

DR. JULIO MANUEL TORROELLA O. \*

# EL PROBLEMA DE LA TERAPEUTICA ANTI-INFECCIOSA EN EL RECIENTE NACIDO

**E**N PAÍSES COMO EL NUESTRO, con natalidad muy elevada y donde las infecciones constituyen la causa principal de mortalidad infantil, el conocimiento y juicioso empleo de los medicamentos antiinfecciosos, tiene una importancia considerable. El niño recién nacido posee características anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que lo hacen diferir en su respuesta a los medicamentos del niño mayor y del adulto. La ignorancia o el olvido de esas características al usar antimicrobianos puede tener consecuencias graves, incluso mortales, así se explican las muertes causadas por el cloramfenicol y los casos de Kernicterus después de emplear novobiocina, vitamina K, o sulfisoxasole.

## CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS

Contrariamente a lo que en otros tiempos se creyó, los niños nacen con la mayor parte de sus mecanismos inmunológicos completamente desarrollados, pero sin haberlos ejercitado. Durante la vida prenatal el producto está en gran parte exento del contacto con

antígenos. En cambio, desde el nacimiento en adelante, se encuentra expuesto a múltiples infecciones y a confrontación con numerosos antígenos. Esto, constituye un notable estímulo inmunológico, pero al mismo tiempo le enfrenta a numerosos peligros, que pueden costarle la vida.

En ese período inicial de adiestramiento inmunológico, hay un momento de quietud, debido a la transmisión pasiva de anticuerpos provenientes de la madre, pero esa inmunidad pasiva tiene deficiencias específicas, que confieren un sello especial a las infecciones del neonato,<sup>1</sup> en efecto es poco resistente a ciertas infecciones que en él son graves y que en el adulto no suelen causar mayores problemas, por ejemplo las debidas a escherichias coli, virus del herpes simplex y de la enfermedad citomegálica con cuerpos de inclusión, a la toxoplasmosis, etc., explicables por ese estado inmunológico especial, que caracteriza al ser humano durante los treinta primeros días de su vida.

La inmunidad pasiva se inicia entre el tercero y el sexto mes de la vida intrauterina<sup>2</sup> y parece residir principalmente en las moléculas de globulina que atraviesan la placenta y pasan al feto.

\* Profesor de Clínica de Pediatría. Jefe de Servicio de Medicina en el Hospital Infantil de México.

Posteriormente hay también transmisión de inmunidad a través del calostro (en animales rumiantes puede decirse que casi toda la transferencia pasiva de inmunidad, se hace por esta vía); la transmisión de anticuerpos de la madre al niño, se lleva a cabo a través de un proceso altamente selectivo.

En lo referente a inmunidad activa puede decirse que el niño al nacer responde perfectamente a algunos antígenos específicos, imperfectamente a otros y nada a algunos más.

La razón exacta de esto no se conoce, pero hay hechos que permiten sospechar muy fuertemente que se deba a los diferentes tipos de gammaglobulinas.<sup>3</sup>

La fagocitosis en el período neonatal es menor y lo es aún menor en el prematuro.

La cantidad de globulinagamma es en el niño al nacer, igual o mayor que la de su madre, pero baja en el curso del primer mes y así se mantiene hasta los 3 meses, en que inicia un lento ascenso que le lleva a tener las cifras del adulto hacia los 2 años de edad.

Se sabe que 90% de la actividad de los anticuerpos del adulto radican en la fracción gamma, que el niño no es capaz de empezar a formar sino hasta las cuatro semanas de su vida.<sup>3</sup>

De la fracción electroforética gamma 1 depende 10% de la actividad de formar anticuerpos y estas moléculas no son capaces de atravesar la placenta y se piensa que quizá a eso se debe, el que no exista transferencia de la madre al recién nacido, de algunos anticuerpos contra ciertos bacilos negativos.

Los padecimientos con cifras muy bajas o carencia de gammaglobulinas, son casi exclusivas de los varones, se transmiten con carácter recesivo y predisponen al niño a infecciones recurrentes, con frecuencia piógenas, pero suelen iniciarse hasta algunos meses después del nacimiento, cuando la reserva de gamma-globulina transmitida por la madre se ha agotado.<sup>2</sup>

EN LOS NIÑOS MAYORES LAS BASES PARA ESCOGER UN AGENTE ANTIMICROBIANO PUEDEN SER LAS MISMAS QUE PARA EL ADULTO

En el recién nacido no ocurre lo mismo, el niño a esta edad difiere en varios aspectos del niño mayor; sus mecanismos homeostáticos son rotos por múltiples factores adversos, y entre ellos están los agentes farmacológicos antimicrobianos.

Sólo el conocimiento de la fisiología peculiar del

recién nacido puede evitar algunas de esas reacciones inconvenientes.

Los factores del huésped, que influyen en la acción del medicamento, son muy variados: edad, sexo, factores genéticos, presencia de enfermedades, desarrollo de intolerancias, etc.<sup>6</sup>

En lo referente a la edad, el recién nacido es mucho más sensible a la acción farmacológica de los medicamentos que el adulto,<sup>7</sup> debido a peculiaridades en sus funciones de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Con frecuencia, los sistemas enzimáticos que metabolizan los medicamentos, no están completamente desarrollados en esta edad o pueden ser especialmente sensibles a su acción, de tal manera que las respuestas inconvenientes no sólo se deben a defectos en la maduración del huésped, sino a que los medicamentos mismos reaccionan en forma especial al actuar en pacientes recién nacidos.

Por lo anterior se deduce, que los antiguos procedimientos empleados para calcular las dosis de medicamentos en el recién nacido, teniendo como base el peso solamente, no son científicos y sí altamente peligrosos.

*Para evitar problemas al usar antimicrobianos a esta edad, deben recordarse algunos puntos básicos del mecanismo farmacológico en el recién nacido, que pueden resumirse del siguiente modo:*

La absorción: depende de varios factores: vías de administración, superficie de absorción; solubilidad, concentración y estado físico del medicamento.

Con algunas excepciones (inadecuada absorción de las sulfas en el prematuro), no se conoce aún como se realiza exactamente la absorción en el recién nacido.<sup>8</sup> Pero es un hecho, que por vía oral los medicamentos se suelen absorber en forma más lenta y errática que en el adulto (como ocurre con el cloramfenicol), sin embargo, es la vía de elección a esta edad.

Experiencias realizadas en animales<sup>6</sup> han demostrado que la absorción subcutánea en los recién nacidos es considerablemente más rápida que en el animal adulto. Y hay bases para creer que esto ocurre también en el humano.

*Distribución:* el estado fisiológico del huésped influye también en la distribución del medicamento. La inyección de bilirrubina exógena, sólo produjo Kernicterus en los monos recién nacidos que habían padecido asfixia al nacer.

La unión de los medicamentos a las proteínas plasmáticas depende en parte de la naturaleza química, el tamaño molecular y la configuración del medicamento. Esa unión es útil en parte, ya que puede aumentar la vida biológica del medicamento haciendo más duraderas las concentraciones terapéuticas, pero por otro lado, la unión a la proteína puede hacer que la distribución del medicamento sea desigual y esto es más peligroso en el recién nacido, en quien está aumentada la permeabilidad del sistema nervioso para algunos medicamentos.

La importancia de la distribución de los medicamentos en el recién nacido quedó demostrada<sup>9</sup> desde 1956, cuando Ode'l encontró que en el niño prematuro, las sulfas podían desplazar a la bilirrubina de su unión con la albúmina y liberando ese pigmento, producir Kernicterus.

Después se vio que el efecto competitivo del sulfisoxazole, también lo tienen otras sulfas, los salicilatos y el benzoato sódico de cafeína.

La importancia de la unión de la albúmina sugirió su empleo, para evitar la neurotoxicidad de la bilirrubina en niños con hiperbilirrubinemia.

*El metabolismo* tiene también gran importancia, los medicamentos terminan secretándose o convirtiéndose en metabolitos inactivos.

La excreción urinaria es fundamental en los medicamentos que contienen grasas poco solubles; los metabolitos altamente ionizados se almacenan con menos facilidad en el organismo, se unen en forma menos completa a las proteínas plasmáticas y su penetración al interior de la célula está limitada, todo lo cual evita que el medicamento pueda alcanzar los sitios críticos de acción.

El metabolismo de los fármacos ocurre en gran parte en el hígado, y comprende procesos de oxidación, hidrólisis, reducción, seshalogenización y formación de mercaptopurinas, pero el proceso metabólico básico, es bifásico, de oxidación y reducción, con producción de un grupo reactivo que se conjuga con el ácido glucorónico, el ácido mercaptúrico, etc., para formar metabolitos hidrosolubles que se excretan fácilmente. Las enzimas relacionadas con esas reacciones se ven modificadas en su acción, por la edad, la especie, las diferencias genéticas, el estado nutricional del paciente y por la acción misma de los medicamentos, unos de los cuales estimulan y otros inhiben sus actividades.

De una manera general los seres recién nacidos, tienen una capacidad disminuida para metabolizar los medicamentos en comparación con el adulto.<sup>10</sup>

Entre las enzimas que conjugan numerosos medicamentos, está la glucuronil-1-transferasa que los transforma en glucorónidos y esta enzima está notoriamente disminuida en el recién nacido.

De ello resulta que los medicamentos que son metabolizados por la misma, deben usarse en los prematuros y recién nacidos sólo cuando hay indicación precisa y a dosis considerablemente más bajas, so pena de que el medicamento actúe a grandes concentraciones como un activo tóxico.

Las enzimas oxidantes hepáticas, también escasas en el niño durante su primer año de vida, hacen que la acción de algunos medicamentos cuando se administran por vía parenteral, se prolongue y ocasionen efectos anormales.

Se ha visto que la administración previa de medicamentos influye en la actividad enzimática que los metaboliza.

Pero en los recién nacidos aún no se conoce ampliamente y con exactitud ese fenómeno, aunque hay estudios experimentales en animales, que demuestran falta de desarrollo del sistema sintetizador enzimático en esa edad.<sup>6</sup>

La *excreción* de los medicamentos en el recién nacido también es diferente. Los riñones por sus características morfológicas y fisiológicas a esta edad, hacen que el flujo plasmático renal y la filtración glomerular sean bajas (30 a 40% con relación al adulto según pruebas de insulina o aminobipurato), lo cual puede, dificultar la excreción de los medicamentos.

El riñón del prematuro por ejemplo, sólo depura 17% de la Penicilina G que depura un lactante de 5 años.<sup>6</sup>

#### ASOCIACION DE MEDICAMENTOS Y USO PROFILÁCTICO DE LOS MISMOS

El uso de varios medicamentos hace más perjuicio que beneficio.

En el recién nacido se ha visto que el empleo de medicamentos en forma profiláctica es peligroso, ya que cuando se está haciendo este tipo de terapéutica y ocurre una infección, ésta difícilmente cede, aún al darse dosis completas y adecuadas de los medicamentos que se estaban administrando en forma profiláctica.

*Sitio de la infección.* El tratamiento adecuado en las infecciones depende más de la naturaleza del germen, que de la zona corporal afectada. Pero es importante conocer el sitio de la infección, ya que puede dar orientación sobre el germen causal y porque determinados fármacos se concentran mejor en ciertos tejidos.

Es obvio decir que idealmente los cultivos deben tomarse antes de hacer el tratamiento.

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD DE LOS GÉRMESES  
A LOS MEDICAMENTOS

Debe aquilatarse el valor real de las pruebas de susceptibilidad de los medicamentos a los antibióticos. Estas pruebas tienen gran valor en algunas infecciones graves, causadas por ciertos gérmenes, que son relativamente frecuentes en el niño como el proteus, cuyas distintas especies tienen una susceptibilidad muy variable a los distintos medicamentos.

Cuando el paciente no ha respondido al tratamiento inicial, debe buscarse otra medicación aun cuando el resultado del cultivo muestre que el fármaco usado es útil.

Por el contrario, si la respuesta al tratamiento inicial es favorable, debe continuarse con ese medicamento aun cuando la sensibilidad "in-vitro" indique que el medicamento usado es poco eficaz.

Lo ideal consiste en las dosis adecuadas del medicamento durante el tiempo suficiente.

Pero ese principio elemental tan evidente, no siempre puede ponerse en práctica en el recién nacido por diversas causas, por ejemplo: las tetraciclinas y la eritromicina tienden a acumularse en el organismo cuando se usan dosis ligeramente superiores a las ideales.

La polimixina B, usada por vía intramuscular es tóxica, pero su toxicidad disminuye al administrar dosis pequeñas a intervalos más cortos.

En los recién nacidos uno de los peligros de la penicilina puede deberse al exceso de sodio o potasio que pueden darse al niño con dicho medicamento.

El juicio correcto para usar un medicamento debe emanar por lo tanto de una valoración completa, en la que se tengan presentes:

1. El diagnóstico etiológico.
2. La índole del tejido infectado.
3. La farmacología del medicamento:

a) Dosis y vías más adecuadas.

b) En general un medicamento bactericida es preferible.

c) Un antibiótico de espectro reducido, específico, es mejor que otro de espectro amplio.

d) La combinación de antibióticos debe reservarse a:

I. Casos de infecciones mixtas.

II. Cuando sea importante retrasar la aparición de cepas resistentes.

III. En casos de infecciones agudas graves, entre tanto se tiene el resultado de los cultivos, o cuando en esos casos no se encuentra el agente causal.

NOTA: En general en el recién nacido como en otras edades debe evitarse el empleo de combinaciones de medicamentos que vienen en forma de preparados comerciales, ya que con la mayor frecuencia, la dosis es insuficiente y no se potencia su acción al asociarse uno a otros. Ninguna de las combinaciones comerciales ha demostrado ser mejor que sus componentes individuales.

Estas mezclas facilitan reacciones de susceptibilidad del enfermo, aumentan la frecuencia de efectos colaterales indeseables y producen una falsa sensación de seguridad.<sup>2</sup>

a) Los agentes antimicrobianos no dan los resultados apetecidos cuando:

I. Se emplean sin hacer un diagnóstico.

II. Si se utilizan más bien para tratar el resultado de un cultivo, que para tratar al paciente mismo.

III. Cuando se exagera la importancia de las pruebas de susceptibilidad.

IV. Cuando no es posible lograr la concentración adecuada del medicamento en el sitio de la infección, especialmente si la circulación en él, es mala (como ocurre en los abscesos encapsulados).

V. Cuando se retarda la iniciación del tratamiento adecuado.

VI. Cuando se presta atención adecuada al paciente como un todo, y no se controlan debidamente su etiología hemática, el balance

- electrolítico, la existencia de gamma-globulina, etc.
- VII. Cuando el enfermo tiene una infección mixta.
- VIII. Cuando no se valora el peligro del medicamento en relación a la gravedad de la enfermedad.
- IX. Cuando no se hacen la canalización o debridación oportunas.
- X. Cuando se insiste en el mismo tratamiento después de 3 ó 4 días de usado sin resultados, o cuando se haya producido una recaída durante el lapso en que aún se está usando el medicamento.
- XI. Cuando no se considera la posibilidad de que al estar administrando el fármaco, éste puede enmascarar una recaída, o la aparición de un nuevo padecimiento.

*El uso de los antimicrobianos supone serios peligros, que por fortuna suelen ser menos frecuentes en los niños.*

*Hay varios factores que de tenerse en cuenta pueden reducirlos:*

- Omitir su uso en padecimientos benignos.
- Evitar el empleo local.
- No usar aquellos que se depositan.
- Dar preferencia a la vía oral.
- Evitar la administración simultánea de varios antimicrobianos.
- Lo más importante es no usarlos cuando no son indispensables, esto evitaría gran parte de la sensibilidad a los antibióticos.

*Reacciones alérgicas:* En los niños se estima que puede ocurrir una reacción en cada 2.5% de los casos (contra 5% en adultos no alérgicos y 15% en aquellos con diátesis alérgicas).

Cuando la administración del antimicrobiano en los niños, se hace por vía oral, el peligro de alguna reacción, se reduce al 0.2%.

Se considera que con cada año de vida transcurrido, los porcentajes de reacciones aumentan uno por ciento, por el empleo de dosis previas de penicilina.

Es bien sabido pero interesa hacer énfasis sobre el hecho de que no existe aún una prueba útil, segura,

para evitar las reacciones graves, y el mejor dato es quizá la existencia de algún antecedente alérgico.

Cuando el niño ha presentado reacción a algún preparado penicilínico, está expuesto a presentarla con cualquier otro preparado de su tipo.

En caso de sospechar, la inyección del medicamento debe hacerse de preferencia en el brazo y a un nivel suficientemente bajo para permitir en caso necesario la aplicación de un torniquete.

Siempre que se aplique una inyección de antibiótico, deben tenerse a la mano: un torniquete, jeringa estériles, adrenalina, algún antihistamínico de uso parenteral y de ser posible oxígeno.

La adrenalina y el antihistamínico se pueden usar por vía endovenosa.

Las vías respiratorias se mantendrán permeables y se administrará oxígeno.

Posteriormente se inyectarán hidrocortisona o A. C. T. H. por vía endovenosa; o cortisona oral o intramuscular.

Hay medicamentos que en el niño producen *reacciones cutáneas* con mayor frecuencia, por ejemplo: la novobiocina.<sup>2</sup>

Hay peligros que podrían llamarse del médico bien intencionado, pero mal informado y éstos son mayores para el niño recién nacido; el médico general, en ocasiones no está familiarizado con el resultado de los medicamentos en el recién nacido; esto ocurre no tanto por negligencia, cuanto porque estos datos no han recibido suficiente difusión entre el cuerpo médico.

También son responsables de estos efectos nocivos sobre los recién nacidos, los laboratorios comerciales cuando no hacen saber los peligros de sus medicamentos en esta época de la vida.

La principal culpa recae sin embargo sobre los que piensan que la falta de datos significa seguridad.

Por fortuna ya se está reconociendo, que del mismo modo que el niño no es un adulto pequeño, tampoco el recién nacido es solamente un niño de escasa talla, sino que difiere del niño mayor en muchos otros aspectos.

En muchos sentidos el niño difiere del adulto, tanto o más que el adulto humano difiere de los adultos de otras especies.

#### OTRAS DIFICULTADES DEL TRATAMIENTO CON ANTIMICROBIANOS EN LOS RECIÉN NACIDOS

Ya se mencionó la predisposición del recién nacido a padecer infecciones, pero importa recordar que aún

siendo graves, con frecuencia sus manifestaciones claras, ocurren sólo cuando la muerte es inminente.

En la aplicación práctica de lo antes expresado:

Debemos insistir en el hecho de que en los niños recién nacidos resulta anticuado y peligroso calcular las dosis de los antimicrobianos por medio de reglas tradicionales, basadas en la edad (Young), el peso (Clark) y aún en el cálculo de la superficie corporal.

La dosis de los fármacos a esta edad debe estar respaldada por ensayos clínicos, realizados después de una cuidadosa determinación de sus propiedades biofarmacéuticas.

Estas dosis deberán cambiar y ajustarse según lo indique la respuesta del enfermo a través de una estrecha vigilancia, todo el reducido margen de seguridad que existe en estos niños y recordando: que no hay antimicrobianos completamente inocuos, que con frecuencia no es el medicamento más reciente, el mejor o el más indicado y que es preferible usar pocos antimicrobianos bien conocidos, que muchos con los que no se está familiarizado (Cracken y Erchewall).

En forma escueta, daremos a continuación algunas pautas útiles para el manejo de los antimicrobianos más usados.

#### LA BACITRACINA

Es un bactericida para coco gram-negativos, bacilos gram-positivos, clostridias, corne bacterias y espiroquetas. Con excepción de H. Influenza y algunas neisserias es inactiva vs. gram negativos, la resistencia suele desarrollarse lentamente; ocasionalmente hay cepas resistentes entre las que habitualmente son susceptibles. Su principal indicación está en las infecciones por estafilococos productores de penicilinas y para algunos autores es hoy en día el medicamento de elección en esos casos.

Su toxicidad aumenta con la edad, por lo que se recomienda usarla sólo en niños menores de dos años, se manifiesta sobre el riñón y depende de la dosis y el período de empleo.

La máxima concentración sanguínea ocurre de 2 a 4 horas después de ser inyectada por vía intramuscular profunda y su actividad dura 12 horas.<sup>14</sup>

Se recomienda a dosis de 1000 U/K/día a intervalos de 12 horas.

#### CLORAMFENICOL

El informe de varios casos de colapso cardiovascular y muerte (síndrome gris), con dosis que eran adecuadas para niños mayores, hizo que se estudiara extensamente la acción de este medicamento en el recién nacido.

Su administración oral produce absorción más lenta que en el adulto.

Se conjuga como glucorónido en el hígado y se excreta por el riñón.

Es el primer antibiótico de amplio espectro que se usó en el tratamiento de las enfermedades humanas.

Resulta eficaz contra muchos gérmenes, gram positivos y gram negativos ricketzias y algunos pseudo-virus.

Aun cuando es bien sabido que los resultados "in vitro" tienen grandes discrepancias con los clínicos, la eficacia clínica del cloramfenicol contra las enterobacterias y los estafilococos, es considerablemente menor de lo que podría predecirse en base a las pruebas de susceptibilidad.

Se absorbe rápidamente por el aparato digestivo y después de 30 minutos de ingerido se alcanzan ya niveles terapéuticos, ocurriendo la máxima concentración sanguínea a las dos horas de administrado.

Al cabo de 24 horas, se ha excretado por la orina del 75 al 90% en forma de un conjugado glucorónico inactivo.

Se difunde rápidamente en muchos tejidos y a través de diversas barreras del organismo.

Pasa con facilidad al líquido cefalorraquídeo, aún en ausencia de inflamación; también penetra a los espacios pleural y peritoneal, al líquido sinovial y al interior del ojo.

Su efecto *bacteriostático* se realiza por inhibición de la síntesis proteica de los microbios.

Tiene la propiedad inconveniente de suprimir la respuesta anamnéstica de anticuerpos,<sup>1</sup> por medio de un bloqueo de las ligaduras del ácido ribonucleico.

Produce en cierto grado una detención casi uniforme de la maduración de los eritrocitos,<sup>6</sup> fenómeno que está en relación directa con la dosis y el tiempo de administración.

En forma ocasional e impredecible, su uso va seguido de anemia aplásica, con frecuencia semanas después de suspendido el tratamiento. Esta reacción no parece estar relacionada con la dosis ni con el tiempo de administración.

En los recién nacidos, aún a dosis bajas, puede producirse el "Síndrome Gris", las primeras manifestaciones del cual son: dificultad para la alimentación, distensión abdominal, dificultad respiratoria y flacidez seguidas por la presentación de un color gris ceniza y muerte en colapso vascular periférico.

Se ha visto que la causa de ese cuadro estriba en la disminución de conjugación del glucorónido hepático del cloramfenicol, con el resultante acúmulo del antibacteriano en el suero.

Está indicado en:

1. Meningitis por H. Influenza.
2. Cierta tipo de salmonellosis.
3. Algunas infecciones de las vías urinarias y rickettsiasis.
4. Tifoidea e infecciones del interior del ojo.

Por vía oral se usa el ester palmitato, pero sus niveles en los niños son poco erráticos, se recomienda la dosis en niños mayores de 50 a 100 mg/K/día con máxima de 2 gr., dividida en 4 tomas. En los prematuros la dosis es de 25 mg/K/día y 40 en los recién nacidos a término.

El mecanismo de las manifestaciones tóxicas aún no está bien claro, pero en los animales de experimentación se ha visto depresión respiratoria e hipotensión.<sup>8</sup>

Su empleo en recién nacidos queda muy restringido, si se piensa que las infecciones por gram negativos pueden tratarse con más eficacia y seguridad usando Kanamicina.

#### CEFALOTÍN (Keflin)

Es un derivado semisintético del ácido caralosporónico.

Su núcleo químico semeja el de la penicilina, pero no es susceptible a la acción de la penicilinasas.

Su mayor acción se muestra contra bacterias gram-positivas, incluyendo estafilococos penicilinoresistentes, estreptococos beta hemolíticos y neumococos.

En las infecciones por gram-positivos sus resultados son muy variables.

Debe administrarse por vías intramuscular o intravenosa (peligro de flebitis), a la dosis de 40 a 80 mg/K/día en 4 a 6 tomas.

#### NO SE CONOCEN LAS DOSIS ADECUADAS NI LA TOXICIDAD EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES

Son bactericidas, a través de su acción lítica sobre las bacterias, al actuar sobre su membrana celular.

Sólo son activas desde un punto de vista práctico, sobre los gram-negativos.

Constituye el antibiótico más eficaz que existe contra la *pseudomona aeruginosa*, cosa que no siempre se confirma en las pruebas de susceptibilidad "in-vitro" (eso se debe a que se difunde muy lentamente y la zona de inhibición que se produce alrededor de cada disco, puede ser muy estrecha, aun cuando el germen sea altamente susceptible).

#### LAS POLIMIXINAS

Son una familia de compuestos polipeptidos con igual espectro antibacteriano pero con alguna diferencia en su toxicidad.

El colistimetate (Colistin), es un antibiótico polipéptido recientemente introducido y probablemente idéntico a la Polimixina B, su espectro antibacteriano y su toxicidad son paralelos a los de la polimixina, (excepto que su nefrotoxicidad es menos severa). Las polimixinas por vía oral en el adulto se absorben muy escasamente, en cambio en los lactantes, usando la misma vía de administración, se encuentran niveles apreciables en el suero.

Se excretan por filtración glomerular y tienen toxicidad renal (retención de nitrógeno, proteinuria y oliguria) proporcionales a las dosis empleadas.

La experiencia en lactantes es limitada, pero se estima que 1.5 mg/K/día por vía intramuscular, dividida en 2 dosis, y por un período de 7 días es la ideal (otros dan hasta 3.5 ó 4 mg/K/día).

Puede decirse en general que *las polimixinas deben quedar reservadas a las infecciones graves causadas por Pseudomonas (sepsis y meningitis) y que deben usarse con gran cautela cuando hay lesión renal pre-existente.*

Las polimixinas no pasan con facilidad a la sangre, a los espacios o líquidos del organismo.

Cuando hay meningitis se puede dar 1 mg. diario por vía intratecal por 3 días además de la dosis intramuscular. Las preparaciones de colistimetate suelen contener un anestésico local y por ello, no deben administrarse por vía intravenosa o intratecal.

También se emplea polimixina B en diarreas por E. Coli, resistentes a neomicina.

Entonces se usa la vía oral a razón de 10 a 220 mg/K/día dividida en 6 dosis; o colistimetate a razón de 15 mg/K/día en 6 dosis.

#### ERITROMICINA

Tienen un espectro antimicrobiano similar al de la penicilina (pero también inhibe neisserias, hemofilus y B. diftérico), aunque ésta última suele ser más eficaz. Su acción contra los estafilococos penicilino resistentes es inferior al de la bacitracina o al de la penicilina sintética.

En los prematuros una dosis de 25 a 40 mg/K/día es adecuada por vía oral tanto para el lauril-sulfato, como para el estolato y no se suelen ver fenómenos tóxicos en períodos de tratamiento de 4 a 7 días.

*En casos raros hay ictericia por fenómenos de colangitis y reacciones de hipersensibilidad.*

En los recién nacidos basta darla dos veces al día.

De usar la vía parenteral se recomienda 10 mg/K/día.

#### DANAMICINA Y NEOMICINA

Una característica de su espectro antibacteriano es una especificidad contra los estafilococos y los bacilos gram-positivos que son muy susceptibles. También actúan sobre la mayor parte de las cepas de E. Coli y H. Influenzae, acrobacter y salmonellas y contra algunas cepas de proteus y pseudomonas.

En cambio los estreptococos, neumococos y clostridias son relativamente resistentes.

*Actúan: atacando la membrana celular de las bacterias e interfiriendo con la síntesis de las proteínas; su toxicidad, se manifiesta sobre la porción auditiva del 8o. par y sobre el riñón, pero en los lactantes esta última complicación es más rara.*

Cuando se las administra por vía parenteral, se eliminan casi exclusivamente por filtración glomerular.

Se parecen en su actividad antibacteriana (estafilococos y gram-negativos), con bactericidas sobre gran cantidad de gram-positivos, gram-negativos y bacilos A alcohol resistentes.

*Las lesiones auditivas suelen verse por prolongación del tratamiento y se produce pérdida a la audición de*

los tonos altos. Entre otros efectos colaterales puede haber dolor en el sitio de la inyección y eosinofilia (20%) sin otras manifestaciones de alergia.

En los niños pequeños en los que se sospechan septicemias y meningitis, se emplea Kanamicina asociada a penicilina hasta tener el cultivo. Si éste confirma la existencia de bacterias gram-negativas (que no sean pseudomonas), se continúa con el tratamiento.

También se usa en las infecciones de vías urinarias por gérmenes resistentes a medicamentos menos nefrotóxicos, pero en estos casos se tendrá más cautela aún.

Por vía parenteral la dosis es de 15 mg/K/día repartidas en dos inyecciones. (Por vía oral casi no se absorbe). Se difunde en los tejidos bien vascularizados. La vida media del medicamento en el cuerpo del niño es de tres veces mayor que en el adulto. En pacientes con lesión renal, la dosis será menor y más espaciada.

La Kanamicina a esas dosis no ha producido efectos indeseables, usándola por lapsos no mayores de 12 días<sup>2</sup>. La Neomicina por vía oral se usa a razón de 50 a 100 mg. por kilo de peso y por día, por no más de tres semanas, en el tratamiento de cepas E. Coli susceptibles. (Por desgracia cada vez hay más reportes de cepas de E. Coli resistentes).

*En los recién nacidos puede haber cierto grado de absorción por lo que no conviene prolongar su uso arriba de 5 a 6 días.*

#### NOVOBIOCINA

Se la ha usado en infecciones estafilocócicas y en infecciones por algunas cepas de proteus vulgaris.

La resistencia a este antibiótico ocurre con facilidad.

Se ha visto que inhibe la formación de glucorónido con bilirrubina (no competitiva), y aumenta la incidencia de ictericia en los niños tratados y se han presentado casos de Kernicterus con cierta frecuencia.

*No debe usarse en menores de 3 meses de edad.*

#### NITROFURANTOINA (FURADANTINA)

Medicamento del grupo de los nitrofuranos.

Se absorbe bien por vía oral, pero se excreta muy rápidamente por el riñón de modo que da concentraciones séricas muy bajas. Por ello su mejor indicación son las infecciones de vías urinarias, sin ataque sistémico, en los niños mayores o en los adultos.

Es eficaz sobre muchos gram-negativos, proteus, pseudomonas y estafilococos.

PENICILINAS

A pesar de lo mucho que se usa este medicamento, hay muy pocos estudios sobre la farmacología clínica de las Penicilina G en recién nacidos y prematuros.

Barnett<sup>2</sup> encontró que en los prematuros, la depuración renal en el 20% de la de los lactantes y niños mayores. Una sola inyección de 30,000 U. de Penicilina G (sal potásica) en los prematuros, produce niveles de 80 a 140 unidades por mililitro y aún puede encontrarse en circulación a las 24 hrs.<sup>14</sup>. Por lo anterior, las penicilinas de larga acción no son necesarias y además están contraindicadas en el neonato porque tienen tendencia a producir abscesos estériles.

La administración oral, por inactivación debida a la acidez gástrica y a los microorganismos productores de penicilinas, reduce a 20% la dosis administrada.

La dosis por vía oral en el recién nacido es de 40,000 U./K/día de penicilina G<sup>21</sup>.

En un estudio experimental que buscaba confirmar el efecto potencializador de la penicilina, usada masivamente para evitar la proliferación de tejidos tumorales, pudo apreciarse su toxicidad.

Un enfermo adulto que recibió 48 millones de unidades por vía intravenosa en 12 horas, falleció, también murió un paciente que recibió 36 millones de unidades en 8 horas.

El tercer enfermo al que se inyectaron 36 millones de U. en 8 horas, no falleció pero tuvo un cuadro convulsivo.

Los hechos anteriores sugieren que existe una dosis letal cuando se inyecta la penicilina por vía intravenosa, dosis que quizá sea la de las 2 millones de unidades por kilogramo de peso<sup>4</sup>.

A. Michael encontró que la dosis letal de penicilina para las ratas recién nacidas es de 7 veces menos que la dosis letal para la rata adulta.

Transpolando los datos puede pensarse que la dosis letal de penicilina en el recién nacido muy probablemente sea menos que la del adulto y quién sabe hasta qué punto la muerte de algunos recién nacidos que han sido tratados con dosis elevadísimas de penicilina haya sido debida al medicamento.

En 1959 se descubrió el núcleo básico de la penicilina: ácido ó-aminopenicilánico y desde entonces se han descubierto nuevos productos que difieren de la penicilina G en la estructura de su cadena lateral, potencia, estabilidad, resistencia a la penicilinasas y espectro antibacteriano.

Pero existe poca información sobre el uso clínico de dichos compuestos (Meticilina, oxacilina, ampicilina, y cloxaxilina), en el recién nacido.

La vida media de las meticilinas en prematuros fue de 2.3 hrs. en niños menores de 14 días y 1.3 horas en niños de 12 a 33 días.

De la oxacilina la vida media fue 1.8 hrs. entre los niños de 8 a 14 días de edad y 1.3 hrs. entre los de 20 a 21 días.

LA AMPICILINA

Su vida media es mayor: 4 horas en los niños de 2 a 7 días de edad, y aún a las 12 horas de administrada se encuentran cantidades de significación en el suero, después de haber administrado por vía intramuscular 10 mg. por K de peso.

Después de la primera semana de vida, la vida del medicamento se reduce rápidamente independientemente del peso del niño al nacimiento o de la edad prenatal.

Parece ser que la dosis intramuscular de estas penicilinas en el neonato debe ser 20 mg. por kilo de peso pero se esperan nuevos estudios para precisarlas mejor.

En los niños menores de una semana, debe administrarse cada 12 horas.

ESTREPTOMICINA

Tiene la desventaja de que actúa rápidamente y alcanza su máxima concentración en el suero a las 3 horas de inyectada.

Se excreta por el riñón, más lentamente que en el adulto.

Su farmacología en el período neonatal no ha sido aún bien estudiado.

En el R. N. se le suele usar a dosis de 20 mg./K/día dividida en 2 dosis.

Se ha visto que dosis excesivas en el lactante pueden dar colapso cardiovascular semejante al provocado por cloramfenicol.

TETRACICLINA

Todas poseen la misma estructura básica y una acción antibacteriana similar.

En los prematuros inhibe el crecimiento, porque reduce el crecimiento medular aún a las dosis recomendadas anteriormente.<sup>9</sup> Parece ser que ese efecto nocivo desaparece al suspender el medicamento. También

se ha visto que aumenta la frecuencia de la caries dental<sup>s</sup> y da en ocasiones signos que semejan hipertensión intracraneana. Durante el período de odontogénesis su empleo determina hipoplasia y tinción del esmalte dentario que se torna amarillento y fluorescente en la luz ultravioleta. Este inconveniente parece íntimamente relacionado con la dosis y es permanente. Además alteran la flora microbiana normal, eliminan a los gérmenes de la mucosa bucal y permiten el desarrollo de gérmenes resistentes. Debido a su toxicidad y a la existencia de otros medicamentos evidentemente superiores, *no es de recomendarse* su empleo en niños menores de 3 meses de edad.

Su combinación con novobiocina o triscetiloleandomicina, sólo tiene "ventajas" comerciales y en nada beneficia al enfermo la combinación de 2 agentes potencialmente tóxicos.

#### LINCOMICINA (LINCOCIN)

Es un antibiótico relativamente nuevo, derivado del treptomices *Lyncolensis*.

Su espectro antimicrobiano se parece estrechamente al de eritromicina y oleandomicina.

Aunque la propaganda se refiere a su utilidad en infecciones por estafilococo penicilinasas resistentes, cerca del 15% de estos gérmenes son resistentes a la lincomicina.

No se tiene aún suficiente experiencia sobre su toxicidad en prematuros y recién nacidos.

Se absorbe bien por el aparato digestivo y entre 2 y 4 horas se obtienen niveles terapéuticos.

Se tolera bien por vía intramuscular. Pasa a las cavidades pleural y peritoneal, así como a los huesos; en cambio, pasa escasamente al sistema nervioso central.

Se usa dosis de 30 a 60 mg/K/día en 4 dosis.

Por vía parenteral 20 mg/K/día en 2 dosis.

Hasta el presente puede decirse que la penicilina sigue siendo mejor en infecciones por gram-positivos.

En infecciones graves en que no puede usarse penicilina es mejor usar cefalotín.

En infecciones moderadas, de no usar penicilina, emplear eritromicina.

#### ACIDO NALIDIXICO (Wintomilon)

Es activo contra: la mayor parte de las cepas de *E. Coli*, *aerobacter* y *proteus*, pero no contra las *pseudomonas*. La mayoría de las cepas de enterococos son resistentes.

Es frecuente que se produzca la rápida aparición de cepas resistentes.

Este medicamento sólo se administra por vía oral y los niveles séricos son demasiado bajos para resultar eficaces en infecciones sistémicas.

No hay suficiente información sobre su toxicidad en los lactantes y por lo tanto se debe ser muy cauto para administrarlo en niños.

Este medicamento por lo tanto es de aquellos cuyo principal atractivo es la novedad, más que su eficacia o seguridad.

#### SULFONAMIDAS

En el recién nacido su administración aumenta la frecuencia del Kernicterus.

Su uso terapéutico en esta edad prácticamente no tiene indicación.

Silverman y su grupo<sup>1</sup> notaron que en niños R.N. que tomaban sulfizoazole, se producía Kernicterus, a pesar de que sus cifras de bilirrubina estaban por debajo de las aceptadas como peligrosas (abajo de 20 mg.%).

El fenómeno se ha explicado por la forma en que la sulfa indicada desplaza a la bilirrubina que está unida a la molécula de albúmina, y le permite llegar al cerebro e impregnar los núcleos grises de la base.

"In-vitro" Odell<sup>2</sup> ha provocado el mismo desplazamiento de las bilirrubinas por medio de los salicilatos, hematinas, cafeína, benzoato de sodio o bien por un aumento en la concentración de hidrogeniones.

El efecto de las sulfas administradas a la madre durante el embarazo, es mucho menos claro pero parece que son más peligrosas cuando la madre tiene problema renal y los niveles que alcanza en su sangre son mayores.

Debe tenerse cuidado al usar sulfas de larga acción al final del embarazo.

REFERENCIAS

1. Attencier William A., Smith Richard T.: "Immunologic aspects of resistance in Early life", The Pediatrics Clinics of North America, Vol. 12, No. 3, Aug. 1965.
2. Eagan M. Benjamin.: "Current Pediatric Therapy," Edit. Saunders 1966, Pág. 630.
3. Shinefield Henry R., Ribble John C., Boris Marvin., Erchenwald Heinz F.: "Interferencia bacteriana: su efecto en una infección intra-hospitalaria por estafilococo albeus." Am J. Dis. Child. 105: 646-654, June 1963.
4. Sutherland James H.: "Hazards of antimicrobial therapy in Newborn infants." Postgraduate Medicine Vol. F. 17 Aug. 1962.
5. William L. Hyhan: "Toxicity of drugs in the neonatal period" The Journal of Pediatrics Vol. 59 Núm. 1, Pág. 1-17, Jul. 1961.
6. Summer J. Taffe, M. D., Nathan Bach.: "Neonatal Pharmacology." The pediatric Clinics of North America Vol. 15 Núm. 2 May. 1966.
7. Medooy, M.: "Therapeutic Hazards for the nursery Infant," Post Grad. Med. 34: 557, 1963.
8. Fifhter, E. G., and Curtis, L. A.: "Sulfonamide administration in newborn and premature infants," Pediatrics 18: 50, 1956.
9. Odell, G. S.: "Studies in Kernicterus. The protein Bruding of bilirubin." J. Clin. Invest. 38: 823, 1959.
10. Burne, L. and Hodgnam, J. E.: "Studies of Prematuros given Erythromicin Estolate", Am. J. Dis. Child. 106:280, 1963.
11. Yaffe, S. J.: "Strain Variation in drug respouse, in perinatal Pharmacology". Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1962.