

Aspectos generales sobre el uso de antimicrobianos en Pediatría

General aspects about the use of antimicrobials in Paediatrics

Dra. Teresita García Pastrana^I, Lic. Odalys García Arnao^{II}, Dra. Isabel Valerino Meriño^I, Msc. Dr. Luis A Farramola Bello^{III}

^I Policlínico Universitario "27 de Noviembre". La Habana, Cuba.

^{II} Centro Iberoamericano de la Tercera Edad (CITED). La Habana, Cuba.

^{III} Hospital Materno "América Arias". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los antimicrobianos constituyen un grupo de medicamentos ampliamente utilizado en el mundo. Son muy eficaces en el tratamiento y control de las enfermedades infecciosas; pero como todos los fármacos pueden al mismo tiempo provocar efectos secundarios, sobre todo cuando se utilizan en poblaciones especiales, como lo es la población pediátrica. Es por tal motivo que se desarrolló esta revisión de la literatura con el objetivo de profundizar en el conocimiento de estos medicamentos y las características para su uso en esta población, lo que permita lograr una terapéutica eficaz y al mismo tiempo segura.

Palabras clave: antimicrobianos; población especial; pediatría.

ABSTRACT

Antimicrobials constitute a group of drugs that are widely used worldwide. They are very effective in both the treatment and control of infectious diseases but, as all drugs, they can also have secondary effects, mainly when they are used in a special population such as the paediatric one. This is the reason why this literature review was made. The review is aimed at going deeper into the knowledge of these drugs and their characteristics for their use in this population to achieve an effective and safe therapy.

Key words: antimicrobials, special population, Paediatrics.

INTRODUCCIÓN

Desde que Pasteur en el siglo pasado hizo la primera observación sobre el origen microbiano de algunas enfermedades y la capacidad potencial de los microorganismos como agentes terapéuticos, hasta la fecha, han ocurrido grandes avances farmacológicos, constituyendo los antimicrobianos una de las estrategias más eficaces para el tratamiento y control de las enfermedades infecciosas.¹

Sin embargo no podemos olvidar que no hay fármacos sin efectos adversos y en la actualidad la "patología inducida por medicamentos" es un problema de salud a nivel mundial.² El uso innecesario de tratamiento antibiótico puede tener un impacto en la frecuencia local de resistencia antibiótica, además de los propios de la administración del medicamento en cuestión. De esta manera, no solo es importante reconocer a los pacientes que necesitan antibióticos, sino también a aquellos que no los necesitan.³

La farmacoterapéutica pediátrica exige una variedad de formas farmacéuticas adecuadas a las diferentes fases de la infancia.⁴ Por otra parte, los niños constituyen una población especial frente a los medicamentos, pues presentan características especiales que difieren del resto de la población y hacen que los fármacos tengan efectos diferentes en ellos, además, los ensayos clínicos son escasos en el niño hasta el punto de considerarlo un "huérfano terapéutico", de ahí la importancia de conocer, tanto las características de ésta población, como la de los medicamentos, para lograr una terapéutica más eficaz en ellos.

Con este trabajo nos proponemos realizar una revisión del uso de antimicrobianos en la población pediátrica.

Los antimicrobianos se clasifican según su estructura química en:⁵

- β - lactámicos.
- Aminoglucósidos.
- Tetraciclinas.
- Cloranfenicol.
- Macrólidos.
- Ketólidos.
- Lincosaminas.
- Glucopéptidos.
- Isoxazolidinonas.
- Estreptograminas.
- Sulfas y quinolonas.

Ø **β - lactámicos**

Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, son bactericidas y este grupo comprende a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos (imipenem, meropenem, ertapenem), monobactamas (aztreonam), inhibidores de β -lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), entre otros.

El uso de la mayoría de ellos es seguro en los niños, pudiendo dar lugar a sensibilización, diarrea, candidiasis y rash cutáneo.⁷

Ø Aminoglucósidos

Son antibióticos bactericidas cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de proteínas a nivel del ribosoma bacteriano; son muy poco liposolubles lo que determina su vía de administración parenteral y tienen un efecto postantibiótico prolongado,⁸ el cual es mayor cuanto más alto sea el pico de concentración plasmática del antimicrobiano.

Para algunos antimicrobianos puede ser conveniente administrar la dosis total diaria cada 24 horas que repartirla en varias dosis al día, así se alcanzará un adecuado pico plasmático, dando tiempo a su vez para el aclaramiento renal del fármaco. Los más novedosos son la tobramicina que se presenta en ampulas, en pomadas y en solución oftálmica. Es menos nefrotóxica si la comparamos con sus otros congéneres y más activa frente a *Pseudomonas*, pero poco eficaz ante *Mycobacterium tuberculosis*. La netilmicina se presenta en ampulas y constituye el último aminoglucósido, similar a la tobramicina, no inactivada por enzimas.

La amikacina es la menos vulnerable a la inactivación enzimática.⁹ Recientemente se ha descrito un tipo especial de resistencia a los aminoglucósidos denominada resistencia adaptativa, la cual es transitoria ya que las bacterias que no han sido destruidas inicialmente entran en un período refractario al antibiótico que dura varias horas (hasta 16 a 24 horas desde la inyección del fármaco) y posteriormente desaparece; esta resistencia adaptativa implica que la dosificación del aminoglucósido en intervalos cortos pueda ser menos eficaz que en intervalos largos y justifica el empleo de pautas de tratamiento de dosis única diaria,¹⁰ todo lo cual tiene múltiples ventajas:

- Mayor magnitud del efecto bactericida.
- Igual eficacia y menor nefrotoxicidad.
- Más cómoda y menor costo.

Entre sus efectos adversos, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad requieren vigilancia cuidadosa. La determinación de las concentraciones plasmáticas previene la toxicidad y asegura la eficacia y debería determinarse en todos los pacientes, especialmente en lactantes.⁷

Ø Tetraciclinas

Son antimicrobianos bacteriostáticos. Su uso está limitado por la cantidad de efectos indeseables que producen. Las más novedosas dentro del grupo son la minociclina y la doxiciclina, exhibiendo un espectro mayor de acción y mayor liposolubilidad con mayor tiempo de vida media en el organismo.¹¹

No se utilizan tetraciclinas en menores de 13 años por las alteraciones en la coloración de los dientes que pueden producir.

Ø Cloranfenicol

Es un antibiótico bacteriostático, pero se comporta como bactericida frente a *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

Sus usos en la actualidad se limitan al tratamiento de la salmonelosis, infecciones por Rickettsias, infecciones del SNC y alternativo en infecciones por anaerobios.¹¹ El cloranfenicol causa el llamado síndrome gris en niños recién nacidos

Ø Macrólidos

El antimicrobiano tipo de los macrólidos¹² es la eritromicina. La roxitromicina, claritromicina, diritromicina, fluritromicina y azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina; la miocamicina es un derivado de la midecamicina. Espiramicina, josamicina y midecamicina son fármacos de origen natural.

Son bacteriostáticos, aunque puede comportarse como bactericida en dependencia de la dosis y agente causal, con un espectro débil, poca actividad frente a anaerobios, la mayoría de bacterias Gram negativas son resistentes, excepto *Moraxella Catarrhalis* y *Neisseria*. Para el *Haemophilus influenzae* sólo es útil la azitromicina, la cual también tiene actividad contra el *Helicobacter pylori*.

El tiempo de vida media de eliminación de los macrólidos es corto, excepto con los más novedosos y así se cita:

- Azitromicina: T½ 40-68 h, tabletas de 500 mg.
- Diritromicina: T½ 20-50 h, tabletas de 500 mg.
- Roxitromicina: T½ 12 h, tabletas de 300 mg.

En la insuficiencia renal crónica no es necesario ajustar dosis, excepto con claritromicina cuando el aclaramiento está por debajo de 30 ml/min y con eritromicina debemos reducir dosis con aclaramiento inferior a 10 ml/min.⁷

Ø Ketólidos

Podemos decir que este grupo farmacológico¹³ presenta en su estructura química un anillo lactónico con 14 átomos y por esta razón, algunas de sus características son similares a la de los macrólidos. En la actualidad la telitromicina es el único componente del grupo, es bacteriostático, presenta buena actividad frente a gran número de patógenos respiratorios, entre ellos los asociados con mayor frecuencia a las infecciones de las vías respiratorias adquiridas en la comunidad: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Los efectos adversos más frecuentes son las manifestaciones en el tracto gastrointestinal, erupciones cutáneas y aumento de las transaminasas.

Telitromicina es un excelente antibiótico con un amplio espectro de acción y baja toxicidad. Su indicación principal en niños sería en la infección respiratoria de vías altas y bajas, aunque la formulación en jarabe no está aún comercializada.¹⁴

Ø Lincosaminas

En el grupo de las linconsaminas se incluyen la lincomicina y la clindamicina, siendo esta última 3 a 4 veces más potente que la primera. El espectro es frente a bacterias Gram positivas y muestran elevada actividad frente a anaerobios. Su uso es en infecciones por anaerobios, infecciones por *Estafilococo aureus* localizadas en piel y en aparato osteoarticular.

La reacción adversa más temida es la colitis pseudomembranosa, además se pueden presentar manifestaciones alérgicas, hematológicas y hepáticas. Hay que evaluar la relación beneficio-riesgo para su uso durante la lactancia. La forma inyectable contiene alcohol bencílico, el cual ha sido relacionado con aparición de acidosis metabólica, compromiso neurológico, respiratorio, renal e hipotensión arterial que puede ser fatal en neonatos.⁷

Ø Glucopéptidos

Son un grupo de antibióticos de espectro reducido que está formado por dos componentes: vancomicina y teicoplanina. La vancomicina resulta bastante nefrotóxica, es conveniente controlar los niveles plasmáticos si estuvieran disponibles. Se debe evitar su uso en neonatos, especialmente en prematuros.

Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, son bactericidas y muestran actividad frente a gérmenes Gram positivos y prácticamente no se ha descrito resistencia a *Estafilococos aureus*, *Estafilococos coagulasa negativa*, incluyendo cepas resistentes a penicilina y meticilina, *Streptococos* tanto hemolíticos como no hemolíticos y enterococos. También son útiles para el *Actinomicetes*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogénica*, *Clostridium*, etc.

La vancomicina está indicada por vía oral en el tratamiento de la enterocolitis estafilicócica, y en la colitis pseudomembranosa. Debemos vigilar su uso por el riesgo de resistencia, la cual se ha convertido en un problema mundial creciente.¹⁵

La teicoplanina tiene un tiempo de vida media de eliminación de 50 -130 horas y se utiliza frente a *Estafilococos* resistentes a Vancomicina.

Ø Isoxazolidinonas

Este grupo incluye en la actualidad un único antimicrobiano, la linezolid. ¹⁶ Tiene acción bacteriostática. Su espectro es frente a Gram positivos, anaerobios y *Micobacterium tuberculosis*. Las principales reacciones adversas incluyen la mielosupresión reversible y manifestaciones en el tracto gastrointestinal. La linezolid está indicada en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos Gram positivos, cuando son resistentes a otros fármacos.

Ha sido autorizado en niños con infecciones graves de piel y tejidos blandos, sepsis y neumonía nosocomial asociado a aminoglicósidos, infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina e infección neonatal. Debe ser un antibiótico de segunda línea en pediatría, indicado sólo en situaciones especiales con información del antibiograma, excepto en aquellos sitios con alta prevalencia de cocos resistentes a vancomicina/teicoplanina o fracaso o toxicidad de glicopéptidos. Podría ser usado en casos de otitis media aguda causada por neumococo altamente resistente.¹⁴

Ø Streptograminas

Los dos componentes de este grupo son la quinupristina (estreptogramina B) y la dalfopristina (estreptogramina A), derivados semisintéticos de la pristinamicina.¹⁷ Se administran conjuntamente en proporción 30:70, aprovechando un efecto sinérgico. La asociación es bactericida, inhibiendo la síntesis proteica y su espectro es para bacterias grampositivas.

Se utilizan en infecciones causadas por estos gérmenes cuando han sido resistentes a otros antibióticos. Su eliminación es biliar y por las heces, estando contraindicado en la insuficiencia hepática. Los efectos indeseables más notorios incluyen eventos digestivos, exantema, prurito, hiperbilirrubinemia, mialgias y artralgias.

Sus indicaciones pediátricas están lejos de ser establecidas, pero por las indicaciones en adultos y su actividad podríamos considerar a quinupristina-dalfopristina un antibiótico con indicaciones muy parecidas a las de los glicopéptidos, especialmente si las cepas resistentes a estos aumentan en próximos años.¹⁴

Ø Quinolonas

Las quinolonas de primera generación o no fluoradas hoy han sido sustituidas por las quinolonas fluoradas.¹⁸ Ellas tienen mejores propiedades farmacocinéticas, espectro más amplio de acción, menor índice de resistencia y menos toxicidades.

Las de segunda generación son: norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacino, amifloxacino.

Las de tercera generación son difluoradas e incluyen: difloxacino, lomefloxacino, esparfloxacino y las trifluoradas: fleroxacin, temafloxacino, tosufloxacino, levofloxacino, grepafloxacino y gatifloxacino.

En la cuarta generación tenemos moxifloxacino y cinafloxacino.

De las quinolonas desarrolladas en los últimos 10 años, destacan únicamente por su utilidad terapéutica el levofloxacino, el moxifloxacino y el gatifloxacino.

Todas son bactericidas. Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos, una girasa de DNA. Las quinolonas modernas inhiben la topoisomerasa IV en los gérmenes Gram positivos, con ellas la selección de mutantes resistentes es menor. Son de un amplísimo espectro incluyendo el anaerobio facultativo *Gardnerella vaginalis* que es sensible al ciprofloxacino.

Las fluoroquinolonas con semivida mayor pueden administrarse 1 o 2 veces/día, ellas son menos tóxicas que las quinolonas de 1ra. generación.¹⁹

El uso en niños y adolescentes está justificado en casos excepcionales debido al posible desarrollo de artropatía que se ha evidenciado en estudios de animales inmaduros. Realmente no se conoce la significación de este efecto y se han empleado cursos cortos de tratamientos en algunas circunstancias. Por ejemplo, el ácido nalidíxico se ha empleado en niños mayores de 3 meses en el tratamiento de infecciones del tracto urinario y la ciprofloxacina está autorizada para usarse en el tratamiento de las infecciones por pseudomonas en niños mayores de 5 años con fibrosis quística.⁷

Ø Sulfamidas

Fueron los primeros quimioterápicos eficaces utilizados en la prevención y el tratamiento de las enfermedades bacterianas y su uso determinó una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas.

El cotrimoxazol dada su fácil difusión al líquido prostático y a sus propiedades bactericidas, actuando como antimetabolito es el medicamento de elección en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario bajo y en las prostatitis. Las sulfonamidas pueden provocar kernicterus en neonatos con ictericia.⁷

CONCLUSIONES

A pesar del desarrollo tecnológico aplicado a la salud, la presencia de gérmenes cada día más resistentes hacen que el manejo de estos pacientes sea extremadamente complejo, por lo que es necesario cumplir con las políticas adecuadas para el uso de antimicrobianos por consenso de expertos y las normas de higiene establecidas como el lavado de manos, ya que lo que lo más importante en tema de sepsis es la prevención y el diagnóstico precoz de la entidad.²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M. García, O. García. Aspectos generales sobre nuevos antimicrobianos en el adulto mayor con insuficiencia renal crónica. GERONINFO. Publicación de gerontología y geriatría. 2007; 2(3). Disponible en http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/aspectos_generales_sobre_nuevos_antimicrobianos.pdf
2. Colectivo de autores. Manual de buenas prácticas de prescripción.. Editorial academia. La Habana 2010.
3. Díaz M, Arango M, Rivera L, Claver D, Medina M, Moreno O. Tratamiento sin antibióticos en recién nacidos febriles con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y presunta meningitis viral. Rev Cubana Pediatr. 2011; 83 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Gonçalves ACS, Caixeta CM, Reis AMM. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. Rev Ciênc Farm Básica Apl, 2009; 30(2): 49-54.
5. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. Guía terapéutica antimicrobiana. 36th edition. 2006.
6. Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. Drugs 2000; 59: 653-680.
7. Colec. de autores. Formulario nacional de medicamentos interactivo. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP. Cuba. 2011

8. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 503-528.
9. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside adaptive resistance. Importance of effective dosage regimens. *Drugs* 2001; 61: 713-721.
10. Maglio D, Nightingale CH, Nicoalu DP. Extended interval aminoglycoside dosing: from concept to clinic. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 341-348.
11. Standiford HC. Tetraciclinas y cloranfenicol. En: Mandell GL, et al. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica 4ta. ed.* Editorial Médica Panamericana, 2002; 413-427.
12. Zhanel GG, Dueck M. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001; 61: 443-498.
13. Herreras A, Fassotte C. Faringoamigdalitis aguda. Papel de la telitromicina. *Emergencias* 2004;16:145-151.
14. del Castillo Martín F. Estado actual de la antibioterapia en las infecciones respiratorias. Nuevos antibióticos. Servicio de Pediatría. *Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil La Paz.* Sitio web en Internet. Disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/ USER /SP Antibioticos 4.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/_SP_Antibioticos_4.pdf) .
15. Moura J, da Motta E, Oliveira C, Troster E, Adolfo F. Enterorococo resistente à vancomicina em UTI pediátrica. *Rev Paul Pediatría* 2006;24(2):185-9.
16. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica.* 17a. ed. Editorial Médica Panamericana 2005; 46: 775-789.
17. Oliphant CM, Pharm D, Gary M, Green Md. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002; 65: 455-464.
18. Gomis M, Barberán J. Seguridad y tolerabilidad de las fluoroquinolonas *Med Clin Monogr* 2001; 2 (supl2): 42-48.
19. Mena V, Díaz Y. Desescalado antimicrobiano: nueva opción para el manejo de la sepsis grave en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2008;7(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol7_4_08/mie11408.htm

Recibido: 1/03/2012

Aprobado: 19/03/2012

Dra. Teresita García Pastrana

Policínico Universitario "27 de Noviembre". La Habana, Cuba. E mail:

teresitagp@infomed.sld.cu