

EDITORIAL

Dr. Antonio Luévanos Velázquez

Subdirector de Enseñanza e
Investigación Hospital Civil de
Guadalajara "Fray Antonio
Alcalde"

Antibioticoterapia en el recién nacido

Debido a la susceptibilidad de los neonatos, y en especial de los prematuros de muy bajo peso, a adquirir infecciones bacterianas de manera vertical o nosocomial, los pediatras que tratan estos pacientes prescriben frecuentemente antibióticos cuando sospechan de sepsis.

La farmacología de los antibióticos resulta ser única en el recién nacido y no puede ser extrapolada de datos provenientes de adultos o niños mayores. Por esa razón, la seguridad y eficacia de los antimicrobianos en el periodo neonatal deberá establecerse en los neonatos de término como en los prematuros.

En el neonato, los procesos fisiológicos son rápidamente cambiantes, afectando las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos. Estos cambios pueden resultar en concentraciones subterapéuticas de la droga y por ello retardar la erradicación bacteriana, o en concentraciones a nivel tóxico que pueden causar morbilidad y prolongar el tiempo de hospitalización del paciente.

Los desastres terapéuticos como el kernicterus por el uso de sulfonamidas, el síndrome del niño gris por cloramfenicol, manchado de dientes por las tetraciclinas y la ototoxicidad de algunos aminoglucósidos subrayan la importancia de conocer la farmacología pediátrica como algo esencial. Por eso, los estudios clínicos que evalúan antibióticos deberían incluir recién nacidos, principalmente prematuros de bajo peso, quienes reciben muchos cursos de terapia antimicrobiana durante sus estancias en el cuerno.

Por otro lado, en la época actual, se debe subrayar el incremento "alarmante" en la resistencia diseminada de bacterias a múltiples antimicrobianos, creando la necesidad de desarrollar políticas rigurosas de restricción de antibióticos para preservar la utilidad de algunos fármacos selectos.

La absorción, distribución, metabolismo y excreción están cambiando constantemente durante el periodo neonatal. La inmadurez fisiológica de los

procesos enzimáticos, el gran volumen de líquido extracelular, las afinidades para unirse a las proteínas de sustancias que compiten con los antibióticos, las fluctuaciones en la depuración renal, y ciertas situaciones que provocan trastornos en el volumen sanguíneo (e.g.: exanguineotransfusiones, persistencia del conducto arterioso, oxigenación con membrana extracorpórea) son algunos entre muchos factores que afectan el comportamiento farmacocinético de los antimicrobianos en recién nacidos. Incluso la absorción oral, por ejemplo, puede verse afectada por un cuadro único en el neonato, como es el pH gástrico alcalino durante las primeras horas de vida, un vaciamiento gástrico lento, un índice de superficie corporal total-gastrointestinal alto, la permeabilidad de la mucosa intestinal está incrementada, la peristalsis suele ser irregular, con un tiempo de tránsito intestinal también aumentado, y la actividad desconjugada de la enzima intestinal B-glucoronidasa, por lo que el efecto neto de estos factores sobre la absorción oral de antibióticos específicos es difícil de predecir.

Cuando se decide incluso utilizar la vía intramuscular se deberá tomar en cuenta que existen diferencias significativas en los valores pico, vida media y depuración plasmática con algunos antibióticos. Debido a que el flujo sanguíneo regional es determinante de la extensión y rango de absorción después de su aplicación intramuscular, los neonatos hipóxicos o hipotensos con pobre perfusión periférica en músculo pueden tener una reducción importante en la absorción de ciertas drogas.

Como se ha mencionado, otros factores propios del neonato, como la inmadurez de los sistemas enzimáticos, puede resultar de la deficiencia o ausencia de enzimas específicas que son necesarias para la biotransformación de la droga. En contraste, el fenobarbital estimula la actividad del sistema enzimático hepático, resultando en una depuración incrementada de cloramfenicol y concentraciones séricas disminuidas.

Los neonatos carecen de enzimas para de-estearificar ésteres de antibióticos, notablemente la lipasa

pancreática, la cual es necesaria para convertir el palmitato de cloramfenicol oral a agente activo. Otro ejemplo es la hemólisis producida por las sulfonamidas o nitrofurantoína cuando se administra a neonatos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

El volumen líquido extracelular de los recién nacidos es considerablemente mayor que el de niños y adultos. Varias drogas se distribuyen principalmente en el espacio extracelular, lo cual puede afectar los perfiles de farmacocinética de dichos medicamentos. Por ejemplo, las concentraciones séricas pico de aminoglucósidos en el prematuro son más bajas que en niños de término después de dosis similares y les lleva mucho más tiempo a estas drogas ser excretadas debido al volumen extracelular expandido. Este fenómeno pudiera explicar, en parte, la vida media más larga de aminoglucósidos en neonatos que en niños mayores.

Las drogas unidas a proteínas tienen una actividad antibacteriana insignificante y permanecen en el espacio intravascular con limitada distribución hacia los tejidos. La unión de algunos antibióticos como cloramfenicol, nafcilina y ceftriaxona a las proteínas plasmáticas es menor en neonatos comparada con adultos.

A pesar de las diferentes capacidades de los antibióticos individuales, no hay datos clínicos adecuados en neonatos que confirmen que las drogas con baja afinidad de unión a las proteínas sean más eficaces que aquellas con alta afinidad a las proteínas.

Existen diferencias cuantitativas y cualitativas entre las proteínas séricas de los neonatos y las de niños mayores: estas diferencias afectan el grado en el cual los antimicrobianos se unen a las proteínas y por eso su cinética. La significancia clínica de la unión de los antibióticos a las proteínas es poco clara. Muchas variables afectan reversiblemente este proceso. Por ejemplo, las concentraciones de albúmina y antibiótico, afinidad de la droga por los sitios de unión de las proteínas, presencia de sustancias que compiten por estos sitios de unión (furose-mida, bilirrubina) y el pH plasmático.

Algunos agentes antibacterianos son capaces de desplazar la bilirrubina de los sitios de unión de la albúmina. En teoría, los neonatos ictericos que reciben estos antibióticos están en alto riesgo de desarrollar kernicterus. Aunque esta complicación ha sido documentada solo para sulfonamidas, la mayoría de los antibióticos tienen mucho menor afinidad de unión por la albúmina que la bilirrubina, lo cual explica por qué son incapaces de remover la bilirrubina una vez que ésta ha sido unida a la proteína. Los antibióticos que han demostrado desplazar significativamente a la bilirrubina de los sitios de unión con la albúmina son: sulfonamidas, moxalactam, cefoperazona, y ceftriaxona. La ampicilina tiene un efecto de desplazar la bilirrubina, que puede ser minimizado mediante infusión lenta de la droga en neonatos ictericos.

La función renal en los recién nacidos es diferente que la de niños mayores. El índice de filtración glomerular es 30-60% de los niveles del adulto. Durante las dos primeras semanas de vida hay un incremento notable en la función renal. Estos cambios y el rango en el cual ocurren tienen un profundo efecto sobre la farmacocinética de los antibióticos. Como resultado las concentraciones séricas y la vida media alargada de muchas drogas se ven en

los primeros días de vida, en especial en neonatos prematuros. A las dos semanas de edad la vida media de los antibióticos betalactámicos es aproximadamente dos veces mayor que en adultos. La eliminación de la droga puede verse reducida en el neonato enfermo por condiciones que disminuyan el flujo sanguíneo renal (ej.: SDR, hipotensión, deshidratación, etc.).

Con todo lo expuesto, es claro el papel preponderante que adquiere el médico tratante, ya sea pediatra, neonatólogo o infectólogo pediatra, y de que siempre tenga en cuenta las consideraciones aquí vertidas para ofrecer una adecuada elección terapéutica antiinfecciosa para el paciente, en especial en esta etapa tan importante del mismo. A pesar de los grandes esfuerzos que se han realizado en conjunto con las autoridades gubernamentales, el reciente informe de salud correspondiente a 2004, editado por la SSa, informa respecto de la mortalidad infantil que más del 70% de las muertes infantiles están asociadas a afecciones perinatales o malformaciones congénitas. Más específicamente, las primeras tres causas de muerte en menores de un año son la dificultad respiratoria del recién nacido, la sepsis bacteriana neonatal y las malformaciones congénitas de corazón.