada por sus características clínicas, macroscópicas (durante el acto operatorio) y corroborada por patología, en el Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez» desde enero de 1993 hasta diciembre de 2008.

Criterios de inclusión

Para incluir un niño en el estudio este debía presentar todas las características que siguen: 1) operado con el diagnóstico de apendicitis aguda el cual fue corroborado en el acto operatorio y por patología, 2) tratamiento con gentamicina, 3) consentimiento de los padres o tutores a entrar en la investigación.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de la investigación los niños que presentaron al menos una de las características siguientes: 1) operado con el diagnóstico de apendicitis aguda que no pudo ser corroborada en el acto operatorio y/o patología, 2) tratamiento con otro antibiótico diferente a la gentamicina, 3) presencia de alguna enfermedad crónica, 4) negación de los padres o tutores a entrar en la investigación.

Muestra

Con la aplicación de estos criterios de inclusión y exclusión quedó conformada la muestra para la investigación, la cual comprendió 2 510 pacientes.

Diseño

La investigación se dividió por etapas en cada una de las cuales se analizaron 2 grupos de pacientes:

Etapa 1: se compararon 2 grupos; primer grupo (denominado G1) de 595 pacientes desde enero de 1993 hasta diciembre de 1995 cuyos datos se recolectaron como control histórico y constituyó el grupo control, que recibieron tratamiento, después de operados, con gentamicina a 6mg/kg/día administrados en 3 subdosis diarias y con una duración de tratamiento de 7 días para los pacientes con apendicitis no complicadas y de 10 días para los pacientes con apendicitis complicadas, y el segundo grupo (denominado G2) desde enero de 1996 hasta diciembre de 1998 y constituyó el grupo estudio, de 522 pacientes, cuyo tratamiento con gentamicina, después de operados, fue a 3mg/kg/día (primer cambio de esquema de tratamiento) administrados en 3 subdosis diarias con una duración de tratamiento de 7 días para los pacientes con apendicitis no complicadas y de 10 días para los pacientes con apendicitis complicadas.

Etapa 2: se comparó el G2, que en este caso fue el grupo control, con el tercer grupo (denominado G3) de 420 pacientes desde enero de 1999 hasta diciembre de 2001 y que constituyó el grupo estudio, en el que el tratamiento con gentamicina fue a 3mg/kg/día, administrado en una sola dosis diaria (segundo cambio de esquema de tratamiento) y con una duración de tratamiento de 7 días para los pacientes con apendicitis no complicadas y de 10 días para los pacientes con apendicitis complicadas.

Etapa 3: se comparó el G3 que resultó el grupo control, con el cuarto grupo (denominado G4) de 973 pacientes en desde el 2002 al 2008, que fue el grupo estudio, a los que se les administró la gentamicina a 3mg/kg/día, en una sola dosis diaria y con una dosis preoperatoria durante la inducción anestésica y una posoperatoria (tercer cambio de esquema de tratamiento) para los pacientes con apendicitis no complicadas y una dosis preoperatoria y hasta 7 días en el posoperatorio para los pacientes con apendicitis complicada.

En todos los pacientes con apendicitis aguda complicada se asoció metronidazol a la gentamicina a la dosis habitual de 7mg/kg/dosis cada 8 h.

En cada una de las etapas se analizó la aparición de complicaciones infecciosas posquirúrgicas dadas por: infección de la herida quirúrgica, aparición de absceso intraabdominal y aparición de ambos en un mismo paciente, todo esto para responder una pregunta: ¿cuándo se hace un cambio de esquema de tratamiento influye en la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias?

Variables

Las variables analizadas fueron: esquema de tratamiento y aparición de complicaciones infecciosas. Se registró algunas características para la comparación de los grupos que resultaron las siguientes: edad cronológica, sexo y raza.

Procesamiento estadístico

Teniendo en cuenta que se trata de variables cualitativas se realizó un test de hipótesis de comparación de proporciones y la prueba de chi cuadrado con un nivel de significación de $\alpha = 0,05$ y de confiabilidad del 95 %, para demostrar la existencia de la asociación entre ambas variables si el valor de p fuera menor que 0,05, y de no ser así poder demostrar que el cambio de tratamiento no influye en la aparición de complicaciones, lo que daría validez al estudio. En el caso de la tabla 1 se hizo una prueba chi cuadrado bondad de ajuste para establecer la homogeneidad de los grupos. Se utilizó el sistema automatizado Medcalc 4.16e.

Aspectos bioéticos

Se solicitó el consentimiento informado de los padres para proceder con el manejo que se establece para los niños con apendicitis aguda, después de una explicación detallada en qué consistía el estudio, cuáles fueron los objetivos y beneficios esperados, así como sus riesgos potenciales. El consentimiento escrito no fue requerido debido a que los tratamientos fueron consistentes con los preceptos de las buenas prácticas clínicas. También se les explicaron sus derechos acerca del tiempo que desearan permanecer en la investigación, que no incluyó ningún evento más que el propio seguimiento que corresponde a su enfermedad.

La investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Hospital.

RESULTADOS

Las características en cuanto a edad, sexo y raza, para todos los grupos, se presentan en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas en ninguna de ellas, lo cual da una medida de la similitud entre los grupos.

En todas las etapas hubo una disminución del número de pacientes complicados ([tabla 2](#)), que se comportó de la siguiente manera: primera etapa: G1 de 595 pacientes se complicaron 90 (15,1 %) y en el G2 de 522 pacientes se complicaron 72 (13,8 %) con $p= 0,5871$; segunda etapa: en el G3 de 420 pacientes se complicaron 55 (13,1 %) con $p= 0,8356$ (entre el G2 y el G3); tercera etapa en el G4 de 973 pacientes se complicaron 113 (11,6 %) con $p= 0,8546$ (entre el G3 y el G4).

En la [tabla 3](#) se pueden apreciar los resultados en cuanto a las complicaciones postoperatorias en los diferentes grupos las que se comportaron de la siguiente forma: la infección de la herida quirúrgica: G1 se presentó en 52 pacientes (57,7 %), G2 en 41 pacientes (56,9 %), G3 en 30 pacientes (54,5 %) y en el G4 en 51 pacientes (45,1%), para $p= 0,9663$ en la primera etapa, $p= 0,9328$ en la segunda etapa y $p= 0,4388$ en la tercera etapa respectivamente; el absceso intraabdominal: en el G1 se presentó en 10 pacientes (11,1 %), en el G2 en 7 pacientes (9,8 %), en el G3 en 8 pacientes (14,6 %) y en el G4 en 28 pacientes (24,7 %), para $p= 0,9754$ en la primera etapa, $p= 0,5824$ en la segunda etapa y $p= 0,2976$ en la tercera etapa respectivamente; infección de la herida quirúrgica y absceso intraabdominal juntos: en el G1 se presentó en 28 pacientes para el 31,2 %, en el G2 en 24 pacientes para el 33,3 %, en el G3 en 17 pacientes para el 30,9 % y en el G4 en 34 pacientes para el 30,2 % siendo $p= 0,9534$ en la primera etapa, $p= 0,8328$ en la segunda etapa y $p= 0,9124$ en la tercera etapa respectivamente.

Como se puede observar en el resultado de los valores de p no existe asociación, o sea, hay independencia entre las variables por lo que el cambio de tratamiento no influye en la aparición de complicaciones.

DISCUSIÓN

Se han hecho múltiples reportes acerca del uso de aminoglucósidos teniendo en cuenta su amplia utilización pero este ha estado limitado debido a sus efectos adversos, sobre todo, la ototoxicidad y la nefrotoxicidad.¹⁻⁶ Los resultados obtenidos en la primera etapa son muy novedosos, pues no se ha encontrado trabajos que hablen de esa dosificación en el paciente pediátrico.

Estos medicamentos se usaron siempre en múltiples dosis hasta que en 1988 aparece el primer reporte de su uso en una sola dosis diaria, específicamente la netilmicina, sin que perdiera su eficacia; se llegó a la conclusión de que esto se debía a un largo efecto posantibiótico de estos medicamentos.¹¹⁻¹⁵ A partir de este momento aparecen múltiples estudios en la literatura médica mundial acerca del uso de estos medicamentos en monodosis.¹¹⁻¹⁵

En las décadas de los 50 y 60 se desarrolló la investigación sobre la aplicación de antibióticos en profilaxis, pero fueron muchos los errores cometidos, y así, a la falta

de aleatorización y al inapropiado momento de aplicación, se asoció el que los estudios no eran "ciegos", la elección y la dosis del antibiótico no eran correctas y su administración prolongada, y por añadido no se desarrollaban de forma prospectiva, estandarizada ni con adecuada muestra.¹⁶

En 1961, *Burke* publicó un trabajo,¹⁶ basado en un modelo experimental de infección de piel provocada por *Staphylococcus aureus* sensible a la penicilina, con el cual demostraba la relación directa y proporcionada entre el momento de aplicación del antibiótico y la eficacia profiláctica.

En 1964, *Bernard* y *Cole*¹⁷ aportaron los primeros resultados de utilización profiláctica de antibióticos en un estudio prospectivo, con distribución aleatoria y controlado con grupo placebo en cirugía gastrointestinal. La profilaxis quirúrgica iba siendo aceptada progresivamente por todos. En 1983, *Gugliemo* y otros¹⁸ a partir de un análisis de 150 trabajos sin graves faltas, concluyeron que en más del 80 % de los casos se observó un claro beneficio cuando se comparó la administración de antibióticos con la de un placebo o con la no administración.

En la actualidad sería imposible no aceptar que uno de los más grandes avances experimentados por la cirugía ha sido la utilización de la profilaxis antibiótica, hecho que se confirma por la total aceptación por parte de los especialistas en cirugía, que ha tenido su apoyo en la creación de organizaciones como la *Surgical Infection Society* (EE.UU., 1980), el Comité Nacional de Infección Quirúrgica (España, 1986) o la *Surgical Infection Society of Europe* (1987).¹⁹

Todos estos estudios concluyen que el uso de una dosis preoperatoria seguida de un curso corto de tratamiento posoperatorio llevan a una disminución de la aparición de complicaciones infecciosas posoperatorias, sobre todo de la herida quirúrgica que es la de mayor morbilidad, en el paciente operado de apendicitis aguda, lo cual coincide con los resultados obtenidos en este estudio.

Es importante señalar que no se encontró reportes del uso de la gentamicina en el esquema propuesto en pacientes pediátricos operados de apendicitis aguda.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rea RS, Capitano B. Optimizing use of Aminoglycosides in critically ill. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Dec; 28(6):596-603.
2. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Khan AU. Aminoglycosides versus bacteria a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci.* 2008; 15:5-4.
3. Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, Fan S. Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis-ntibiotic levels and outcomes. *Nephrol Dialysis Transplant* 2007; 22(6):1714-9.
4. Gooi A, Hochman J, Wellman M, Blakley L, Blakley BW. Ototoxic effects of single-dose versus 19-day daily-dose gentamicin. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Oct; 37(5):664-7.

5. Maudonnet EN, de Oliveira JA, Rossato M, Hyppolito MA. Gentamicin Attenuates Gentamicin-Induced Ototoxicity-Self-Protection. *Drug Cheml Toxicol.* 2008; 31:11-25.
6. Brincat S, Hilton R. Prevention of acute kidney injury. *Br J Hosp Med.* 2008 August; 69(8): 450-4.
7. Emil S, Duong S. Antibiotic therapy and interval appendectomy for perforated appendicitis in children: a selective approach. *Am Surg.* 2007 Sep; 73(9):917-22.
8. De Waele JJ, Blot S. Antibiotic use and delayed source control in acute appendicitis. *Arch Surg.* 2007 Jan; 142(1):99-100.
9. Ng S, Fleming FJ, Drumm J, Waldron D, Grace PA. Current trends in the management of acute appendicitis. *Ir J Med Sci.* 2008 Jun; 177(2): 121-5.
10. Mason RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary?. *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Aug; 9(4): 481-8.
11. Leksiene R, Janusonis T, Maciulaitis R, Balciuviene V, Petrauskaite D, Seputyte A. Administration and dosing of gentamicin. *Medicina (Kaunas).* 2007; 43Suppl1:1-5.
12. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *her Drug Monit.* 2008 Dec; 30(6): 674-81.
13. Darmstadt GL, Miller-Bell M, Batra M, Law P, Law K. Extended-interval dosing of gentamicin for treatment of neonatal sepsis in developed and developing countries. *J Health Popul Nutr.* 2008 Jun; 26(2): 163-82.
14. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2009. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002009/frame.html>
15. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2004 Jul; 114(1): e111-8.
16. Burke, J.F. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery.* 1964; 50: 161-8.
17. Bernard, H.R., Cole, W.R. The prophylaxis of surgical infection: The effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery.* 1964; 56: 151-7.
18. Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Seet RL, Conti JE. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: A critical analysis of the literature. *Arch Surg.* 1983; 118: 943-55.
19. Caínzos, M. La importancia de la profilaxis antibiótica en cirugía. *Rev Clin Esp.* 1995; 195: 6678.

Recibido: 18 de septiembre de 2009.
Aprobado: 21 de octubre de 2009.

Dr. Iván Cruz-Álvarez Cantos. Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez». Ave. 31 y 76. La Habana, Cuba.

Tabla 1. Características generales de los grupos

| Características | Grupos | | | | p |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|
| | G1 N= 595 | G2 N= 522 | G3 N= 420 | G4 N= 973 | |
| Sexo (N, %) | | | | | |
| Masculino | 346 (58,1) | 314 (60,1) | 243 (57,8) | 579 (59,5) | 0,86 |
| Femenino | 249 (41,9) | 208(39,9) | 177 (42,2) | 394 (40,5) | |
| Raza (N, %) | | | | | |
| Blanca | 398 (66,9) | 333 (63,8) | 264 (62,8) | 588 (60,4) | 0,55 |
| Negra | 142 (23,9) | 140 (26,8) | 119 (28,4) | 293 (30,1) | |
| Mestiza | 55 (9,2) | 49 (9,4) | 37 (8,8) | 92 (9,5) | |
| Grupo de edad (N, %) | | | | | |
| Menor de 1 año | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,06 |
| De 1.ª a 4 años | 45 (7,6) | 22 (4,2%) | 16 (3,8) | 43 (4,4) | |
| De 5.ª a 9 años | 208 (34,9) | 196 (37,5) | 159 (37,8) | 396 (40,7) | |
| 10 o mas años | 342 (57,5) | 304 (58,3) | 245 (58,4) | 534 (54,9) | |

Fuente: Expedientes clínico.

Tabla 2. Relación entre total de pacientes y pacientes complicados en todos los grupos

| Grupo | Total de pacientes | Pacientes complicados | % |
|-------|--------------------|-----------------------|------|
| G1 | 595 | 90 | 15,1 |
| G2 | 522 | 72 | 13,8 |
| G3 | 420 | 55 | 13,1 |
| G4 | 973 | 113 | 11,6 |

(p > 0,05).

Fuente: Expedientes clínicos.

Tabla 3. Relación entre las complicaciones postoperatorias en todos los grupos

| Complicación | Grupos | | | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | G1 | G2 | G3 | G3 |
| Infección de la herida quirúrgica | 52 (57,7 %) | 41 (56,9 %) | 30 (54,5 %) | 51 (45,1 %) |
| Absceso intraabdominal | 10 (11,1 %) | 7 (9,8 %) | 8 (14,6 %) | 28 (24,7 %) |
| Ambos | 28 (31,2 %) | 24 (33,3 %) | 17 (30,9 %) | 34 (30,2 %) |
| Total | 9 | 72 | 55 | 113 |

(p > 0,05).

Fuente: Expedientes clínicos.