



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA**

**“REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR  
ANTIBACTERIANOS Y ANTIVIRALES DE USO  
PEDIATRICO, PRESCRITOS EN EL TRATAMIENTO  
DE INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS  
EN NIÑOS”**

293592

**TRABAJO DE SEMINARIO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
ERIKA ROSALIA BUTANDA TECOCOATZI**

**ASESOR: M. en F.C. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES

Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:  
"Reacciones adversas producidas por antibacterianos y antivirales  
de uso pediátrico, prescritos en el tratamiento de infecciones de  
vías respiratorias en niños".

que presenta la pasante: Frika Rosalía Butanda Tecocoatzi,  
con número de cuenta: 8958874-7 para obtener el Título de:  
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 12 de febrero de 2001.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>II</u>	<u>M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>I</u>	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>III</u>	<u>M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	<u>[Firma]</u>

## AGRADECIMIENTOS

### **Gracias Señor.....**

Por haberme dado la vida.  
Por permitirme realizarme como profesionista.  
Por haberme regalado ese pedacito de cielo.  
Por gozar del calor de una familia.  
Por haberme dado la fortaleza para concluir mi tesis.  
Por darme el sustento diario.  
Porque no te has equivocado  
en el camino que has trazado para mi.

Si me necesitas estoy aquí contigo no puedes verme sin embargo, soy la luz que te permite ver, sentimientos y fé en los momentos en que más solo crees encontrarte, soy seguridad, soy paz, soy el amor en que puedes confiar, soy uno contigo, te entrego dos únicas armas para tratar de lograr lo que quieres: voluntad y fé; de lograrlo llegarás al final.

### **Gracias Virgencita Guadalupana.....**

Porque todo lo que te he pedido  
me los has concedido.  
Porque cuando he necesitado consuelo  
conmigo has estado.  
Por darme fé y esperanza.  
Gracias por no apartar tus ojos de mi.

## Gracias Mamá.....

Porque me amaste antes de nacer  
y, a través de tus ojos,  
me anticipaste el mundo,  
haciendome sentir la vida  
con todo su dolor,  
con toda su alegría,  
con todo su amor.

Ahora que la atravieso sola,  
te doy las gracias cuando sufro,  
cuando río o cuando amo,  
porque detrás de cada lagrima,  
de cada sonrisa o de cada reto,  
te encuentro.

Gracias por tu apoyo incondicional,  
gracias por darme fortaleza  
y hacerme sentir triunfadora  
**Te amo.**

## DEDICATORIAS

### A MI MAMITA

**Elia Tecocoatzi Barranco.**

Por todos tus esfuerzos para sacarme adelante, por todos tus desvelos y cansancio, por haberme enseñado a luchar diariamente y a ser honrada, por todo el apoyo que me has brindado..... gracias por todo tu amor y por haberme guiado por el buen camino.

### A MI PUERCUCHO PRECIOSO

**Samantha Sofía Contreras Butanda.**

Porque eres la persona más importante en mi vida, porque eres mi fuerza, mis deseos de luchar diariamente, porque has sido mi inspiración, porque deseo con todas mis fuerzas la superación de las dos..... gracias por existir pequeñita. **Te amo.**

### A MIS HERMANOS

**Abigail Mónica Butanda Tecocoatzi.**

**Omar Armando Butanda Tecocoatzi.**

Porque aunque hemos vivido momentos muy difíciles no nos hemos dejado vencer por lo adverso y siempre hemos luchado por conseguir lo que anhelamos, tal vez nunca se los he dicho pero los quiero muchísimo.

### A MIS SOBRINOS

**Ivan Butanda Casillas.**

**Erik Butanda Casillas.**

Pequeños chamaquitos latosos les dedico con todo mi amor este trabajo, esperando que sea un estímulo para su formación profesional y ojala que algún día me incluyan en las dedicatorias de su tesis pero de doctorado.....recuerden que todo lo que hagan lo deben de hacer con dedicación y muchas ganas, los quiero mucho.

### A MI ASESORA

**M. en F. C. Beatriz de Jesús Maya Monroy.**

Por guiarme para hacer realidad mi sueño, porque eres una persona muy dedicada, porque a pesar de que tengo mucho tiempo de conocerte, no había tenido la oportunidad de tratarte, ahora he podido comprobar que además de ser mi maestra, puedes ser mi amiga.

**A MI UNIVERSIDAD  
FESC-UNAM**

Por haberme transmitido todos los conocimientos para mi formación profesional.

**A MIS GRANDES AMIGOS.**

**Crescencio Villaseñor  
Carlos (pollo) y Bety Calderón  
Luis y Rocío Licea  
David Cotija  
Luis Alberto Mollinedo  
Alfredo Ojeda**

**Muy especialmente a Tere Tavera**

Porque hemos pasado momentos inolvidables, gracias por compartir conmigo la perfección y hermosura de la naturaleza y la belleza de la amistad.....siempre serán mis mejores amigos.

**A MIS AMIGOCHAS**

**Jeannett Alejandra Izquierdo  
Norma Angelica Díaz**

Porque nunca pense que en tan poco tiempo se pudiera llegar a estimar tanto a alguien, porque las tres juntas le hemos echado muchas ganas para alcanzar nuestro gran anhelo de titularnos, quiero decirles que pueden confiar siempre en mí..... las quiero mucho niñas.

**A MIS COMPAÑEROS DE TRABAJO**

**Sandra Sierra  
Olga Soto  
Richie Sandoval  
Samuel Sierra**

Por su ayuda incondicional para llegar al término de este gran proyecto.

**“ En medio del invierno finalmente aprendí que hay en mí un  
verano invencible ”**

## INDICE

	Pag.
<b>1. Objetivos.</b>	1
<b>2. Introducción.</b>	2
<b>3. Antecedentes.</b>	5
<b>4. Generalidades.</b>	7
4.1. Reacciones adversas de los medicamentos.	7
4.1.1. Definición.	7
4.1.2. Clasificación de las reacciones adversas de los medicamentos.	8
4.1.3. Reacciones de tipo A.	9
4.1.3.1. El efecto farmacológico del medicamento.	9
4.1.3.2. Relacionadas con la dosis.	9
4.1.3.3. Dependientes de un efecto tóxico.	10
4.1.4. Reacciones de tipo B.	11
4.1.4.1. Idiosincrasia del enfermo.	11
4.1.4.2. Por mecanismo inmunológico.	11
4.1.5. Variables correspondientes a los pacientes.	12
4.1.6. Clasificación de las reacciones adversas de los medicamentos propuesta por la Organización Mundial de la Salud.	14
4.2. Fármacos antimicrobianos (antibacterianos).	15



	pag.
4.2.1. Definición.	15
4.2.2. Fundamentos de la acción de los fármacos antimicrobianos .	15
4.2.3. Clasificación y mecanismo de acción.	15
4.2.3.1. Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de la pared celular.	16
4.2.3.2. Acción antimicrobiana por inhibición de las funciones de la membrana celular.	18
4.2.3.3. Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de proteínas.	18
4.2.3.3.1. Aminoglucósidos.	18
4.2.3.3.2. Tetraciclinas.	19
4.2.3.3.3. Cloranfenicol.	19
4.2.3.3.4. Macrólidos (eritromicina).	19
4.2.3.3.5. Lincomicinas (clindamicina).	19
4.2.3.4. Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.	19
4.3. Fármacos antivirales.	21
4.3.1. Mecanismo de acción.	23
<b>5. Desarrollo del tema.</b>	<b>25</b>
5.1. Disposición del Medicamento en Lactantes y Niños.	25
5.1.1. Absorción de medicamentos.	26
5.1.1.1. Gastrointestinal.	26

	pag.
5.1.1.2. Intramuscular.	29
5.1.1.3. Intravenosa.	30
5.1.1.4. Rectal.	31
5.1.1.5. Percutánea.	31
5.1.1.6. Subcutánea.	32
5.1.1.7. Inhalación.	32
5.1.2. Distribución de medicamentos.	33
5.1.3. Metabolismo de medicamentos.	36
5.1.4. Excreción de medicamentos.	37
5.1.4.1. Eliminación renal.	38
5.1.4.2. Eliminación hepática.	38
5.2. Terapia Farmacológica.	38
5.2.1. Terapia farmacológica de las infecciones de vías respiratorias en niños producidas por bacterias.	38
5.2.2. Terapia farmacológica de las infecciones de vías respiratorias en niños producidas por virus.	50
5.2.2.1. Amantadina.	52
5.2.2.2. Ribavirina.	54
5.2.2.3. Rimantadina.	54
5.2.3. Alternativas para el tratamiento y/o profilaxis de las virosis.	55
5.2.3.1. Producción de anticuerpos humorales.	55

	pag.
5.2.3.2. Inmunidad mediada por células.	56
5.2.3.3. Mecanismos no inmunológicos.	56
5.2.3.3.1. Interferón.	56
5.2.3.3.2. Fagocitosis.	58
5.2.3.3.3. Temperatura corporal.	58
5.2.3.3.4. Edad	58
5.2.3.3.5. Nutrición.	58
5.2.3.3.6. Hormonas	59
5.2.3.3.7. Inmunización.	59
5.2.4. Terapia no farmacológica de las infecciones de vías respiratorias en niños.	61
5.3. Reacciones adversas a los medicamentos en niños.	62
5.3.1 Notificaciones de las reacciones adversas provocadas por el uso de antibacterianos en niños.	62
5.3.2 Notificaciones de las reacciones adversas provocadas por el uso de antivirales en niños.	72
5.4. Hipersensibilidad y Alergias.	73
5.4.1. Mecanismos de la alergia inmediata a los fármacos (tipo I).	74
5.4.1.1. Tratamiento medicamentoso de la alergia inmediata.	75
5.4.2. Reacciones autoinmunitarias a los fármacos (tipo II)	76

	pag.
5.4.3. Enfermedad del suero y reacciones vasculíticas (tipo III).	77
5.4.4. Clasificación inmunológica de Coombs y Gell.	77
5.4.4.1. Reacción tipo I o anafiláctica.	77
5.4.4.2. Reacción tipo II: Hipersensibilidad citolítica o citotóxica.	79
5.4.4.3. Reacción tipo III o por inmunocomplejos.	79
5.4.4.4. Reacción tipo IV o celular.	79
5.4.4.5. Reacción tipo V o granulomatosa.	79
5.4.4.6. Reacción tipo VI o de hipersensibilidad estimuladora.	80
5.4.5. Identificación clínica de las reacciones inmunitarias y alérgicas a los fármacos.	80
5.4.6. Desensibilización a los fármacos.	81
<b>6. Discusión.</b>	<b>83</b>
<b>7. Conclusiones.</b>	<b>87</b>
<b>8. Apendice.</b>	<b>88</b>
<b>9. Bibliografía.</b>	<b>99</b>

## 1. OBJETIVOS

A través de la realización de un estudio bibliográfico y hemerográfico, describir las reacciones adversas producidas por antibacterianos y antivirales de uso pediátrico, prescritos en el tratamiento de infecciones en vías respiratorias, para darles un manejo adecuado de acuerdo al tipo de paciente y fomentar el uso racional de los mismos.

Por medio de una recopilación biblio-hemerográfica enfatizar los aspectos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los medicamentos en lactantes y niños, para de esta manera, tener presente, que la terapia farmacológica con antibacterianos y antivirales que se administra en los pacientes pediátricos es totalmente diferente a la farmacoterapia que se aplica en los adultos.

Investigar las posibles alternativas para el tratamiento y/o profilaxis contra infecciones en las vías respiratorias provocadas por virus, para evitar la administración de fármacos antivirales, los cuales son muy agresivos para los pacientes, así como, para disminuir la frecuencia de eventos adversos en los infantes.

## 2. INTRODUCCION

Las infecciones respiratorias son una de las principales enfermedades causantes de morbilidad y mortalidad en el mundo. Está última es particularmente elevada en los niños de los países en desarrollo y con mala educación sanitaria, lo cual se ha relacionado con factores sociales, ambientales y particularmente con el estado nutricional.

A pesar de la elevada frecuencia de las infecciones respiratorias, de su fácil identificación clínica y de la familiaridad con que las manejan los médicos, el equipo de salud y la población en general son frecuentemente tratadas en forma errónea, puesto que se abusa de los diversos medicamentos, o se utilizan en forma inadecuada, principalmente en lo referente al uso de los antibacterianos.

Los factores principales de ello son: a) la imposibilidad de establecer el diagnóstico etiológico en la inmensa mayoría de los casos; b) el desconocimiento de las indicaciones por parte del paciente; c) los efectos indeseables de los fármacos antimicrobianos; d) la propagación comercial tan eficaz que realizan los laboratorios químico farmacéuticos, lo cual induce al abuso y automedicación.

Por todo lo anterior es importante la participación del profesional farmacéutico que con su formación básica y especializada tiene la capacidad para colaborar con los médicos y demás profesionales de la salud, su opinión es importante para dar un manejo adecuado de los medicamentos prescritos, así como de dar seguimiento a la terapia hasta la sanación completa o control de la enfermedad, su compromiso es de suma importancia y seriedad ya que se trabaja con la vida, su objetivo primordial es velar por la salud del paciente.

Como ya se mencionó anteriormente el Químico Farmacéutico Biólogo tiene todos los conocimientos relacionados con los medicamentos de uso humano, ya que, su formación profesional incluye el de darle la capacidad necesaria para la investigación de nuevos fármacos, así como, su fabricación, por lo cual se empapa de todo lo relacionado con dichos fármacos, como es, su farmacocinética,

su farmacodinámia, su terapéutica, la dosis a la cual alivia o cura, los posibles efectos adversos que puede provocar en dosis terapéuticas y cuando es utilizado de manera irracional, la presentación a utilizar según el tipo de paciente (pediátrico, adulto, geriátrico, embarazo, pacientes hospitalizados, ambulatorios, etc.).

El Químico Farmacéutico Biólogo cuenta además con todos los conocimientos relacionados con los diferentes microorganismos que pueden provocar infecciones en los pacientes como son: bacterias, virus, hongos y parásitos, así, como, la aplicación de las diversas técnicas para su diagnóstico, sabe de acuerdo al diagnóstico los posibles antibacterianos, antivirales, antimicóticos y antiparásitarios a utilizar de manera adecuada y eficaz.

El Químico Farmacéutico Biólogo (especializado en Farmacia Hospitalaria) además, cuenta con los conocimientos necesarios para la adecuada dispensación de medicamentos, la preparación de mezclas intravenosas y preparaciones de nutrición parenteral; tiene la capacidad para proponer el cambio de un medicamento por otro más eficaz y seguro, para modificar la dosis y concentración de las soluciones que integrarán una mezcla intravenosa o nutrición parenteral, siempre y cuando el médico este de acuerdo, ya que toda la responsabilidad del tratamiento recae sobre él.

Por todo lo anterior la colaboración del Químico Farmacéutico Biólogo con el médico y demás equipo de salud es fundamental para el bienestar del paciente.

Hace más de un siglo, la pediatría surgió como especialidad médica en respuesta a una creciente toma de conciencia de que los problemas de salud de los niños difieren de los de los adultos, y de que la respuesta de los niños a la enfermedad y al estrés varía con la edad.

Los problemas sanitarios de los niños varían mucho de unos países a otros, dependiendo de diversos factores que a menudo están interrelacionados. Dichos factores son: 1) la prevalencia y ecología de los agentes infecciosos y de sus huéspedes; 2) el clima y la geografía; 3) las fuentes y prácticas agrícolas; 4) las consideraciones educativas, económicas, sociales y culturales; 5) la fase de industrialización y urbanización; y 6) en muchos casos, las frecuencias génicas de algunos trastornos.

El compromiso del farmacéutico y demás equipo de salud se ve aumentado cuando se habla de pacientes de corta edad (neonatos y etapa pediátrica), ya que el trato es diferente al que se le da a los adultos debido a que la farmacocinética de los medicamentos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) en los niños es distinta pues sus funciones metabólicas aún no están completamente maduras, la dosificación, posología, tipos de administración, formas farmacéuticas, etc. son diferentes; pero sobre todo por que cuando los pacientes son mucho muy pequeños no pueden comunicar que es lo que sienten antes y después de administrar el tratamiento.

A diario, los profesionales encuentran en su trabajo que necesitan muy diversos conocimientos y técnicas para atender a los niños. El médico de asistencia, el farmacéutico y demás equipo de salud deben profundizar en los conceptos relacionados con el desarrollo y tener la capacidad de organizar un sistema eficaz que pueda valorar y planificar con calidad y continuidad la asistencia sanitaria durante todo el período de crecimiento.

El propósito del presente trabajo es dar a conocer las reacciones adversas que causan los antibacterianos y antivirales de uso pediátrico prescritos en el tratamiento de las infecciones en vías respiratorias en niños ya que como se mencionó anteriormente muchas veces la automedicación, la mala prescripción por parte del médico debido a que no conozca la farmacocinética en los infantes de los fármacos mencionados, o las reacciones adversas que pueden producirse y el uso irracional de dichos medicamentos pueden llevar a agravar la salud del niño, teniendo consecuencias leves o incluso la muerte.



### 3. ANTECEDENTES

Las infecciones respiratorias, tanto de vías altas como de vías bajas son producidas por bacterias y virus; como es sabido la replicación de los virus de RNA y DNA es un proceso intracelular difícil de inhibir sin alterar el metabolismo de las células huésped. El análisis de la bioquímica de la síntesis viral ha llevado al desarrollo de agentes antivirales efectivos para el tratamiento de las infecciones causadas por algunos virus respiratorios, pero no está de más nombrar que la administración sistémica de estos medicamentos se asocia con efectos tóxicos significativos debido al daño de las células huésped, aunado a esto, el desarrollo metabólico de los neonatos y pacientes en edad pediátrica aún no son maduros y de acuerdo a lo reportado en la literatura los antivirales tienen un mejor efecto si son administrados antes de que el paciente presente los síntomas de la virosis o si se administran cuando el virus está en su etapa de incubación.

Aunque la búsqueda de sustancias que puedan ser útiles en el tratamiento de las infecciones virósicas ha sido larga e intensa, se han encontrado muy pocos agentes que tengan utilidad clínica segura.

Por todo lo anterior es sumamente importante que el médico y el farmacéutico conozcan la dosis adecuada y el número de tomas necesarias para el tratamiento de infecciones en bebés y niños, ya que esto es de vital importancia porque de esto depende la adecuada absorción, metabolismo y excreción de los antivirales sin causar una toxicidad severa.

Los médicos prefieren no emplear este tipo de medicamentos en niños y neonatos, ellos se inclinan más por la terapia no farmacológica que consiste en una buena alimentación, reposo, ciertas condiciones de humedad y temperatura para el paciente.

Las infecciones producidas por bacterias son más fácilmente tratables ya que los antibacterianos empleados son menos tóxicos

para la célula huésped, aunque esto no los descarta de que si son usados irracionalmente o administrados inadecuadamente, es decir que no se tenga la certeza de que van dirigidos al microorganismo que en ese momento esta produciendo la infección (de aquí la necesidad de contar con un diagnóstico clínico y de laboratorio adecuados) de igual manera pueden causar reacciones adversas o cualquier otro tipo de daño no deseado para el paciente.

Es importante que todas las personas que integran el equipo de salud tengan los conocimientos necesarios, así como que mantengan una comunicación estrecha para de esta manera poder aplicar ya sea un tratamiento farmacológico o no farmacológico adecuado procurando el menor daño y buscando el bienestar del paciente pediátrico y neonato.

## 4. GENERALIDADES

### 4.1. REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.

En la primera conferencia Panamericana sobre educación farmacéutica, realizada en el mes de enero de 1990, en Miami, Estados Unidos, se habla del farmacéutico como especialista en medicamentos y responsable de proveer información adecuada al personal del equipo de salud y a la comunidad, y conseguir que el farmacéutico del Continente Americano se comprometa actualmente con la estrategia de la atención primaria para alcanzar la meta de salud para todos en el año 2000, ya que una de las tareas de este profesional es asegurar la disponibilidad oportuna de medicamentos esenciales de calidad y promover su uso racional. Es por esto que el estudio de las reacciones adversas de los medicamentos es de suma importancia.

Después de administrar un fármaco, es posible observar dos tipos de acciones: el efecto deseado, esto es, la acción clínicamente conveniente y beneficiosa que busca el médico, y los efectos indeseados (que a veces aparecen con los deseados), que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son lesivas, reciben el nombre de reacciones adversas de los fármacos<sup>23</sup>.

En ocasiones, las fuentes de exposición a los medicamentos pueden ser inaparentes (cosméticos, pequeños residuos de hormonas y antibióticos presentes en alimentos); así mismo, las reacciones adversas de los medicamentos pueden tener su origen en algunos aditivos de los fármacos (lactosa, colorantes, antioxidantes, etc.) y no sus principios activos.

#### 4.1.1. DEFINICIÓN.

Existen diferentes definiciones de reacciones adversas de los medicamentos:

1.- Las reacciones adversas de los medicamentos consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines de diagnóstico, terapéuticos o profilácticos, empleando dosis adecuadas del medicamento (cálculo posológico correcto).

2.- De acuerdo a la guía profesional de medicamentos: cualquier acción del medicamento distinta de la que se pretende realizar en el tratamiento, se llama reacción adversa, la cual es posible que sea esperada o inesperada, benigna o potencialmente nociva.

3.- La Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró necesario el definir reacción adversa ante un medicamento como, " Todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis, o tratamiento ".<sup>31</sup>

4.- La administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la define como: cualquier evento adverso asociado con el uso de un fármaco en humanos, considerada, relacionada o no, con el fármaco, incluyendo los siguientes: un efecto adverso ocurrido durante el uso de un producto farmacéutico en la práctica profesional; un evento adverso ocasionado por sobredosis, ya sea accidental o intencional; un efecto adverso producido por el retiro súbito del fármaco; y cualquier falla significativa o acción farmacológica esperada.

#### 4.1.2. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.

La clasificación de las reacciones adversas de los medicamentos se realiza tomando en consideración varios parámetros, a continuación se presenta la más común y la de mayor importancia:

El autor británico, el doctor Rawlins, diferencia dos tipos de reacciones adversas:<sup>31</sup>

- 1) Tipo A o previsibles: están en relación con el mecanismo de acción del medicamento; es decir, de etiopatogenia conocida, ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Estas reacciones generalmente son predecibles, de frecuencia relativamente alta, suelen ser leves y habitualmente son dependientes de la dosis.
- 2) Tipo B o imprevisibles (idiosincrásicas): son de mecanismo desconocido, no se pueden predecir, de baja incidencia, en su

mayoría muy graves y generalmente no son dependientes de la dosis.

#### 4.1.3. Reacciones de tipo A:

4.1.3.1. El efecto farmacológico del medicamento. En este caso la propia acción farmacológica de la molécula es responsable de la reacción adversa, y el efecto es:

- a) El mismo por el que se empleó el medicamento (por ejemplo diarrea provocada por un laxante), y entonces la causa última es una sobredosificación relativa.
- b) Otro distinto al buscado con el medicamento: ya sean efectos colaterales producidos con dosis habituales del fármaco y no deseado en un momento dado, como la somnolencia producida por algunos antihistamínicos no selectivos, que atraviesan en gran proporción la barrera hematoencefálica o efectos secundarios o indirectos, aunque no deseados, son consecuencia de la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo, la aparición de taquicardia y cefalea tras administrar adrenalina en una crisis de asma; la osteoporosis esteroidea o el temblor de las extremidades después de la inhalación de un aerosol broncodilatador.

4.1.3.2. Relacionadas con la dosis. Generalmente son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Pudiendo ser las causas:

- a) Modificaciones Farmacocinéticas. Implica diversos factores que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios de acción, explicándose así las diversas respuestas de un individuo o entre varios individuos, frente a una misma dosis. Estos factores pueden ser fisiológicos (modificaciones genéticas en los mecanismos de metabolización) o factores patológicos que pueden alterar los procesos farmacocinéticos, provocando incrementos excesivos de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Por ello se debe tener especial atención a cierto tipo de pacientes:

- Enfermedad hepática. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de metabolización y excreción de los fármacos por el daño parenquimatoso.

- Enfermedad renal. Existen fallas en los mecanismos de filtración, secreción, o bien en ambos, además que puede existir alteración en la capacidad de unión a proteínas.
- Enfermedad cardiaca. La insuficiencia cardiaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal, a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática o la perfusión renal, y el volumen de distribución.

b) Modificaciones Farmacodinámicas. También provocadas por estados fisiológicos o patológicos, los cuales pueden incrementar la respuesta a un fármaco, tanto al nivel de la unidad celular como en órganos y sistemas. En ocasiones pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otras intervienen mecanismos muy variados y no siempre conocidos. Un ejemplo son los ancianos, ellos muestran una mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos.

La alteración de una función determinada puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. De ésta forma, en enfermedades donde los factores de coagulación estén reducidos o con determinada patología vascular (úlceras, várices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias.

4.1.3.3. Dependientes de un efecto tóxico. Esta acción puede causarla el medicamento o sus metabolitos, y depende de dos factores:

a) Sobredosificación, que a su vez puede ser:

Absoluta: por un exceso de dosis, como sucede en la hipoglucemia insulínica.

Relativa: dosis correcta que se administra a sujetos hipersensibles (sordera provocada por estreptomycin), o por algún proceso patológico (el efecto de los aminoglucósidos en la insuficiencia renal).

b) Deterioro de alguna función orgánica; tal como sucede en la filtración glomerular, proceso que se reduce a partir de los 65 años en un 30%.

Es importante mencionar que tanto en la infancia como en la senilidad, hay que tomar en cuenta diversas normas básicas para una adecuada dosificación, a fin de reducir la incidencia de los efectos adversos.

#### 4.1.4. Reacciones de tipo B:

4.1.4.1. Idiosincrasia del enfermo. Condicionada por completo a las características genéticas del individuo, denominándose actualmente variabilidad biológica.

a) Por una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo. Aumentando su toxicidad por una falla en la degradación y/o excreción, por condicionamiento genético. Ya sea por:

Una interferencia en la actividad enzimática. Un ejemplo lo es el incremento de toxicidad por isoniacida, sulfamidas y procainamida en acetiladores lentos del medicamento por deficiencia de acetiltransferasa; en lupus eritematoso inducido por medicamentos (isoniacida hidralacina) es más frecuente en acetiladores lentos, ésta predisposición se transmite de forma autosómica recesiva, y afecta a un 60% de la población blanca. Las manifestaciones clínicas desaparecen al suspender la medicación, pero permanecen los anticuerpos por varios años.

Las deficiencias enzimáticas de ciertos medicamentos (nitrofurantoína, primaquina, etc.) inducen anemias hemolíticas en personas con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

b) Por una respuesta alterada del organismo (intolerancia), que produce una reacción normal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, y que en ocasiones se relaciona con la presencia de una enfermedad. Por ejemplo: el exantema por ampicilina en mononucleosis infecciosa (presente en el 10% de los sujetos normales tratados y hasta en un 69% de infectados por el virus de Epstein-Barr) y otros cuadros (leucemia linfática crónica, gripe, salmonelosis, etc.). Otro ejemplo es el temblor con dosis bajas de  $\beta$  estimulantes.

4.1.4.2. Por mecanismos inmunológicos. Tenemos la clasificación de Gell y Coombs (1963). Esta clasificación se describe más adelante.

1. Reacción tipo I: inmediata o anafiláctica.

2. Reacción tipo II: hipersensibilidad citolítica o citotóxica.
3. Reacción tipo III o por inmunocomplejos.
4. Reacción tipo IV o celular.
5. Reacción tipo V o granulomatosa.
6. Reacción tipo VI o hipersensibilidad estimuladora.

#### 4.1.5. Variables correspondientes a los pacientes.

Algunas variables correspondientes a los pacientes pueden modificar las características farmacológicas o la farmacocinética de los medicamentos, y con ello originar reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores:<sup>46</sup>

**Edad:** Las edades extremas, vale decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas.

En la lactancia puede haber inmadurez de las funciones de absorción, metabolismo y excreción, como ocurre en el neonato (en particular el prematuro), disminución de tales funciones, como en el caso del anciano. Todavía más, la capacidad de algunos tejidos y mecanismos homeostáticos puede diferir de los del adulto y también disminuir la capacidad del organismo.<sup>46</sup>

Para todo lo expuesto, la administración de un fármaco basada en datos farmacocinéticos obtenidos del adulto, puede originar signos tóxicos inesperados.<sup>23</sup>

En personas de 60 y 70 años se duplica el riesgo de que surja una reacción adversa, en comparación con el adulto joven. Esto es producto de la menor función de los órganos de absorción, metabolismo, excreción por el envejecimiento o padecimiento coexistente.<sup>23</sup>

En comparación con los adultos, los niños tienen un tránsito intestinal más rápido, mayor contenido de agua en el cuerpo, una superficie corporal relativamente mayor, diferencias en la distribución tisular de los medicamentos (por ejemplo la permeabilidad relativa de la barrera hematoencefálica), filtración glomerular y flujo plasmático renal relativamente menores, proteínas plasmáticas que no ligan fármacos en forma apropiada, y problemas con la ingestión de los productos (y en consecuencia, poca predecibilidad en las reacciones).<sup>23</sup>

**Sexo.** Se han descrito en animales diversas diferencias según los sexos, en la distribución, respuestas y metabolismo de fármacos, pero



no son de gran importancia en el hombre (excepto las que se relacionan con el embarazo y la lactancia).<sup>23</sup>

Estudios estadísticos han demostrado que el número de reacciones adversas es mayor en mujeres, en comparación con varones, como las frecuencias de discrasias sanguíneas con el consumo de fenilbutazona, aminoprima y cloranfenicol, que guarda una proporción de 3:1 a favor de las mujeres.<sup>46</sup>

La diferencia en cuanto a sexo influye en la gravedad de algunas enfermedades en el hombre, como en el caso de la hipertensión arterial.<sup>23</sup>

El aumento tensional se acompaña de una lesión mayor en el órgano de "choque" o terminal, en los varones, en comparación con las mujeres y por esta razón, en ellos hay una tendencia de utilizar fármacos más potentes.<sup>23</sup>

**Peso y composición corporal.** El peso, la composición corporal (grasa) y el grado de adecuación corporal influyen en la aparición de reacciones adversas. El pentobarbital, un fármaco no polar, se acumula rápidamente en el tejido adiposo, el cual se libera poco a poco para actuar en el sistema nervioso central. Por lo expuesto, las pautas y las alteraciones de un efecto farmacológico pueden variar con la cantidad de grasa corporal.<sup>46</sup>

**Grupo sanguíneo.** Desde hace años se han identificado relaciones entre el grupo sanguíneo, el estado secretor y diversos padecimientos, pero no se han podido explicar.<sup>23</sup>

**Color de la piel.** La presencia de la melanina en la piel protege contra las lesiones por agentes externos, como en el caso de la energía radiante. Por esta razón, es muy rara la fotodermatitis en personas de raza negra, pero es, muy común en los de raza blanca y en particular en los albinos de cualquier raza.<sup>23</sup>

**Polifarmacia.** Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas, esto pudiera deberse a que incrementan la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.

El uso irracional de las combinaciones de los medicamentos exponen sin necesidad a los pacientes a varios compuestos, cada uno con posibilidad de producir reacciones adversas. Pero hay que mencionar que solo unas cuantas combinaciones de fármacos han ganado un lugar legítimo en la medicina moderna.<sup>23, 43</sup>

Antecedentes de alergia y función renal o hepática, o ambas alteradas. Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por estas vías.

Ningún medicamento carece de reacciones adversas.<sup>43</sup> Algunas reacciones perjudiciales de un medicamento durante el tratamiento a veces son triviales, pero pueden ser graves, incluso mortales. Las hay que aparecen rápidamente, y otras solo después de larga administración del medicamento.

En otros casos las reacciones deseadas y las indeseables de un medicamento pueden ser manifestaciones de la misma acción primaria y son así inseparables. Muchas veces la reacción de un medicamento que conviene a un paciente es una reacción indeseable para otro cuando el medicamento se emplea con otro fin.

Desde hace mucho tiempo los clínicos han conocido enfermedades reducidas por los medicamentos. Sin embargo al introducir en la terapéutica medicamentos de mayor y más amplia eficacia, el problema de reacciones adversas han aumentado.

Se debe en lo posible, disminuir el uso de medicamentos concomitantes, pues uno de ellos puede influir en la toxicidad de otro.

#### 4.1.6. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS PROPUESTA POR LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las reacciones adversas generalmente se clasifican como:

**Leve:** no necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

**Moderada:** requiere de cambios en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente de la suspensión del medicamento causante de la reacción.

**Grave:** constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

**Letal:** contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

## 4.2. FARMACOS ANTIMICROBIANOS (ANTIBACTERIANOS)

### 4.2.1. DEFINICION.

Los antimicrobianos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos.<sup>5</sup> Los antimicrobianos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, espectros antibacterianos y mecanismos de acción.

### 4.2.2. FUNDAMENTOS DE LA ACCION DE LOS FARMACOS ANTIMICROBIANOS.

Un fármaco antimicrobiano ideal presenta toxicidad selectiva. Este término implica que el medicamento es dañino para los microorganismos, pero no lo es para el huésped<sup>5, 6</sup>. En muchos casos, la toxicidad selectiva es relativa, más que absoluta, e implica que el medicamento puede dañar al microorganismo en concentraciones tales que pueden ser toleradas por el huésped.

### 4.2.3. CLASIFICACION Y MECANISMO DE ACCION.

La clasificación más común se ha basado en la estructura química y mecanismo de acción propuesto, agrupandolos de la siguiente manera:

- 1) Los agentes que inhiben la síntesis o activan las enzimas que rompen las paredes celulares bacterianas causando pérdida de la viabilidad y a menudo la lisis celular; los mismos incluyen penicilinas y cefalosporinas, de estructuras semejantes, y agentes disímiles como la cicloserina, vancomicina, ristocetina y bacitracina.
- 2) Los agentes que actúan directamente sobre la membrana celular, afectando su permeabilidad y produciendo filtración de compuestos intracelulares; incluyen los detergentes, polimixina y colistimetano y los agentes antifúngicos de polieno nistatina y anfotericina B, que se unen a los esteroides de la pared celular.
- 3) Los agentes que afectan la función de los ribosomas bacterianos causando inhibición reversible de la síntesis de proteínas; estos fármacos bacteriostáticos incluyen el cloranfenicol, las tetraciclinas,

los antibacterianos macrólidos como la eritromicina, lincomicina y su análogo clindamicina

- 4) Agentes que se unen a la unidad ribosomal 30S y causan la acumulación de complejos iniciales de la síntesis proteica, lectura errónea del código RNAm y producción de polipéptidos anormales; incluyen el grupo de los aminoglucósidos, antibacterianos que son bactericidas.
- 5) Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico, como la rifampicina, que inhibe la RNA polimerasa dependiente del DNA.
- 6) Los antimetabolitos, incluyendo la trimetoprima y las sulfonamidas, que bloquean pasos metabólicos específicos esenciales para el microorganismo.

Otra clasificación que agrupa a los antimicrobianos por su mecanismo de acción es la siguiente:<sup>5</sup>

1. Inhibición de la síntesis de la pared.
2. Alteración de la permeabilidad de la membrana celular o en el transporte activo a través de dicha membrana.
3. Inhibición de la síntesis proteica.
4. Inhibición de la síntesis de ácido nucleico.

#### 4.2.3.1. ACCION ANTIMICROBIANA POR INHIBICION DE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR.

En contraste con las células animales, las bacterias poseen una cubierta exterior rígida, la pared celular, la cual mantiene la forma de los microorganismos y "da forma" a la célula bacteriana. La lesión de la pared celular (por ejemplo con lisosima) o la inhibición de su formación puede llevar a la lisis de la célula. En un medio hipertónico (por ejemplo, de sacarosa al 20%), la formación de la pared celular dañada conduce a la aparición de "protoplastos" de los microorganismos grampositivos o "esferoplastos" de microorganismos gramnegativos los cuales están limitados por una frágil membrana citoplásmica.

La pared celular contiene un polímero mucopeptídico complejo ("mureína", "peptidoglucano") químicamente distinto, que consiste de polisacáridos y un polipéptido muy entrelazado. Los polisacáridos regularmente contienen los aminoazúcares N-acetilglucosamina y ácido acetilmurámico. La capa de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de las bacterias grampositivas que en la pared de las gramnegativas.

Todas las penicilinas y cefalosporinas (antibacterianos  $\beta$ -lactámicos) son inhibidoras selectivas de la síntesis de la pared celular bacteriana. El primer paso de la acción del medicamento consiste en la unión de éste a los receptores celulares. Estos son proteínas en la superficie de la membrana (3-8 o más en cantidad) y algunas son enzimas de transpeptidación. Los distintos receptores pueden tener diferente afinidad por un medicamento y cada uno puede mediar un tipo diferente de acción. Por ejemplo, la unión de la penicilina a un receptor proteico puede dar como principal resultado una elongación anormal de la célula, en tanto que su unión a otro receptor puede provocar un defecto de la pared celular en la periferia. Una vez unido el antibacteriano  $\beta$ -lactámico al receptor, se inhibe la reacción de transpeptidación y se bloquea la síntesis de peptidoglicanos. El siguiente paso probablemente implica la eliminación o la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas en la pared celular. Esto activa la enzima lítica en algunos microorganismos y puede dar como resultado la destrucción de la célula en un ambiente isotónico. En un medio hipertónico (por ejemplo, sacarosa al 20%) los microorganismos pierden su pared celular y se transforman en protoplastos o esferoplastos envueltos únicamente por la frágil membrana celular.

La inhibición de las enzimas de transpeptidación por las penicilinas y cefalosporinas se puede deber a una semejanza estructural de estos medicamentos con la acil-D-alanil-D-alanina. La reacción de transpeptidación incluye la pérdida de una D-alanina del pentapéptido.

La notable falta de toxicidad de los antibacterianos  $\beta$ -lactama para las células de mamíferos se debe atribuir a la carencia de las células animales de una pared celular de tipo bacteriano con su peptidoglucano. La diferencia en sensibilidad de las bacterias grampositivas y negativas a diversas penicilinas y cefalosporinas depende, probablemente, de las diferencias estructurales en sus paredes celulares (por ejemplo cantidad de peptidoglucano, presencia de receptores y de lípidos, naturaleza de los enlaces cruzados, actividad de las enzimas autolíticas) las cuales determinan la penetración, la combinación y la actividad de estos medicamentos. Como ejemplos tenemos a la Bacitracina, Cefalosporinas, Cicloserina, Penicilinas, Ristocetina, Vancomicina.

#### 4.2.3.2. ACCION ANTIMICROBIANA POR INHIBICION DE LAS FUNCIONES DE LA MEMBRANA CELULAR.

El citoplasma de todas las células vivas está circunscrito por la membrana citoplásmica, la cual sirve como una barrera de permeabilidad selectiva, realiza las funciones del transporte activo y de este modo controla la composición interna de la célula. Si se rompe la integridad funcional de la membrana citoplásmica, los nucleótidos púricos y pirimidicos, así como las proteínas e iones, escapan de la célula y sobreviene daño celular o la muerte. La membrana citoplásmica de ciertas bacterias y hongos se puede desintegrar más fácilmente por ciertos agentes que las membranas de las células animales. En consecuencia, es posible la actividad quimioterapéutica selectiva. Como ejemplos de estos medicamentos se tiene a la Anfotericina B, Colistina, Nistatina, Polimixinas.

#### 4.2.3.3. ACCION ANTIMICROBIANA POR INHIBICION DE LA SINTESIS DE PROTEINAS.

Las bacterias tienen ribosomas de 70S, en tanto que las células de mamífero poseen ribosomas de 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosomas, su composición química y sus especificidades funcionales son suficientemente diferentes para explicar por qué los medicamentos antimicrobianos pueden inhibir la síntesis de proteínas en los ribosomas de mamíferos.

En la síntesis proteica microbiana normal, el mensaje del RNAm es "leído" simultáneamente por varios ribosomas que son recorridos a lo largo de la tira de RNAm. Estos son llamados polisomas.

##### 4.2.3.3.1. Aminoglucósidos.

El modo de acción de la estreptomycinina ha sido estudiado más que los demás aminoglucósidos, pero probablemente actúen en forma semejante. La primera etapa es la inserción del aminoglucósido a una proteína receptora específica (P 12 en el caso de la estreptomycinina) sobre la subunidad 30S del ribosoma microbiano. Segundo, el aminoglucósido bloquea la actividad normal de la formación del "complemento peptídico de iniciación" (RNAm + formil metionina + RNAt). Tercero, el mensaje del RNAm es leído mal sobre la "región del reconocimiento" del ribosoma y como resultado el aminoácido equivocado es insertado en el péptido, resultando una proteína no funcional. Cuarto, la inserción del aminoglucósido resulta en la ruptura

de los polisomas y su separación en monosomas incapaces de la síntesis proteica. Estas actividades ocurren más o menos simultáneamente y el efecto global es habitualmente un evento irreversible, destrucción de la célula.

#### 4.2.3.3.2. Tetraciclinas.

Se enlazan a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Inhiben la síntesis proteica al bloquear la inserción del aminoacilo-RNA cargado. Por lo tanto, previenen la introducción de nuevos aminoácidos en la cadena peptídica naciente. La actuación es bacteriostática habitualmente y es reversible al suspender el medicamento.

#### 4.2.3.3.3. Cloranfenicol.

Se inserta a la subunidad 50S del ribosoma. Interfiere con el enlace de nuevos aminoácidos en la cadena peptídica naciente, primordialmente debido a que el cloranfenicol inhibe la peptidiltransferasa. El cloranfenicol es primordialmente bacteriostático, y el desarrollo de los microorganismos se reanuda (es decir, la acción medicamentosa es reversible) cuando se suspende el medicamento.

#### 4.2.3.3.4. Macrólidos (eritromicina).

Estos medicamentos se enlazan a la subunidad 50S del ribosoma y pueden competir con las lincomicinas por los sitios de enlace un RNAR 23S. Pueden interferir con la formación de los complejos de iniciación para la síntesis de la cadena peptídica o pueden interferir con las reacciones de translocación de los aminoacilos.

#### 4.2.3.3.5. Lincomicinas (clindamicina).

Se enlazan a la subunidad 50S del ribosoma microbiano y se parecen a los macrólidos en la actividad antibacteriana y modo de acción.

#### 4.2.3.4. ACCION ANTIMICROBIANA POR INHIBICION DE LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS.

Los medicamentos como las actinomicinas son inhibidores efectivos de la síntesis del DNA. En realidad, ellos forman complejos con el DNA combinándose con los residuos de desoxiguanosina. El

complejo DNA-actinomicina inhibe a la RNA-polimerasa dependiente del DNA y bloquea la formación de RNAm. La actinomicina también inhibe la autoduplicación de los virus de DNA.

La mitomicina da por resultado el enlace cruzado firme de las tiras complementarias del DNA y en consecuencia, bloquea la síntesis de DNA. Ambas actinomicina y mitomicina inhiben tanto a las células bacterianas, así como, a las células de los animales pero no son suficientemente selectivas para ser empleadas en la quimioterapia antibacteriana.

La rifampicina inhibe el crecimiento bacteriano uniéndose fuertemente a la RNA-polimerasa dependiente del DNA de las bacterias. Así, inhibe la síntesis de RNA bacteriano.

Los ácidos nalidíxico y oxolínico, usados principalmente como antisépticos urinarios, son inhibidores potentes de la síntesis del DNA. Sin embargo, no se sabe si su acción antibacteriana depende de este efecto.

Para muchos microorganismos, al ácido p-aminobenzoico (PABA) constituye un metabolito esencial. Lo emplean como un precursor en la síntesis del ácido fólico, el cual sirve como una etapa importante en la síntesis de los ácidos nucleicos. El modo específico de acción del ácido p-aminobenzoico implica probablemente una condensación de una pteridina con el ácido p-aminobenzoico dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) para producir ácido dihidropteroico, el cual posteriormente es convertido a ácido fólico.

Las sulfonamidas son análogos estructurales del ácido p-aminobenzoico e inhibidores de la sintetasa del ácido dihidropteroato.

Las sulfonamidas pueden penetrar al interior de la reacción en lugar del ácido p-aminobenzoico compitiendo por el centro activo de la enzima. Como resultante, se forman análogos no funcionales del ácido fólico, previniendo un desarrollo adicional de la célula bacteriana. La acción inhibitoria de las sulfonamidas sobre el desarrollo bacteriano puede contrarrestarse por el exceso del ácido p-aminobenzoico en el medio (inhibición competitiva). Las células animales no pueden sintetizar ácido fólico y deben depender de fuentes exógenas. Algunas bacterias, como las células animales no son inhibidas por las sulfonamidas. Sin embargo, muchas otras bacterias sintetizan el ácido fólico como ya se menciono anteriormente y por lo tanto son susceptibles a su inhibición por las sulfonamidas.

Los bacilos tuberculosos no son inhibidos notoriamente por las sulfonamidas pero su desarrollo es inhibido por el PAS (ácido p-aminosalicílico). En forma opuesta, la mayoría de las bacterias susceptibles a las sulfonamidas son resistentes al ácido p-



aminosalicílico. Esto sugiere que el sitio receptor para el ácido p-aminobenzoico difiere en diferentes tipos de organismos.

El trimetoprim (3,4,5-trimetoxibencilpirimidina) inhibe a la dihidrofolatorreductasa de las bacterias cincuenta mil veces más eficientemente que la misma enzima de las células de los mamíferos. Esta enzima reduce el ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, el cual es una etapa en la secuencia que conduce a la síntesis de purinas y finalmente del DNA. Las sulfonamidas y el trimetoprim producen bloqueo secuencial de esta vía, resultando una intensificación notoria de la actividad (sinergismo). Dicha sulfonamida (5 partes de ella) + trimetoprim (1 parte) ha sido empleada en una gran cantidad de infecciones clínicas.

La pirimetamina (Daraprim) inhibe también la dihidrofolatorreductasa, pero es más activa contra la enzima de las células en los mamíferos y, por lo tanto, es más tóxica que el trimetoprim.

Muchos de los diferentes compuestos químicos que bloquean la síntesis de los ácidos nucleicos virales, se han empleado en la quimioprofilaxis y quimioterapia de las infecciones virales.

#### 4.3. FARMACOS ANTIVIRALES.

Los virus son las estructuras más sencillas que poseen la propiedad básica de organismos vivos, o sea, de reproducción y conservación de continuidad genética (con la posibilidad de mutación). Consisten en una o dos tiras de ácido nucleico, DNA, RNA, rodeado por una cubierta proteínica denominada cápside. Algunos virus poseen una cubierta externa de lipoproteína llamada peplos y unos pocos tienen estructuras adicionales. Los virus carecen de sistemas metabólicos, no tienen ribosomas. Para crecer y reproducirse tienen que penetrar en una célula viva y acoplarse a sus procesos; se trata, pues, de parásitos estrictamente intracelulares. La partícula de virus madura como existe fuera de la célula se llama virión: los viriones suelen poderse preparar en forma cristalina al purificarlos; en esta forma son estables y conservan el carácter infeccioso.

Los poxvirus se hallan dentro de los límites de resolución del microscopio de luz, pero todos los demás virus son demasiado pequeños para poder ser vistos así. Los virus se distinguen de las bacterias por la falta de una pared celular que contenga ácido

murámico, su contenido de un solo ácido nucleico, y su modo especial de reproducción.

Se han aislado centenares de virus diferentes en los animales. Algunos son inofensivos, otros provocan enfermedades importantes. Muchos virus infectan específicamente células vegetales y aunque directamente son inofensivos para los animales, pueden resultar indirectamente al estropear las cosechas. Gran parte de los conocimientos básicos acerca de virus provienen de estudios con virus vegetales: el virus del mosaico del tabaco es un ejemplo importante. Algunos virus conocidos como bacteriofagos, infectan específicamente células bacterianas. Muchos virus son defectivos porque sólo pueden reproducirse dentro de una célula infectada con ayuda de un segundo virus satélite o de un "auxiliar". Algunos virus defectivos nacen como mutantes en experimentos de laboratorio, pero otros aparecen de forma natural.

Los virus no son susceptibles a los fármacos empleados en la quimioterapia antibacteriana y de las enfermedades producidas por protozoarios.

Debe señalarse que a pesar del extraordinario avance en la quimioterapia antibacteriana, poco se ha adelantado en la quimioterapia de los virus. Eso se debe a que el metabolismo de las bacterias es lo bastante diferente al del organismo huésped lo que hace posible que los fármacos actúen sobre aquéllas con pocos efectos en el organismo del huésped; para el caso de los virus, su multiplicación se produce por una modificación del metabolismo de las células invadidas por ellos que sintetizan los ácidos nucleicos y las proteínas virales, ya sea en el núcleo como en el citoplasma, en lugar de los constituyentes celulares normales; por lo tanto, los fármacos antivirales han de ser de alta especificidad para actuar solamente sobre los virus, lo que es muy difícil ya que los procesos metabólicos que han de inhibir son los celulares.

Pero la quimioterapia de los virus es posible puesto que al fin y al cabo el virus es un organismo distinto desde el punto de vista genético y antigénico que el huésped y las enzimas virales formadas aún por la célula huésped son distintas a las enzimas normales de la misma y aquellas pueden ser susceptibles a los fármacos en forma diferente a estas últimas.

Fundamentalmente, los virus son parásitos intracelulares obligados. Su replicación depende principalmente de los procesos metabólicos de la célula huésped. Por lo tanto, muchos de los compuestos químicos que inhiben la replicación viral, también inhiben algunas de las funciones de la célula huésped y poseen mayor toxicidad.

En muchas infecciones virales, la replicación de los virus es máxima en el momento en que aparecen los primeros síntomas clínicos, o un poco antes. Por consiguiente para que sean clínicamente eficaces, los compuestos químicos que bloquean la replicación viral deben administrarse antes de que se manifieste la enfermedad, es decir, como una quimioprofilaxis.

La replicación viral consta de los siguientes pasos:<sup>23</sup>

- 1) Adsorción y penetración a las células susceptibles.
- 2) Síntesis de proteínas iniciales no estructurales, por ejemplo, polimerasas de ácido nucleico.
- 3) Síntesis de DNA y RNA.
- 4) Síntesis de proteínas posteriores estructurales.
- 5) Ensamble (maduración) de las partículas virales y su liberación de la célula.

La acción del medicamento antiviral debe basarse en los incisos anteriores.

#### 4.3.1. MECANISMO DE ACCION.

Los virus pueden atacarse en diferentes formas, que dan origen a diferentes mecanismos de acción de los medicamentos antivirales<sup>23</sup>, como se describe a continuación:

- 1.- Existen fármacos que impiden la entrada del virus a la célula, cuyo ejemplo principal es la amantidina, amina tricíclica simétrica, que posee acción beneficiosa en la influenza o gripe.
- 2.- Puede detenerse la multiplicación de los virus por inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos, componentes fundamentales de los mismos, en primer lugar el ácido desoxirribonucleico o DNA viral; eso se ha logrado usando análogos de las bases púricas y pirimídicas, constituyentes de dicho ácido, que por el mecanismo de competición, actuando como antimetabolitos, impiden la citada síntesis.
- 3.- Un grupo de fármacos impide la síntesis de la proteína viral por acción del RNA mensajero, de manera que no se forma el virión completo.
- 4.- El interferón es una proteína producida por las células invadidas por los virus y que tiene la propiedad de inhibir el crecimiento de los mismos por interferencia con la síntesis de todos los elementos proteicos esenciales del virus y también en la autoduplicación del mismo, por mecanismos no del todo dilucidados. Actúa sobre una

amplia variedad de virus DNA y RNA pero debe extraerse de células de la especie humana o muy afines (primate), dada su alta especificidad en ese sentido, por lo que no ha entrado en la práctica dadas las dificultades para producir cantidades suficientes de las proteínas y también porque no es un agente antiviral potente.

## 5. DESARROLLO DEL TEMA

### 5.1. DISPOSICION DEL MEDICAMENTO EN LACTANTES Y NIÑOS.

En el paciente pediátrico, hay gran número de factores fisiológicos que influyen sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción de medicamentos,<sup>14, 20</sup> y por tanto, pueden alterar la dosis y frecuencia de la cantidad del fármaco requerida.<sup>11</sup> Esta información se proporciona en el cuadro 5-1.

En pediatría, la farmacoterapia se ha logrado con esfuerzo basándose en el conocimiento obtenido de estudios y experiencias en adultos. Pocos medicamentos se fabrican exclusivamente para la población pediátrica. Como consecuencia, es habitual que abunde la información científica acerca del uso de los medicamentos en adultos y ésta sea escasa en cuanto a los niños.<sup>9</sup> Se sabe que el niño debe recibir una dosis menor que el adulto, pero ¿qué tan pequeña debe ser?. Por lo regular se reduce la cantidad con fundamento en el peso corporal total (cantidad del medicamento/peso corporal total, mg/kg) aunque este método simple y práctico tiende a subestimar de manera significativa la dosis del medicamento en el niño. Si se utiliza el área de superficie corporal en vez del peso, se obtiene una aproximación mejor. Sin embargo, con frecuencia es más conveniente prescribir la dosis del medicamento por kilogramo, regímenes de dosis estratificada de acuerdo con el grupo de edad pueden ser necesarios para ciertos medicamentos (por ejemplo, la dosis de un fármaco hipotético; el recién nacido recibe 10 mg/kg/dosis; el lactante menor de un año, 20 mg/kg/dosis y un preescolar de 1 a 5 años, 25 mg/kg/dosis).

Con frecuencia, se trata de lograr una aproximación a la dosis apropiada por medio de su reducción de manera proporcional, la dosis obtenida puede ser inadecuada y peligrosa para el lactante, y en particular para el recién nacido. Una dosis proporcional no toma en cuenta el estado de madurez de los órganos comprometidos en la administración del medicamento y las diferencias en la composición del tejido (grasa, músculo) entre niños de edades diferentes (prematuro, recién nacido, lactante, preescolar, escolar y adolescente) y adultos.<sup>9</sup> Por ejemplo, el recién nacido elimina de su cuerpo cantidades grandes de medicamentos (como cloranfenicol o gentamicina) a velocidad más lenta que el niño mayor o el adulto y entonces requerirá más medicamentos por peso corporal total por unidad de tiempo (mg/kg/día); mientras el niño pequeño (de 1 a 5 años

de edad) elimina algunos medicamentos (como teofilina y fenitoína) más rápido, en comparación con el adulto, y requiere más medicamento por peso corporal total por unidad de tiempo (mg/kg/día).

Vigilar las concentraciones plasmáticas de medicamento puede ayudar a la farmacoterapia que tiene una correlación buena entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica. Sin embargo, en muchas otras situaciones la dosis se titula con fundamento en la depuración, ya definida, y la respuesta clínica deseada (anticonvulsivantes y estado epiléptico, broncodilatadores y ataque asmático grave), o hasta que se encuentra una toxicidad inaceptable. En ambas situaciones, donde las estrategias se dirigen hacia la concentración en el órgano blanco o los efectos en el mismo, el régimen de dosis final con base en mg/kg/día puede ser significativamente diferente de la dosis promedio recomendada para el niño. Valorando tales variaciones, muchas farmacopeas pediátricas dan un rango de dosis en vez de una dosis promedio en las guías para prescribir los fármacos.<sup>11</sup>

Aunque es indispensable saber si un antimicrobiano es activo contra el microorganismo infeccioso, este no es el único factor que debe considerarse. El éxito del tratamiento depende de lograr actividad inhibitoria o bactericida en el sitio de la infección sin toxicidad significativa para el huésped. Para cumplir este objetivo es necesario evaluar diferentes factores farmacocinéticos y del huésped.<sup>14</sup>

### 5.1.1. Absorción de medicamentos.

La absorción de medicamentos en lactantes y niños sigue los mismos principios generales que en los adultos. Los únicos factores que influyen en la absorción medicamentosa son la circulación sanguínea en el sitio de la administración según lo determina el estado fisiológico del lactante o el niño, y (para los agentes administrados por vía oral) el funcionamiento gastrointestinal, el cual cambia con rapidez durante los primeros días de la vida. Los efectos de la edad después del nacimiento en la función gastrointestinal también influyen en la regulación de la absorción medicamentosa.<sup>34</sup>

#### Gastrointestinal.

La mayor parte de los medicamentos se absorben a través de la mucosa del tubo digestivo por difusión pasiva. Cambios bioquímicos y fisiológicos importantes se producen en el aparato digestivo del neonato poco tiempo después del nacimiento.

Parámetros de disponibilidad	Variable fisiológica	Grupo(s) de edad afectado(s)	Resultado farmacocinético	Fármaco de ejemplo
Absorción	Aumento en el pH gástrico	Neonatos, lactantes, niños pequeños	Biodisponibilidad de fármacos básicos aumentada	Fenobarbital
	Motilidad gástrica e intestinal disminuida	Neonatos, lactantes	Biodisponibilidad de fármacos ácidos disminuida	
	Motilidad gástrica e intestinal aumentada	Lactantes mayores, niños	Biodisponibilidad no predecible	Digoxina
	Disminución de los ácidos biliares	neonatos	Biodisponibilidad disminuida	Vitamina E
Distribución	Agua corporal total y extracelular aumentada	Neonatos, lactantes	Volumen de distribución aumentado	Teofilina, aminoglucósidos
	Unión a albúmina y proteínas disminuidas	Neonatos, lactantes	Volumen y concentración libre del fármaco aumentadas	Fenitoína
Metabolismo	Capacidad enzimática disminuida	Neonatos, lactantes	Vida media de eliminación elevada y depuración disminuida	Fenobarbital
	Capacidad enzimática aumentada	Niños pequeños	Vida media de eliminación disminuida y depuración aumentada	Teofilina
Excreción	Función glomerular disminuida	Neonatos, lactantes	Vida media de eliminación aumentada	Aminoglucósidos
	Función tubular disminuida	Neonatos, lactantes	Vida media de eliminación aumentada	Penicilinas, sulfonamidas

Cuadro 5-1 factores fisiológicos que afectan la disponibilidad del medicamento.

En las primeras 24 horas de la vida, hay un notable incremento en la acidez gástrica. Por lo tanto los medicamentos que son parcial o totalmente inactivados por el pH bajo del contenido gástrico no deben administrarse por vía oral. La acidez gástrica afecta la absorción de los compuestos lábiles a la acción del ácido (algunos antibacterianos  $\beta$  lactámicos) e influye en la ionización de muchos fármacos. Los medicamentos no ionizados son más lipofílicos y atraviesan con más facilidad las membranas mucosas lipídicas. En los primeros días de vida el pH gástrico es relativamente bajo (1 a 3), en los meses subsecuentes existe una aclorhidria relativa. Durante este tiempo la absorción de las penicilinas es alta, mientras los medicamentos que se comportan como ácidos débiles (fenobarbital, fenitoína, rifampicina) no se absorben tan bien. La acidez gástrica alcanza los valores del adulto a los tres meses de edad.

El tiempo de vaciamiento gástrico es prolongado en el neonato (hasta 6-8 horas), los valores del adulto de 20 minutos se alcanzan a los seis meses de edad. Por lo tanto los medicamentos que son absorbidos principalmente en el estómago pueden absorberse en su mayor parte antes de lo anticipado. No obstante, en el caso de agentes que se absorben en el intestino delgado, la absorción (y por lo tanto el efecto terapéutico) es retardada. En el grupo de edad neonatal, el vaciamiento gástrico puede ser un problema, los medicamentos que se requieren para padecimientos no triviales se dan por lo general por vía intravenosa. A todas las edades, el vaciamiento gástrico se acelera por la ingestión de un vaso de agua o leche (3ml/kg) con el medicamento.

En los niños, por conveniencia y facilidad en la administración de medicamentos casi todos se dan junto con comida. En algunas situaciones donde la fórmula del fármaco es en particular de sabor desagradable para el niño (tabletas de prednisona), la fórmula se disimula (las tabletas son primero trituradas) en los alimentos como jamón y miel. No deben darse junto con los alimentos por reducción en su absorción los medicamentos siguientes: isoniacidas, rifampicina, penicilinas de espectro restringido y tetraciclinas.

La mayoría de los niños menores de cinco años de edad requieren fórmulas líquidas para la administración oral de medicamentos, mientras que los niños mayores toleran tabletas. Las fórmulas en solución tienden a absorberse más rápido que las tabletas o las cápsulas (polvo o perlas con protección). Sin embargo, esto no es importante a no ser que el pico más alto de la concentración del medicamento se relacione con efectos colaterales, como es el caso de la carbamacepina y la teofilina, ambos medicamentos están también



disponibles en preparaciones de liberación lenta y son convenientes para niños que son capaces de ingerir tabletas o cápsulas. Las propiedades de liberación lenta reducen la frecuencia de administración y, de manera significativa, la velocidad de absorción del fármaco y la acción tajante de la concentración pico del medicamento. La teofilina se usa con menos frecuencia en los casos de asma infantil a consecuencia de la gran eficacia y margen de seguridad de los  $\beta_2$  adrenérgicos y esteroides inhalados.

Por el tiempo mayor de tránsito intestinal, algunas gastroenteritis agudas pueden reducir el tiempo de absorción de muchos compuestos, en especial en el niño pequeño (menor de dos años). Los niños con tratamientos medicamentosos crónicos (epilepsia) necesitarán observarse de manera cuidadosa y, si existe cualquier inquietud acerca de la adecuación del tratamiento, la concentración plasmática del medicamento debe monitorizarse. Los niños con enfermedad crónica del intestino delgado (de Crohn, celiaca) activa en el momento de la administración del fármaco, suelen absorberlo de modo normal, aunque por la enorme variabilidad en la enfermedad, la absorción de algunos medicamentos quizá sea imprevisible, ya sea que ésta aumente o disminuya (metronidazol, prednisolona).

La peristalsis en el neonato es irregular y puede ser lenta. Por lo tanto, no puede preverse la cantidad de medicamento absorbido en el intestino delgado; por ejemplo, puede absorberse más de la cantidad usual de medicamento si la peristalsis es lenta y esto podría conducir a intoxicación con una dosis que de otro modo se considera normal.

Un incremento en la peristalsis, como en los trastornos diarreicos, tiende a reducir la absorción global, ya que está disminuido el tiempo de contacto con las grandes superficies absorbentes del intestino.

#### 5.1.1.2. Intramuscular.

La absorción después de inyección intramuscular o subcutánea depende principalmente, en neonatos y en adultos, de la tasa de circulación sanguínea al músculo o al área subcutánea inyectada. Las condiciones fisiológicas que podrían reducir el flujo sanguíneo a estas áreas son el choque cardiovascular, vasoconstricción producida por agentes simpaticomiméticos e insuficiencia cardiaca. Sin embargo, numerosos lactantes prematuros enfermos requieren inyecciones intramusculares aunque tienen todavía una masa muscular muy pequeña. Esto se complica más por una disminución de la perfusión periférica a estas áreas. En este caso, la absorción se hace irregular y difícil de prever debido a que el medicamento puede permanecer en el

músculo y ser absorbido con mayor lentitud de la esperada. En esta forma, actúa como un reservorio. Sin embargo, si la perfusión mejora en forma repentina, puede haber un incremento súbito e imprevisible en la cantidad de medicamento que entra a la circulación, resultando concentraciones altas y a menudo tóxicas del agente. Ejemplos: glucósidos cardiacos, antibacterianos (por ejemplo aminoglucósidos) y anticonvulsivos.

La velocidad de absorción por medio del tejido muscular puede ser errática, lenta e incompleta (digoxina, fenitoína, clordiocepoóxido). La vía intramuscular no debe usarse si se requiere de respuesta rápida (menor de 30 minutos). En el recién nacido enfermo, en especial el prematuro, quien puede tener poca actividad muscular para promover flujo sanguíneo adecuado a través de este tejido y tiene una masa muscular reducida para actuar como depósito para la inyección. El músculo más seguro de usar es la cara lateral superior del cuádriceps femoral. La vía intramuscular puede usarse de modo temporal en el niño que tiene gastroenteritis aguda, si se dispone de una fórmula parenteral.

### 5.1.1.3. Intravenosa.

Aunque la vía de administración intravenosa no requiere de absorción es importante incluirla dentro de este apartado ya que debido al tipo de paciente, el conocimiento de su manejo es importante, así como, el modo de acción de los medicamentos al utilizarla, los posibles problemas que puedan presentarse y la manera de combatirlos.

En los niños, la inserción de un catéter intravenoso puede ser al mismo tiempo una experiencia difícil y dolorosa para todos los involucrados. El uso de cremas anestésicas, aplicadas de manera local antes del procedimiento, reduce algo la incomodidad. Los medicamentos que se administran por vía intravenosa se consideran 100% biodisponibles, esto es que la cantidad total del medicamento prescrito entra a la circulación sistémica y se dispone en el acto en el órgano blanco, sin embargo, éste no siempre es el caso.

Cuando se ordena la administración de un medicamento por vía intravenosa, es necesario asegurarse que los sistemas de distribución sean satisfactorios y, si es posible, debe disponerse de un sistema que incluya lo siguiente: bomba de administración que puede distribuir un volumen razonable de medicamento a velocidades variables, un catéter intravenoso corto y pequeño, evitar sobrecargar las líneas directas con uniones en Y; una línea principal para el medicamento de

manera que haya "espacio muerto" pequeño en la bomba de administración para la cánula. Evítese inyectar medicamentos en las soluciones con aditivos múltiples (nutrición parenteral, solución con aminoácidos), y asegurarse que después de mezclar el medicamento en la solución de distribución (por ejemplo salina o glucosada) no haya interacción (por ejemplo precipitación, cambio de color, turbidez). Es prudente la administración de medicamentos por separado como aquéllos que se evitan por tener interacciones químicas adversas con pérdida de actividad; por ejemplo, la penicilina benzatínica (penicilina G) se inactiva con la heparina que puede estar presente en el sistema de distribución, y las penicilinas cuando se mezclan con aminoglucósidos en líneas intravenosas causan destrucción significativa de los aminoglucósidos con pérdida de la actividad biológica.

Excepto en caso de urgencias (reanimación), nunca deben darse dosis grandes de medicamentos intravenosos de manera rápida (como en bolo, tiempo de administración intravenosa menor de un minuto). Si esto es necesario porque el medicamento deba administrarse rápido (estado epiléptico), la mayor parte del fármaco puede darse con seguridad y sin pérdida de la eficacia en un lapso de 3 a 5 minutos, con monitorización, contemplando la posibilidad de toxicidad.

#### 5.1.1.4. Rectal.

La vía rectal se usa algunas veces en el niño que es incapaz de tomar ciertos medicamentos por la boca debido a vómitos o enfermedades. Aunque se dice que la absorción por el recto inferior evita el primer paso de eliminación hepática, no puede asumirse que la absorción siempre ocurrirá en la parte inferior del recto ni tampoco que el drenaje venoso en el recto medio e inferior es siempre la vena cava inferior y no la vena porta. Los fármacos que con frecuencia se administran por esta vía son el paracetamol (antipiresis) y diacepam (tratamiento anticonvulsivante en casa) en supositorios. Otros medicamentos que se administran con frecuencia por vía rectal son los esteroides (prednisolona) y metronidazol (profilaxis quirúrgica).

#### 5.1.1.5. Percutánea.

La absorción a través de la piel evita los problemas de la vía intravenosa y el primer paso de la eliminación hepática, las fórmulas disponibles están diseñadas para estabilizar una absorción prolongada. Sin embargo, la mayor parte de las fórmulas disponibles

están diseñadas para adultos, de manera que habrá toxicidad si se usan con niños (parches cutáneos de escopolamina para la diarrea del viajero). En recién nacidos, la teofilina se administra por medio de fórmulas percutáneas en el tratamiento de la apnea, con éxito razonable. El recién nacido tiene riesgo, en particular, de absorber sustancias químicas a través de la piel debido a que sus tegumentos están poco desarrollados y la hidratación de la piel está incrementada. Ha ocurrido toxicidad en este grupo de edad con varios medicamentos aplicados en la piel (esteroides, neomicina, hexaclorofeno, ácido salicílico). Si la piel está inflamada (eccema, quemaduras) aumenta el riesgo de absorción significativamente. En los recién nacidos, la absorción sistémica a través de la piel, de la crema anestésica local EMLA\*, una mezcla de lidocaína y prilocaína, ha causado metahemoglobinemia, por tanto, esta crema no debe usarse en niños menores de tres meses.

#### 5.1.1.6. Subcutánea.

En niños, la vía subcutánea es útil para la administración lenta de medicamentos como desferroxamina (quelación de hierro) y morfina (analgésica).

#### 5.1.1.7. Inhalación.

El tratamiento de muchas enfermedades respiratorias en el niño se acompaña de medicamentos inhalados, por su efecto tópico en la mucosa respiratoria en el asma, los  $\beta_2$  adrenérgicos (salbutamol, terbutalina), anticolinérgicos (bromuro de ipratropio), esteroides (beclometasona, budesonide) y cromoglicato de sodio son administrados por inhalación por medio de varios dispositivos (inhaladores, nebulizadores). El uso de separadores y dispositivos de reserva facilitan el uso de dosis inhaladas medidas en el niño pequeño. La absorción sistémica del compuesto inhalado ocurre, pero rara vez tiene efectos clínicos significativos, excepto por los efectos colaterales de los esteroides, los cuales pueden necesitar reducción en la dosis administrada. La adrenalina inhalada se usa para el tratamiento sintomático de croup grave, y los antibacterianos inhalados (aminoglucósidos,  $\beta$ lactámicos) se usan para el tratamiento de exacerbaciones de insuficiencia respiratoria por fibrosis quística.

### 5.1.2. Distribución de medicamentos.

Conforme cambia la composición corporal con el desarrollo, también cambia el volumen relativo en el cual se distribuye un medicamento. El neonato tiene un porcentaje más alto (75-80%) de su peso corporal en forma de agua que el adulto (50-60%).<sup>34</sup>

También pueden observarse diferencias entre el neonato a término (75% del peso corporal como agua) y el neonato prematuro pequeño (80% del peso corporal como agua). Además, el agua extracelular constituye 40% del peso corporal en el neonato, en tanto que en el adulto sólo representa 20%. Ya que la mayor parte de los medicamentos se distribuyen a través de todo el espacio del líquido extracelular para alcanzar sus receptores, el tamaño (volumen) del compartimiento hídrico extracelular es importante para determinar la concentración de compuestos en sus sitios receptores.

Los lactantes prematuros tienen mucho menos tejido adiposo que aquellos a término. La grasa corporal total en los niños prematuros es aproximadamente 1-5% del peso total, comparado con 15% en los neonatos a término.<sup>20</sup> Por consiguiente, los órganos que por lo general acumulan concentraciones altas de medicamentos liposolubles en el adulto y en los niños mayores, pueden acumular cantidades más pequeñas de estos agentes en lactantes inmaduros. El cuadro 5-2 muestra los cambios significativos en los compartimientos de agua del cuerpo desde la edad neonatal hasta la adulta.

Los medicamentos que son hidrofílicos (antibacterianos  $\beta$  lactámicos y aminoglucósidos) tienden a tener mayor volumen de distribución en el periodo neonatal, en comparación con los adultos y, por tanto, la dosis de carga (mg/kg/dosis) será mayor para estos medicamentos. Ambas, el agua corporal total y extracelular, cambian de manera significativa en los primeros días de vida, de manera que los requerimientos de la dosis también pueden cambiar mucho. El menor depósito de grasa en un recién nacido, en comparación con el niño regordete, con frecuencia significa que los medicamentos lipofílicos como los sedantes (benzodiacepinas) y los anestésicos inhalados tienen menor volumen de distribución en el recién nacido que en el niño mayor, y la dosis inicial del medicamento con base en mg/kg es menor en el primero. Sin embargo, para la mayor parte de los medicamentos el volumen de distribución tiende a ser menor en el recién nacido, disminuye de modo lento a los valores del adulto en la infancia temprana.

Edad	Agua corporal total (%)	Líquido extracelular (%)	Líquido intracelular (%)	Grasa (%)	Músculo esquelético (%)	Albúmina (g/l)
Niño prematuro (32 semanas)	80 a 85	50 a 60	20 a 25	1 a 5	20	25 a 35
Recién nacido (40 semanas)	75 a 80	35 a 40	35 a 45	10 a 15	25	30 a 55
Recién nacido	Reducido 10%	Reducido 30%				
Niño pequeño (3 meses)	60					
Niño (1 año)	60	25 a 30	30 a 35	20 a 30		40 a 55
Pubertad	60	20	40			40 a 55
Adulto	50 a 60	20	30 a 40	15	50	40 a 55

Cuadro 5-2 composición corporal en función de la edad.

Otro factor principal que determina la distribución de los medicamentos es la unión de éstos a las proteínas plasmáticas. La albúmina es la proteína plasmática con mayor capacidad de unión. En general, la unión de los medicamentos a las proteínas es menor en el neonato. Esto se ha observado con anestésicos locales, fenitoína, ampicilina y fenobarbital. Por lo tanto, la concentración de medicamento libre (sin unir) en el plasma está aumentada. Así puede haber un efecto medicamentoso mayor o intoxicación a pesar de que la concentración en plasma del medicamento total (unido más libre) sea normal o aún baja.

Como ejemplo práctico, considérese 100 mg de un medicamento X administrado a un paciente. La concentración total del medicamento en el plasma es de 100 microg/ml. Si el medicamento se une en 50% a las proteínas en un niño mayor o en un adulto, entonces la concentración de medicamento libre es de 50 microg/ml. Se asume que esta concentración de medicamento libre produce el efecto deseado en el paciente sin producir toxicidad. Sin embargo, si este medicamento se administra a un prematuro en dosificación ajustada a su peso corporal y produce una concentración medicamentosa total de 100 microg/ml la concentración de medicamento libre podría ser tan

alta como 75 microg/ml debido a la reducción del medicamento unido a las proteínas. Esta concentración medicamentosa podría ser tóxica.

Algunos agentes compiten con la bilirrubina por un sitio de unión a la albúmina. Los medicamentos administrados a un neonato con ictericia pueden desplazar a la bilirrubina de la albúmina. A causa de la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en el prematuro, cantidades importantes de bilirrubina pueden penetrar al cerebro y producir kerníctero. De hecho este proceso se observó cuando se administraron antibacterianos del grupo de las sulfonamidas a neonatos prematuros como profilaxis contra infección. Por el contrario, cuando la bilirrubina sérica se eleva por razones fisiológicas o a causa de una incompatibilidad del grupo sanguíneo, el pigmento puede desplazar a un medicamento de la albúmina y hacer que la concentración libre de éste se eleve significativamente. El proceso ocurriría sin alterar la concentración medicamentosa total y conduciría a efectos mayores o a toxicidad con valores normales del medicamento.

El cerebro y el líquido cefalorraquídeo (LCR) son tejidos y compartimientos de líquido que no son de fácil acceso para los medicamentos, debido a la barrera hematoencefálica (unión hermética entre las células endoteliales). Los medicamentos con alto peso molecular y baja liposolubilidad atraviesan de modo pobre estos compartimientos. Los antibacterianos  $\beta$  lactámicos no penetran con facilidad al cerebro o líquido cefalorraquídeo, excepto en presencia de inflamación (meningitis). Por fortuna muchos de los microorganismos que causan meningitis son sensibles a concentraciones bajas de estos medicamentos. Las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxime, ceftriaxona), que son recientes, tienen mejor penetración en el líquido cefalorraquídeo y cerebro, y se han convertido en los medicamentos preferidos para el tratamiento de la meningitis. El cloranfenicol alcanza concentraciones excelentes en el líquido cefalorraquídeo (mayores en 20% a 100% de la concentración del plasma) y actividad antibacteriana, pero se usa poco debido a que las cefalosporinas ofrecen mayor seguridad. La fabricación del cloranfenicol es barata y aún es un medicamento de primera elección para muchas infecciones en países en desarrollo (meningitis, neumonía). Aunque los aminoglucósidos tienen escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, estos medicamentos se usan junto con antibacterianos  $\beta$  lactámicos en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central por gram negativos en el grupo de edad neonatal.

### 5.1.3. Metabolismo de medicamentos.

El metabolismo de la mayor parte de los medicamentos se realiza en el hígado. En general, el metabolismo hepático de medicamentos tiene dos fases: por reacciones no sintéticas fase I (oxidación, reducción, desmetilación e hidrólisis), que ocurren sobre todo en los microsomas por una colección de enzimas llamadas oxidasas de función mixta; o por reacciones sintéticas fase II, que tienen como consecuencia la conjugación con moléculas polares como son la glicina, glucurónido, sulfato, glutatión y acetato. Las actividades metabolizantes de fármacos, de las oxidasas de función mixta, dependientes del citocromo P-450 y de las enzimas de conjugación, son mucho menores en las primeras etapas de la vida que después. Todas las enzimas hepáticas que se requieren para metabolizar medicamentos están presentes en el recién nacido de término; pero existen menos concentraciones que en los adultos, en particular las funciones combinadas de las oxidasas y glucoronidasas. Éstas alcanzan de modo rápido los valores del adulto de los 3 a los 6 meses de edad.

El punto en el desarrollo al cual la actividad enzimática es máxima depende del sistema enzimático específico en cuestión. A causa de la menor capacidad del neonato para metabolizar fármacos, muchos de éstos tienen depuraciones lentas y vidas medias prolongadas en el organismo. Si las dosis del agente y sus esquemas de administración no se ajustan, esta inmadurez predispone al neonato a respuestas farmacológicas adversas de compuestos que son metabolizados por el hígado. Por ejemplo, las vidas medias del fenobarbital y fenitoína disminuyen conforme se desarrolla el neonato. Cuando se administren medicamentos a neonatos, debe considerarse el proceso de maduración, en particular si el compuesto o compuestos se administran por periodos largos.

Otra consideración que se tomará en cuenta para el neonato es si la madre estaba recibiendo o no un medicamento como el fenobarbital, el cual puede producir maduración temprana de las enzimas hepáticas del feto. En este caso, la capacidad del niño para metabolizar ciertos medicamentos será mayor que la esperada y es posible observar efectos terapéuticos menores y concentraciones plasmáticas más bajas del medicamento cuando se administran dosis normales para un neonato.

Después de la absorción del medicamento en el tubo digestivo, entra a la circulación portal y pasa a hígado. En esta etapa, algunos medicamentos son metabolizados extensamente (amitriptilina,



lidocaína, morfina, varapamil), de modo que menos medicamento entra a la circulación sistémica. Esto se llama primer paso de la eliminación hepática y causa una baja disponibilidad oral del medicamento.

En la infancia temprana (1 a 5 años), el tamaño del hígado es proporcionalmente más grande que en el adulto y, en parte, esto explica la mayor depuración de muchos medicamentos.

#### 5.1.4. Excreción de medicamentos.

La velocidad de filtración glomerular es mucho menor en los recién nacidos que en lactantes mayores, niños o adultos y esta limitación persiste durante los primeros días de vida. Calculada en base a una superficie corporal de  $1.73 \text{ m}^2$ , la filtración glomerular en el neonato sólo es de 30-40% y la secreción tubular de 20-30%, de los valores en el adulto. La función mejora en forma notable durante la primera semana de vida. Para ese momento, el índice de filtración glomerular y la circulación plasmática glomerular han aumentado 50% del valor del primer día. Al final de la tercera semana, la filtración glomerular es de 50-60% del valor en el adulto; a los 6-12 meses, alcanza los valores del adulto. Por lo tanto, los medicamentos que dependen de la función renal para su eliminación son depurados del organismo con mucha lentitud en las primeras semanas de vida.

Por ejemplo, las penicilinas son depuradas en los prematuros a un índice de sólo 17% en relación al adulto, basándose en la superficie corporal comparable, y de 34% del índice del adulto cuando se ajusta al peso corporal. Un índice disminuido de eliminación renal en el neonato también se ha observado con antibacterianos del grupo de los aminoglucósidos (kanamicina, gentamicina, neomicina, estreptomina). La depuración corporal total de la digoxina depende directamente de una función renal adecuada y puede producirse acumulación del compuesto cuando la filtración glomerular es baja.

Ya que es posible que la función renal en un lactante enfermo no mejore a la velocidad prevista durante las primeras semanas y meses de la vida, puede ser muy difícil hacer los ajustes adecuados a los esquemas de dosificación. En esta situación, estos ajustes se logran mejor en base a las concentraciones plasmáticas del medicamento, determinadas a intervalos a lo largo del tratamiento.

#### 5.1.4.1. Eliminación renal.

El mantenimiento de una concentración terapéutica requiere que el fármaco se administre en cantidades equivalentes a las de su eliminación. Los medicamentos cargados o polares (como las penicilinas o los aminoglucósidos) se excretan directo por el riñón, y el riesgo de acumulación del medicamento es pequeño a menos que se de con más frecuencia que su vida media. Así la recomendación para los intervalos de la dosis en este tipo de medicamentos es de aproximadamente cada 1 a 2 vidas medias. Cuando los medicamentos se eliminan sólo por procesos renales, se alcanza un estado sostenido más o menos en 5 vidas medias y la concentración plasmática depende de la dosis y el volumen de distribución del medicamento.

#### 5.1.4.2. Eliminación hepática.

Los medicamentos no polares se metabolizan primero en el hígado para hacerse polares y excretarse por los riñones. El estado sostenido de la concentración plasmática se alcanza sólo cuando la dosis dada es equivalente a la cantidad de medicamento metabolizado en el intervalo entre dosis.

Para decidir la dosis del medicamento metabolizado en el hígado, debe tenerse cuidado de que la cantidad de medicamento no sobrepase la capacidad del hígado para metabolizarlo durante el intervalo prescrito.

La toxicidad del medicamento ocurre de manera rápida con medicamentos que requieren eliminación hepática. Cuando se requieren concentraciones plasmáticas en la porción superior de los valores terapéuticos, deben utilizarse determinaciones plasmáticas frecuentes para evitar la acumulación del medicamento.

## 5.2. TERAPIA FARMACOLOGICA.

### 5.2.1. TERAPIA FARMACOLOGICA DE LAS INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS EN NIÑOS PRODUCIDAS POR BACTERIAS.

El diagnóstico clínico exacto del sitio de la infección, basado en los antecedentes, exámenes físicos y pruebas iniciales de laboratorio, conducen a la consideración apropiada de los microorganismos que se relacionan con más frecuencia con tales infecciones y sus probables

patrones de susceptibilidad a agentes antimicrobianos. Después de obtener cultivos para identificar la causa precisa de infecciones que en potencia son graves se debe iniciar el tratamiento antibacteriano empírico considerando los aspectos anteriores y también el conocimiento (por ejemplo personal o por bibliografía) de regímenes que tuvieron éxito con anterioridad. El tratamiento se modifica según la respuesta del paciente y los resultados del cultivo.<sup>14</sup>

Las consideraciones importantes incluyen edad del niño, presencia de cualquier deficiencia de las defensas del huésped, un conocimiento completo de las exposiciones poco frecuentes (por ejemplo, por viaje o contacto directo con otros) y la gravedad de la enfermedad del niño.<sup>34</sup> Los niños muy graves (por ejemplo con sospecha de meningitis) o con infecciones que progresan con rapidez a afecciones más graves (como bacteriemia) deben valorarse, hospitalizarse y tratarse con rapidez con antibacterianos de amplio espectro en tanto los resultados del cultivo permiten limitar la terapéutica. En pacientes con enfermedades más leves (por ejemplo, otitis media sin síntomas sistémicos graves) pueden tratarse de modo empírico con un solo agente por vía oral. Si fracasa ese tratamiento inicial, entonces se practica un estudio más extenso.

En pacientes cuyo tratamiento inicial es parenteral, suele ser aconsejable cambiar a la terapéutica oral una vez que se mejoran los síntomas y se identifique el agente causal.

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de su División de Salud y Desarrollo Infantil CHD-OMS y otros organismos internacionales, con el objetivo de la reducción de la morbi-mortalidad por padecimientos de las vías respiratorias, establecieron guías de manejo eficaces en esas enfermedades, con diagnóstico y tratamiento basadas en métodos y tecnología prácticas, científicamente fundadas. Estas guías han sido ampliamente difundidas en el personal de salud y han probado su eficacia y seguridad, en México y otros países del mundo, para reducir la mortalidad y morbilidad.<sup>26</sup>

En 1991 la Cumbre Mundial para los Niños de Nueva York establece como meta, la reducción de una tercera parte de las muertes por infección respiratoria aguda en los niños menores de 5 años para el año 2000.

Las terapias antibacterianas de las vías respiratorias altas y de las vías respiratorias bajas en niños, se encuentran resumidas en los cuadros 5-3 y 5-4 respectivamente y estas son un punto clave en el éxito del tratamiento. La terapia antibacteriana debe ser eficaz contra

*S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *S. aureus*, *E. Betahemolítico*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomona sp.*, *Proteus sp.*, *C. diphtheriae*, *Streptococos* no hemolíticos, etc.

### Infecciones de vías respiratorias altas.

INFECCION	DATOS PARA EL DIAGNOSTICO	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
Sinusitis	Dolor en el sitio de los senos paranasales, drenaje purulento por vía nasal con olor fétido; puede existir fiebre. Los síntomas y signos tienen como característica una evolución prolongada. El diagnóstico se confirma con un estudio radiológico de los senos paranasales.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococo beta-hemolítico grupo A</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Pseudomona sp</i> y <i>Proteus sp.</i> en forma crónica, en pacientes multitratados y/o en pacientes inmunodeprimidos.	Esquema A: amoxicilina. Niños: 50mg/kg/día, vía oral cada 8hrs. Esquema B: cefalosporinas de primera generación. Niños: 100mg/kg/d. divididos en cuatro dosis, durante 14 a 21 días. Esquema C: eritromicina y sulfisoxazol. Niños: 50mg/kg/día de eritromicina, en 3 dosis, vía oral. Esquema D: trimetoprim con sulfametoxazol. Niños: 10mg/kg/día de TMP 2 dosis vía oral.

Cuadro 5-3 Terapia farmacológica de las infecciones de vías respiratorias altas, producidas por bacterias en niños.

INFECCION	DATOS PARA EL DIAGNOSTICO	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
Faringoamigdalitis	Fiebre, dolor de garganta al deglutir saliva y/o alimentos, crecimiento de amígdalas y farínge; puede haber presencia de membranas, puntilleo hemorrágico y ulceraciones. Por lo general se palpa crecimiento ganglionar regional.	Mismos agentes etiológicos que en faringitis.	Mismo tratamiento que en faringitis.
Difteria	Fiebre, estado toxiinfeccioso, amígdalas hipertróficas cubiertas con membranas blanquesinas adherentes que sangran al tratar de desprenderlas. Existe como antecedente importante la ausencia de vacunación.	Corynebacterium diphtheriae	Esquema A: penicilina procainica Niños menores de 6 años: 400 000 UI cada 24 hrs, durante 7 a 10 días por vía intramuscular. Esquema B: eritromicina. Niños: 30 a 50 mg/kg/día, dividido en 4 dosis, durante 7 a 10 días por vía oral.
Epiqlotitis	Fiebre de inicio brusco, disnea, disfagia, puede presentarse estridor laríngeo; ocurre generalmente en mayores de 3 años. Al visualizar la epiglottis se ve enrojecida y edematosa, en ocasiones con secreción	Haemophilus influenzae tipo B	Esquema A: ampicilina. Niños: 200mg/kg/d dividida en 4 dosis, durante 7 a 10 días por vía intravenosa. Si el paciente acepta la vía oral y no hay datos de sepsis, se puede utilizar dicha vía. Esquema B: cloranfenicol

Cuadro 5-3 continuación.

INFECCION	DATOS PARA EL DIAGNOSTICO	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
	<p>purulenta. En Rx lateral de cuello se observa el aumento de volumen de la epiglotis, que corresponde al edema.</p>		<p>Niños: 100mg/kg/d divididos en 4 dosis durante 7 a 10 días por vía intravenosa. Si el paciente acepta la vía oral y no hay datos de sepsis se puede utilizar dicha vía. En los países en donde se han informado cepas de H. Influenzae resistente, el esquema B es el de elección; en ocasiones se combina con el esquema A.</p>
<p>Absceso profundo de cuello (absceso periamigdalino, retrofaringeo y pterigomaxilar)</p>	<p>Dolor de garganta, malestar, febrícula/fiebre, disfagia, sudación, dolor a la palpación del cuello y tendencia a la hiperextensión del mismo, así como salivación excesiva. Puede existir estridor de vías aéreas, disnea y taquipnea. Puede existir inflamación y/o crecimiento asimétrico de las amígdalas con desviación de la úvula hacia el lado sano, más frecuente en el absceso periamigdalino. El</p>	<p>Staphylococcus aureus, bacterias anaerobias (B fragilis, B. mrlaninogenicus, fusobacterium) menos frecuente estreptococos no hemolíticos, y más raramente escherichia coli.</p>	<p>Esquema A: clindamicina. Niños: 30mg/kg/día en 4 dosis, durante 10 días por vía intravenosa. Esquema B: penicilina resistente a la penicilinasas: dicloxacilina. Niños: 100mg/kg/d, distribuidos en 4 dosis, durante 7 a 10 días, sin pasar de 3g por día. Si el diagnóstico preciso es de absceso periamigdalino, puede utilizarse penicilina natural. es importante la valoración</p>

INFECCION	DATOS PARA EL DIAGNOSTICO	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
	<p>trismus puede faltar en caso de absceso retrofaringeo.            La Rx lateral de cuello demuestra tumoración y/o retroflexión cervical de las vértebras.            Puede observarse edema de la faringe posterior.</p>		<p>quirúrgica, ya que en caso de absceso retrofaringeo o pterigomaxilar el tratamiento es obligadamente quirúrgico.            Durante la cirugía se deberá tomar muestra para frotis y cultivo, con manejo del material para gérmenes anaerobios.</p>

Cuadro 5-3 continuación.

## Infecciones de vías respiratorias bajas.

INFECCION	DATOS PARA EL DIAGNOSTICO	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
Bronquitis aguda	Tos seca, al inicio; posteriormente, con expectoración amarillenta, fiebre con ataque al estado general. A la exploración de tórax, estertores bronquiales. Rx de tórax con infiltrado bronquial.	En su inicio, la mayoría son de causa viral, y en forma secundaria participan bacterias. Las bacterias que se relacionan con bronquitis son: pneumococos, streptococcus sp, staphylococcus sp y H. Influenzae. En caso de pacientes inmunodeprimidos: klebsiella sp, pseudomona sp y otras bacterias gramnegativas oportunistas.	Tratamiento inicial con penicilina procainica. Niños menores de 6 años: 50,000 UI/kg cada 24 hrs durante 7 a 10 días por vía intramuscular. En caso de que después de 72 h no haya mejoría, se agregará un aminoglucósido al tratamiento.
Bronconeumonía y neumonía	Fiebre, tos seca o productiva; se puede presentar expectoración purulenta; a la exploración se encuentran datos de insuficiencia respiratoria y estertores bronquioalveolares y/o datos de condensación pulmonar.	Neumonococos, staphylococcus sp, streptococcus sp, H. influenzae y bacterias anaerobias. En niños inmunodeprimidos es posible encontrar bacterias oportunistas, como pseudomonas sp, proteus sp, klebsiella sp, etc.	Tratamiento inicial con ampicilina. Niños: 100mg/kg/d, 4 dosis por vía oral o parenteral.

Cuadro 5-4 Terapia farmacológica de las infecciones de vías respiratorias bajas, producidas por bacterias en niños.



INFECCION	DATOS PARA EL DIAGNOSTICO	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
Empiema	<p>Por lo general se trata de pacientes con historia de un proceso infeccioso de vías aéreas inferiores, con evolución tórpida y con frecuencia grave: los datos de historia clínica se relacionan con síntomas de vías respiratorias bajas y síndrome de derrame pleural a los Rx. El diagnóstico definitivo se realiza por medio de una punción pleural para obtener material, el cual se procesará para estudios citoquímicos y bacteriológicos completos.</p>	<p>Staphylococcus aureus, H. Influenzae (en menores de 3 años). Si en el examen diagnóstico se informan cocos grampositivos es posible que se trate de estafilococos; si se informan bacilos gramnegativos es posible que sean H. Influenzae, Klebsiella sp. y otras bacterias gramnegativas en menores de 3 meses o inmunodeprimidos Bacterias anaerobias.</p>	<p>Cuando se inicia un tratamiento sin orientación etiológica se recomienda administrar los siguientes antibióticos: Niños de 0 a 3 meses: dicloxacilina 100mg/kg/día, 4 dosis, más amikacina 7.5mg/kg/día, 3 dosis. 3 meses a 6 años o más: dicloxacilina más cloranfenicol, ambos 100mg/kg/día en 4 dosis. Como tratamiento opcional se pueden utilizar cefalosporinas durante 2 semanas. En caso de bacterias anaerobias, se recomienda penicilina más cloranfenicol y/o clindamicina más cloranfenicol durante 2 a 4 semanas. El tratamiento farmacológico es de apoyo al quirúrgico, todo empiema se debe drenar.</p>

INFECCION	DATOS PARA EL DIAGNOSTICO	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
Absceso pulmonar	Fiebre, tos y datos del síndrome de condensación pulmonar; por lo general, en individuos con antecedentes de alcoholismo y crisis convulsivas y en pacientes comatosos se observan datos en la Rx de tórax, como el nivel hidroaéreo.	Streptococcus, Pneumococcus y Staphylococcus sp.	Después del tratamiento quirúrgico se recomiendan los siguientes esquemas Esquema A: penicilina G sódica cristalina más gentamicina. Niños: penicilina G sódica cristalina 100,000 UI/kg/día, en 4 dosis, durante 2 a 4 semanas, IV. Gentamicina 6 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 2 a 4 semanas por vía parenteral. Esquema B: clindamicina más gentamicina. Cuando los pacientes son alérgicos a las penicilinas o no hay respuesta al esquema anterior, es recomendable la administración de clindamicina más gentamicina 25 a 40 mg/kg/día, en 4 dosis durante 2 a 4 semanas, IV. Gentamicina, misma dosis que esquema anterior.

Los antibacterianos baratos y fáciles de adquirir como la penicilina, la amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol son recomendables. Una dosis de 50,000 UI/kg intramuscular de penicilina procaína una vez al día da una concentración sérica de penicilina mayor de 1.0 mcg/mL en niños; es eficaz contra cepas de *H. Influenzae* no productoras de  $\beta$  lactamasas, cepas susceptibles de *S. pneumoniae* con una concentración mínima inhibitoria de 0.1 a 1.0 mcg/mL. A pesar de que se dice que la penicilina tiene pobre actividad en contra de *H. Influenzae*, se ha demostrado que este microorganismo es casi tan susceptible a la penicilina como a la ampicilina.<sup>27</sup> En la mayoría de los casos las inyecciones de 50,000 UI de penicilina sódica cristalina cada 6 h dan niveles altos de penicilina con una concentración sérica de > 5 mcg/mL 3 h después de su aplicación lo que es un tratamiento eficaz para niños hospitalizados con neumonía moderada.<sup>36</sup> Para el tratamiento de la neumonía severa cuando no se tolera la vía oral y existe riesgo elevado de muerte, se recomienda agregar cloranfenicol en dosis de 25 mg/kg cada 6 a 8 h ya que es eficaz contra *H. Influenzae*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* con excelente penetración a pulmón.

En un estudio estadístico sobre infecciones respiratorias agudas en niños realizado en México, se analizaron las características clínicas, etiología y tratamiento a fin de conocer la letalidad y mortalidad por estas infecciones se incluyeron 696 pacientes de una muestra representativa de la consulta externa y 330 niños hospitalizados; de los hospitalizados, 308 por 1000 tuvieron una infección respiratoria aguda y de éstos el 60.13% presentaron neumonía. Se identificó como etiología bacteriana al *S. aureus* y *S. pneumoniae*. La penicilina fue eficaz en el 70% de las bronconeumonías y en el 89% de las neumonías lobares o lobulares.<sup>26</sup>

Uno de los problemas actuales es la falta de información de la resistencia bacteriana a los antibacterianos.<sup>27</sup> Se debe agregar el problema en numerosos estudios sobre todo los realizados en Pakistán, donde se informó que la resistencia in vitro no predice las fallas terapéuticas clínicas.

Los informes epidemiológicos del sistema nacional de salud indican que mensualmente se registran en la República Mexicana entre 10 000 y 20 000 casos nuevos de infecciones en las vías respiratorias altas producidas por estreptococos, siendo las más frecuentes la amigdalitis estreptocócica y la faringitis estreptocócica. Poco más del 60% de estas infecciones ocurren en menores de 15 años.<sup>26</sup>

Hace 70 años Broomfield y Felty establecieron que el estreptococo  $\beta$  hemolítico era una de las causas de faringitis y amigdalitis y hace 6

decenios que Lancefield introdujo el método de diferenciación serológica, que permitió después identificar al estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A (EBHGA) como causante de dichas infecciones.

Desde principios del decenio de 1950 se informó que para erradicar de la faringe al estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A era necesaria la penicilina durante un lapso no menor de 10 días. Después de 50 años de usar este antibacteriano, sigue siendo el de primera elección: las cepas de estreptococo  $\beta$  hemolítico son aún particularmente sensibles a la penicilina.<sup>7, 29, 47</sup>

La introducción de la penicilina G benzatínica en 1951 significó un avance trascendental en el tratamiento de esta enfermedad: la absorción lenta de este medicamento da lugar a que en la sangre existan concentraciones de penicilina relativamente bajas, pero que sobrepasan la concentración mínima inhibitoria para cepas de estreptococo  $\beta$  hemolítico. Una sola inyección de 600 000 a 1 200 000 unidades, según el peso del enfermo, dio lugar a éxitos terapéuticos que no se habían obtenido con otros esquemas antimicrobianos; por otro lado, la ventaja que ofrece este antibacteriano al conservar constante por varias semanas la concentración sanguínea de penicilina, permitió sugerir su administración a intervalos de un mes para la prevención de la faringitis estreptocócica.

El dolor en el sitio de aplicación intramuscular de la penicilina benzatínica motivó que los fabricantes de este antibacteriano lo asociaran a la penicilina G procaínica, con lo cual hubo mejor tolerancia al dolor. Es así como desde hace 4 lustros se encuentra en el comercio la penicilina benzatínica sola, o asociada a penicilina procaínica, penicilina potásica, o a ambas; la proporción de estas últimas penicilinas combinadas, en los productos que se dispensan en México, es de 600 000, 300 000 y 300 000 unidades, respectivamente<sup>26</sup>. Además de ser mejor toleradas, durante las primeras 24 h<sup>35</sup> los pacientes que la reciben tienen una concentración sanguínea de penicilina varias veces mayor que la obtenida con la penicilina benzatínica sola, por lo que se logran cultivos negativos más tempranamente.

Si bien desde hace un decenio la American Heart Association recomienda en los niños una combinación de 900 000 unidades de penicilina benzatínica y 300 000 unidades de penicilina procaínica para el tratamiento de la faringitis estreptocócica, ha señalado que esta dosis puede no ser adecuada en adolescentes y adultos, aunque es suficiente para niños menores de 12 años.<sup>47</sup>

A pesar de la mejor tolerancia de los enfermos al dolor producido por la combinación de penicilina benzatínica y procaínica, 90% de 500 médicos estadounidenses entrevistados usan penicilina oral para el tratamiento de la faringitis estreptocócica; este esquema terapéutico se fundamenta en estudios comparativos que muestran resultados igualmente satisfactorios al usar penicilina benzatínica por vía intramuscular o penicilina oral, siempre y cuando se cumplan cabalmente las indicaciones médicas.<sup>47</sup> La administración de penicilina V es eficaz a dosis de 250 mg 2 veces al día; sin embargo, la American Heart Association recomienda 250 mg tres veces al día. La opción más adecuada en los niños menores de 12 años es un esquema de 250 mg dos veces al día; en niños mayores y adultos, 500 mg dos veces al día.

La eritromicina produce resultados terapéuticos iguales a los que se obtienen con la penicilina; por esta razón se le considera el antibacteriano de elección para tratar enfermos sensibles a la penicilina. Cuando se administra a niños estolato de eritromicina a razón de 20 mg/kg/día en dos dosis, la respuesta es equiparable a la que se obtiene con la penicilina V cuando ésta se da en dosis de 250 mg tres veces al día. El etilsuccinato de eritromicina se puede administrar a dosis de 40 a 50 mg/kg/día con igual eficacia.<sup>36</sup>

Cuando los enfermos no pueden recibir penicilina ni eritromicina, las cefalosporinas orales son los antibacterianos de elección. En un informe reciente, que incluyó 19 estudios publicados en revistas médicas, se concluyó que las tasas de curación clínica y bacteriológica son significativamente mayores con las cefalosporinas; desafortunadamente, el costo del tratamiento es más alto con estos antibacterianos.<sup>3</sup>

En términos generales, la reacción clínica al tratamiento con antibacterianos, en niños con faringitis estreptocócica, suele ser evidente a las 24 h. La mayoría de los niños tienen cultivos negativos y se recuperan dos días después de iniciado el tratamiento. La persistencia de los síntomas iniciales y fiebre alta, después de 48 h de principiar el tratamiento, obliga a pensar en una supuración o en una enfermedad subyacente. Independientemente del antibacteriano escogido, es preciso que el enfermo lo reciba a la dosis prescrita por un lapso no menor de 10 días. El tratamiento inmediato con penicilina modifica favorablemente, de manera temprana, la evolución clínica de la enfermedad, y puede reducir el riesgo de transmisión de la infección, sin que haya una mayor recurrencia de episodios de faringitis por estreptococo  $\beta$  hemolítico.

Los fracasos terapéuticos y las recidivas después del tratamiento con penicilina, parecen reaccionar mejor con antibacterianos que no son inactivados por bacterias de la orofaringe productoras de penicilinas; a este respecto se ha recomendado la dicloxacilina.<sup>47</sup>

## 5.2.2. TERAPIA FARMACOLOGICA DE LAS INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS EN NIÑOS PRODUCIDAS POR VIRUS.

El desarrollo de compuestos útiles para la profilaxis y el tratamiento de las virosis ha resultado extraordinariamente difícil porque, como ya se ha mencionado con anterioridad los virus son obligadamente microorganismos intracelulares, que utilizan los procesos metabólicos de la célula huésped. La unión compleja entre virus y huésped significa que muchos fármacos que inactivan a los virus también es probable que lesionen las células huésped. Además, las manifestaciones clínicas de muchas virosis (por ejemplo rabia, fiebre amarilla, poliomielitis, hepatitis) suelen representar el producto final del ataque viral, con lesión tisular irreversible y multiplicación máxima de los virus. Por lo tanto, la supresión del virus en esta etapa resulta de muy poco valor para modificar el curso de la enfermedad. La terapia puede ser más útil en enfermedades que tienen una evolución prolongada (por ejemplo enfermedades de virus lentos). El cuadro 5-5 muestra las virosis de vías respiratorias.

La influenza es una de las enfermedades epidémicas más importantes en el mundo. El virus de la influenza, que infecta al epitelio del tracto respiratorio puede causar desde síntomas respiratorios leves hasta complicaciones graves que afectan el tracto respiratorio bajo así como complicaciones cardiovasculares que ocasionan hospitalización y mortalidad elevada sobre todo en grupos de personas de edades extremas de la vida<sup>40</sup>, de hecho anualmente se reportan 20 000 muertes por este virus, en los Estados Unidos de América. En nuestro país no se dispone de estadísticas confiables pues el diagnóstico se confirma pocas veces en vista de la carencia de laboratorios calificados para detectar el virus, pero sobre todo por la poca difusión que existe de la enfermedad entre el público e incluso entre el personal médico y demás equipo de salud.

En los últimos años se han visto avances importantes tanto en el área de tratamiento como de prevención. Hasta hace poco los únicos antivirales disponibles con eficacia comprobada en el tratamiento de influenza eran la amantadina y rimantadina<sup>40</sup>. Recientemente se han introducido dos medicamentos que a través de la inhibición de la enzima neuraminidasa<sup>25</sup> son capaces de inhibir la replicación viral. En

GRUPO	ACIDO NUCLEICO	VIRUS	PATOLOGIA	TERAPIA
Picornavirus	RNA	Coxsackie-virus	Meningitis, miocarditis del recién nacido, diarrea, infección de vías respiratorias altas, resfriado común (coriza)	
	RNA	Echovirus	Infecciones respiratorias leves e infecciones intestinales	
Reovirus	RNA (hebra doble)	Reovirus	Infección de vías respiratorias	
Myxovirus	RNA	Virus de influenza A, B y C	influenza	Vacuna muerta de protección hasta por un año; actualmente se dispone de vacuna viva nasal
Paramyxovirus	RNA	Virus de parainfluenza (Sendai)	Infección de vías respiratorias	
	RNA	Virus sincitial respiratorio	Infección de vías respiratorias	
Adenovirus	DNA (doble tira)	30 cepas infectan al hombre	Infecciones de vías respiratorias altas, faringitis	Vacuna contra el resfriado común

Cuadro 5-5 infecciones virales de las vías respiratorias.

estudios de fase III estos medicamentos zanamavir y GS 4104 han demostrado eficacia tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad establecida cuando se administran en forma temprana. Debido a que la gran mayoría de los enfermos no acude al médico por síntomas de influenza y cuando surgen las complicaciones ya han pasado varios días de iniciado el cuadro, la utilidad de estos

medicamentos es limitada en la práctica. Además el costo elevado de estos medicamentos cuando lleguen al mercado limitará aún más su aplicación.

Los fármacos antivirales pueden actuar fuera de las células huéspedes, en la superficie de las mismas o en su interior. Se ha comprobado que algunos derivados de isoquinolinas inactivan myxovirus (virus de influenza A, B y C) y picornavirus fuera de la célula, pero esto no se emplea en terapéutica. La amantadina impide la penetración de virus de influenza a través de membranas celulares.

Los medicamentos antivirales de posible uso terapéutico en infecciones virales de las vías respiratorias son: Amantadina, Ribavirina, Isoprinosine (Inosiplex), Rimantadina, zanamavir, GS 4101, Arildono (WIN 38020) y como una alternativa la profilaxis con Interferón y vacunas; no todos están disponibles comercialmente en el país y algunos son muy costosos. El cuadro 5-6 resume a los fármacos útiles en la terapia de las infecciones en vías respiratorias. A continuación se presentan algunas de sus propiedades farmacológicas.

#### 5.2.2.1. Amantadina.

El clorhidrato de amantadina fue sintetizado en la década de 1960 en un programa destinado a identificar agentes antivirales efectivos contra virus respiratorios y otros virus; impide la infección de células cultivadas por virus de influenza. Su mecanismo de acción no es conocido. Sólo se sabe que, en alguna forma, impide la penetración de los viriones en la célula, dejándolos unidos a la superficie celular, donde son sensibles al ataque por anticuerpos. In vitro el fármaco solo es activo contra unos pocos virus, incluyendo influenza A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>; pero no en la influenza B, parainfluenza 1, rubéola, adenovirus y rinovirus, sugiriendo que estos virus utilizan un mecanismo común para penetrar en la membrana. En el humano (adultos y niños de más de 9 años de edad), una dosis bucal diaria de 200 mg de clorhidrato de amantadina durante 2-3 días antes y 6-7 días después de la infección con influenza A reduce la frecuencia y gravedad de los síntomas y la magnitud de la respuesta serológica; los niños de 1 a 9 años deben ser tratados con 4.4 a 8.8 mg/kg/día con una dosis máxima de 150 mg/kg/día. La amantadina se presenta en cápsulas (100 mg) y como suspensión pediátrica (50mg/5ml).

Puede haber un ligero efecto terapéutico si se empieza a tomar amantadina dentro de las 18 h después del inicio de los síntomas de influenza.



FARMACO	VIRUS	USO	OBSERVACIONES
Amantadina	RNA	Util en la prevención y tratamiento de la influenza A. Eficaz para abreviar la evolución de la enfermedad.	No se ha demostrado eficacia al virus de la influenza B, ni en menores de 1 año de edad.
Ribavirina	DNA y RNA	Util en infecciones por virus de influenza A y B, virus sincitial respiratorio, útil en el tratamiento de la bronquiolitis grave.	Tiene escasa absorción sistémica y es de elevado costo. Resulta útil en pacientes de elevado riesgo inmunológico.
Isoprinosine	DNA y RNA	Inhibidor débil del virus del herpes simple, adenovirus, poliovirus y virus de la influenza.	Su uso requiere tratamientos prolongados, por sus resultados inconstantes.
Rimantadina	RNA	Posee mayor actividad frente al virus de la influenza A; tanto profiláctica como terapéuticamente.	Análogo de la amantadina, pero que llega a concentraciones más elevadas en las secreciones respiratorias. De efectos colaterales menores, buena tolerancia.
WIN 38020	DNA y RNA	Se indica como eficaz al rinovirus, parainfluenza y virus sincitial respiratorio.	
Zanamavir	RNA	Medicamento reciente eficaz en el tratamiento y prevención de la influenza, cuando se administra en forma temprana.	A través de la inhibición de la enzima neuraminidasa es capaz de inhibir la replicación viral.
GS 4104	RNA	Medicamento reciente eficaz en el tratamiento y prevención de la influenza, cuando se administra en forma temprana.	A través de la inhibición de la enzima neuraminidasa es capaz de inhibir la replicación viral.

Cuadro 5-6 antivirales útiles en la terapia de las infecciones respiratorias.

La amantadina está indicada para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por virus influenza A, se considera además un adyuvante del manejo primario de los pacientes con riesgo de una severa infección por el virus influenza A, que consiste en la inmunización antigripal anual; su uso reduce la severidad de la enfermedad en los pacientes de alto riesgo.

#### 5.2.2.2. Ribavirina.

Como otros análogos nucleósidos, la ribavirina fue sintetizada originalmente en el curso de un programa proyectado para evaluar la actividad antiviral de esta clase de compuestos. Puede inhibir la replicación de los virus DNA o RNA en modelos experimentales. El compuesto actúa bloqueando la formación de GMP y la síntesis subsiguiente de ácido nucleíco. En algunos modelos de animales que presentan infecciones virales se ha observado una acción terapéutica. En infecciones experimentales inducidas a seres humanos con el virus de la influenza A, la dosis de 15mg/kg sólo produjo beneficios clínicos marginales.

La ribavirina administrada en aerosol en una carpa de oxígeno para lactantes ha sido efectiva para el tratamiento de la neumonía causada por el virus sincitial respiratorio (RSV). No ha sido aprobado para el uso en los lactantes con neumonía por el virus sincitial respiratorio que requieren respiración asistida. El fármaco oral no es útil para el tratamiento de las infecciones virales respiratorias. En los Estados Unidos sólo se dispone del preparado en aerosol.

#### 5.2.2.3 Rimantadina.

La rimantadina es un compuesto estrechamente relacionado con la amantadina pero que llega a concentraciones más elevadas en las secreciones respiratorias. La rimantadina está siendo evaluada para el tratamiento de las infecciones por virus influenza A. Este compuesto ha resultado ampliamente utilizado en la Unión Soviética y ha sido comparable a la amantadina en los estudios clínicos iniciales efectuados en los Estados Unidos.

Los antivirales isoprinosine, zanamavir, GS 4104 y WIN 38020 han sido poco estudiados clínicamente en pediatría por lo que, su farmacología y uso terapéutico en niños no son conocidos.

### 5.2.3. ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO Y/O PROFILAXIS DE LAS VIROSIS.

En la actualidad existen alternativas menos agresivas para combatir las virosis que se presentan en los pacientes, como son: el uso de interferón y vacunas, además de que nuestro organismo cuenta con su propio mecanismo de defensa en contra de las virosis y por ende la recuperación de las mismas. A continuación se da una breve explicación de cada una de ellas.

#### 5.2.3.1. Producción de anticuerpos humorales.

En general, los virus, con excepción de los que provocan lesiones cutáneas localizadas (por ejemplo virus de verrugas) son antígenos poderosos que desencadenan la producción de anticuerpos IgG, IgM e IgA. Los anticuerpos IgA tienen particular importancia en relación con virosis limitadas a mucosas, como las de vías respiratorias e intestinales, ya que constituyen la única clase de anticuerpos que se descubren en las secreciones mucosas. La producción local y la actividad de IgA en el intestino es causa de que la reinfección sea mucho menos frecuente después de recuperación de una infección intestinal con vacuna viva de poliovirus (Sabin), que después de la administración parenteral de vacuna inactivada (Salk), aunque ambas producen títulos similares de anticuerpos circulantes.

El principal efecto del anticuerpo neutralizante estriba en bloquear la adsorción de viriones a sus lugares receptores específicos en la célula. Sin embargo, en ocasiones, el anticuerpo puede actuar evitando que quede aprisionado el virión por la célula, aunque no bloquee la adsorción a nivel de su superficie; en otros casos, el anticuerpo combinado con el virión puede entrar en la célula, pero la supresión de la proteína de la cápside está impedida, de manera que el virión es inofensivo y rápidamente se desintegra.

Una vez que el virus se establece dentro de una célula, queda protegido del anticuerpo. Algunos virus (por ejemplo poliovirus y virus de influenza) son liberados pasando al líquido extracelular, donde se multiplican. Luego quedan expuestos a cualquier anticuerpo circulante que inhibe la difusión de la infección a células vecinas. Otros virus, sin embargo (por ejemplo virus vacunal y virus del herpes simple) pueden pasar directamente de célula a célula a través de las membranas plasmáticas adyacentes, sin quedar expuestos al líquido extracelular.

Por lo tanto, pueden producirse lesiones que van aumentando de volumen a pesar de la presencia de anticuerpos circulantes.

#### 5.2.3.2. Inmunidad mediada por células.

El anticuerpo circulante probablemente sólo desempeñe un papel menor en la recuperación de una virosis una vez desarrollada. La recuperación de muchas infecciones virales agudas primarias empieza antes de haber transcurrido tiempo suficiente para que se produzcan anticuerpos. Además, los pacientes que sufren la rara enfermedad denominada hipogammaglobulinemia no pueden desencadenar respuestas normales de anticuerpos. Sin embargo, si sus respuestas inmunes mediadas por células persisten intactas, el ritmo de recuperación de muchas infecciones virales comunes no difieren del normal. En algunos casos de hipogammaglobulinemia hay grave trastorno de la producción de anticuerpo tumoral y de inmunidad mediada por células. En esta situación la resistencia a las virosis más comunes es poca, y la recuperación es anormalmente lenta. Si tales pacientes se vacunan, desarrollan vacuna generalizada, que sin tratamiento puede causar la muerte. Sin embargo, la inyección de leucocitos obtenidos de dadores recién vacunados, o de factor de transferencia en la piel cerca de las lesiones interrumpe la difusión de las lesiones vacunales. Esta observación indica que la inmunidad mediada por células tiene importancia vital en la recuperación de virosis ya establecidas.

#### 5.2.3.3. Mecanismos no inmunológicos.

Además de los mecanismos inmunes hay otras respuestas que influyen en la resistencia a las infecciones virales. La más importante y específica es la producción de interferón, pero también intervienen diversos factores inespecíficos, como fagocitosis, temperatura corporal, edad, nutrición y equilibrio hormonal.

##### 5.2.3.3.1. Interferón.

El interferón es una proteína de peso molecular aproximadamente 30 000. Se forma en casi todos los tipos de células animales que se han infectado con virus. Una vez liberado por células infectadas, protege las células no infectadas de la lesión subsiguiente provocada por virus, inhibiendo la multiplicación viral de dichas células. El interferón es específico de especies, pero no de virus; o sea, que el

provocado en una especie interfiere con la multiplicación de casi todos los virus en dicha especie, pero posee muy poca acción antiviral en especies que no son aquella de la cual se ha obtenido. Los interferones de especies estrechamente relacionadas muestran reacciones cruzadas. Por ejemplo, el interferón del mono confiere cierta protección al hombre contra las virosis.

Ciertos virus son inductores mucho más eficaces de interferón que otros, y algunos son eficaces incluso después de inactivados por luz ultravioleta. El ácido nucleico viral es el componente que induce el interferón; otros componentes virales carecen de efecto. La producción de interferón es inhibida por actinomicina D que impide la transcripción del DNA de la célula, y también por la puromicina que impide la traslación de RNAm en proteína a nivel de los ribosomas. La síntesis de interferón puede descubrirse una hora, aproximadamente, después de la infección viral. El ritmo de síntesis va aumentando durante las horas siguientes, alcanzando un máximo en etapa avanzada de la infección.

El interferón liberado por células infectadas no perturba directamente la producción de nuevos virus. Actúa sobre el DNA de otras células provocando la formación en los ribosomas de una segunda proteína denominada proteína inhibidora de la traslación de RNAm especificados por virus en los ribosomas de la célula. Así pues, el interferón, a través de la proteína inhibidora de la traslación, no inhibe la absorción viral, la penetración, la desaparición del revestimiento o la transcripción del ácido nucleico viral; pero sí impide la traslación del RNAm viral en nuevas proteínas virales, y, por lo tanto, bloquea la multiplicación del virus. La proteína inhibidora de traslación es específica en su acción sobre diversos RNAm virales. Carece de acción sobre los RNAm celulares, de manera que la síntesis de proteína celular no está perturbada. Aunque el interferón es una alternativa poco agresiva en comparación con los fármacos que se utilizan en las virosis, su aplicación se ha asociado con fiebre y fatiga, la administración prolongada produce pérdida de pelo. Se observa leucopenia relacionada con la dosis. La aplicación tópica intranasal de interferón se ha asociado con hemorragias puntuales en la mucosa nasal en algunos pacientes.

Diversos organismos que no son virus (por ejemplo Chlamydia, Rickettsia, algunas bacterias y algunos protozoarios) inducen la formación de proteínas antivirales de tipo interferón en animales. Estas proteínas, parecidas al interferón, suelen tener un peso molecular más elevado que los interferones provocados por virus. Por lo tanto, la

producción de proteínas de tipo interferón puede ser una respuesta celular general ante ácidos nucleicos extraños.

#### 5.2.3.3.2. Fagocitos.

Los leucocitos polimorfonucleares forman parte de un importante mecanismo de defensa contra infecciones bacterianas, pero desempeña poco papel protector contra las virosis, especialmente por cuanto muchas infecciones virales originan deficiencia de tales células. Sin embargo, los macrófagos fijos del sistema reticuloendotelial y los macrófagos circulantes (monocitos) tienen importancia para evitar la difusión de infección viral a través de las células corporales. Los macrófagos eliminan partículas virales de la sangre, y los virus no se multiplican en su interior. Además, los macrófagos pueden producir cantidades importantes de interferón que protege otras células del ataque viral.

#### 5.2.3.3.3. Temperatura corporal.

Muchos virus se multiplican más rápidamente a temperaturas ligeramente inferiores a la normal del cuerpo, y la multiplicación es inhibida cuando se eleva la temperatura. La respuesta inmune y la producción de interferón son más eficaces con temperaturas corporales altas, y estos son factores importantes para inhibir la multiplicación viral. La mayor parte de virosis se acompañan de fiebre que, por lo tanto, puede constituir un importante mecanismo protector.

#### 5.2.3.3.4. Edad.

En general, las virosis tienden a ser muy graves en el recién nacido debido a su inmadurez inmunológica. Con el desarrollo de la competencia inmunológica las virosis van siendo menos graves durante la infancia y a comienzos de la edad adulta, pero vuelven a adquirir gravedad en las personas de edad debido a la intervención de varios factores inespecíficos que disminuyen la capacidad de resistir las enfermedades.

#### 5.2.3.3.5. Nutrición.

Una grave deficiencia nutricional perturba la producción de anticuerpos y la actividad de fagocitos, con lo cual aumenta la susceptibilidad para las enfermedades infecciosas. Además, la

tendencia a la infección aumenta con la desnutrición, debido a la frecuente presencia de lesiones en piel y mucosas que provienen en gran parte de deficiencias vitamínicas.

#### 5.2.3.3.6. Hormonas.

La influencia mejor documentada de hormonas sobre virosis es la de los corticosteroides. Los corticosteroides administrados terapéuticamente por otros motivos pueden exacerbar infecciones virales deprimiendo la respuesta inmune, inhibiendo la producción de interferón, y estabilizando los lisosomas, con lo cual se impide la liberación de nucleasas que pudieran destruir ácido nucleico viral.

#### 5.2.3.3.7. Inmunización.

Aunque el desarrollo de fármacos antivirales está en curso, la inmunización con vacunas virales activas, o la inmunización pasiva con inmunoglobulinas, sigue proporcionando el medio más seguro de protección contra virosis.

Las vacunas se preparan haciendo que los virus pierdan su poder ofensivo sin destruir su capacidad inmunógena. Las vacunas vivas han perdido su peligrosidad bien sea seleccionando mutantes avirulentos provocados pasando el tipo salvaje original del virus a través de especies que no son el hombre (por ejemplo fiebre amarilla, poliomielitis de Sabin, sarampión, paperas, rubeola, rabia), o seleccionando un mutante natural avirulento (por ejemplo virus de vacuna utilizado para proteger contra la viruela).

Las ventajas de las vacunas vivas son que resultan eficaces después de una sola dosis y que suelen administrarse por la misma vía que corresponde a lo normal de infección, de manera que producen anticuerpos tanto locales como sistémicos. Las desventajas de las vacunas vivas son la posibilidad muy baja de disminuir la virulencia, la de que pueden contener virus contaminantes, y que la interferencia con virus ya presentes quizá evite la infección por el virus que contiene la vacuna.

Las vacunas muertas deben prepararse tratando el virus lento con formaldehído. Las ventajas de las vacunas muertas incluyen su estabilidad y la posibilidad de producir vacunas mixtas. Estas pueden tener gran importancia en relación con el elevado número de virus que provocan enfermedades respiratorias. Las vacunas vivas mixtas serían menos eficaces por la posible interferencia mutua entre los virus componentes.

Los inconvenientes de las vacunas muertas son la necesidad de varias dosis y de darlas por inyección; por lo tanto, no se desarrolla inmunidad local. En general, las vacunas muertas son menos eficaces que las vivas, las únicas actualmente en uso amplio son las vacunas de influenza, aunque también se dispone de vacunas vivas atenuadas para administración nasal. Se emplea a veces una vacuna inactivada contra la rabia. La vacuna de poliovirus muerto (Salk) y de sarampión muerto han sido substituidas por vacunas vivas atenuadas.

Los trabajos actuales sobre vacunas virales incluyen intentos para mejorar productos existentes y desarrollar antígenos inmunizantes contra enfermedades para las cuales hoy por hoy no hay vacunas disponibles<sup>36</sup>. La influenza es una amenaza mundial para la salud, provoca gran mortalidad y morbilidad en personas de edad y en las que sufren trastornos crónicos. En adultos jóvenes una epidemia de influenza provoca grandes pérdidas de capacidad de trabajos. Las vacunas de influenza frecuentemente solo tienen empleo limitado debido a que el virus sufre grandes variaciones en sus propiedades antigénicas. Cuando son eficaces, la protección de la vacuna sólo dura un año. Las nuevas técnicas de producción prometen lograr vacunas mejoradas. Por ejemplo se ha comprobado que el aceite de cacahuete añadido a vacuna de influenza aumenta su respuesta de anticuerpos. Se han desarrollado cepas de influenza recombinadas produciendo en el laboratorio híbridos de virus con cepas de nueva aparición. Entonces pueden seleccionarse mutantes adecuadas con las propiedades antigénicas requeridas, y preparar rápidamente vacunas apropiadas.



#### 5.2.4. TERAPIA NO FARMACOLOGICA DE LAS INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS EN NIÑOS.

En varias ocasiones los niños presentan cuadros infecciosos de las vías respiratorias que son leves, entre los más comunes se encuentran el resfriado y los trastornos faríngeos, que algunas veces no son muy severo y no bienen acompañados de complicaciones que puedan poner en peligro la vida de los infantes. En estos casos puede ser recomendable una terapia no farmacológica que consiste en dejar fluir el catarro, evitando al máximo los antigripales, ya que, estos medicamentos solamente retienen el flujo normal de moco, ocasionan congestión nasal y dolor de cabeza. Si existe congestión nasal no es recomendable aplicar gotas nasales de patente para evitar la falta de ventilación puesto que el efecto es solo temporal y a la larga perjudica la función normal de los cornetes; en estos casos es mejor lavar la nariz con agua herbida tibia utilizando un gotero y en seguida de la aplicación del agua sonar la nariz, primero de un lado y después del otro, nunca los dos lados al mismo tiempo. Abrigar perfectamente a los niños, ofrecerles abundantes líquidos calientes y evitar someterlos a cambios bruscos de temperatura (si están en un lugar caliente no someterlos después a bajas temperaturas), ya que, como se ha mencionado anteriormente, los microorganismos en especial los virus se replican favorablemente a temperaturas ligeramente abajo de la temperatura corporal.

Se recomienda que los niños duerman durante 2 noches semisentados para evitar que el moco pase al oído y lo infecte, ocasionándole un dolor intenso que generalmente, se presenta por las noches.

En caso de fiebre de 38 grados o mas, aplicar bolsas de hielo en la cabeza y en el abdomen. Es importante que el niño reciba una excelente alimentación ya que, de esto dependerá su pronta recuperación, debe de ser equilibrada para que reciba el aporte necesario de carbohidratos, grasas, proteínas, minerales y vitaminas, en especial la vitamina C útil en la prevención de las infecciones respiratorias. Es necesario mantener a los pacientes con cuadros faríngeos y con resfriado común alejados del polvo, contaminación ambiental y humo de cigarro, pues estos provocan una irritación severa, de las vías respiratorias.

Si después de 3 días no hay mejoría o aparece moco verdoso, se recomienda acudir al médico.

### 5.3. REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS EN NIÑOS.

En pediatría, la tarea de identificar efectos adversos de los fármacos conlleva al problema de que pocos o quizá ningún medicamento ha sido sometido a pruebas preclínicas,<sup>17</sup> sin embargo, por el tipo de paciente, resulta clara la importancia de la identificación de efectos adversos en niños. Algunos estudios han postulado que sólo se ha percibido una pequeña proporción de la real magnitud de este problema.

En un estudio realizado por Mullick clasifica por frecuencia de toxicidad a los grupos farmacológicos en orden decreciente de la siguiente manera: antibacterianos, analgésicos, antineoplásicos, metales pesados, tranquilizantes, esteroides, anticonvulsivos, anestésicos, agentes contra la malaria, barbitúricos y preparados antitiroideos.

Los síntomas o signos clínicos que siguen a la administración de medicamentos a niños, ocurre con más frecuencia en hospital (10 a 20% de pacientes hospitalizados) que fuera de él (3 a 5% de niños que reciben medicamentos). Cerca de 2 a 3% de las admisiones hospitalarias se deben a reacciones adversas a los medicamentos. Las reacciones más comunes en la comunidad son somnolencia, diarrea y dolor abdominal, mientras que en el hospital los signos más frecuentes son erupciones, somnolencia y vómito<sup>17</sup>.

A continuación se describen las reacciones adversas provocadas por antibacterianos y antivirales útiles en infecciones respiratorias en niños y en el apéndice se describen las reacciones adversas a los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia en pediatría.

#### 5.3.1. NOTIFICACIONES DE LAS REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR EL USO DE ANTIBACTERIANOS EN NIÑOS.

En el cuadro 5-7 se presenta una relación de los principales efectos adversos provocados por los antibacterianos usados en infecciones de vías respiratorias en niños.

Las aminopenicilinas como la amoxicilina y la ampicilina se relacionan mucho con erupciones tipo morbiliforme, en particular en niños con fiebre ganglionar, se han confirmado en los niños alteraciones gastrointestinales como diarrea y vómito<sup>44</sup>, alergias diversas dependientes de la dosis, así como, somnolencia, dolor de

cabeza, hiperactividad, anorexia, fiebre, eritema multiforme, uremia y hemólisis.

Las penicilinas producen relativamente pocos efectos adversos relacionados con la dosis, es decir, poseen una muy buena toxicidad selectiva porque su sitio blanco en la célula bacteriana (la pared celular/transpeptidasa) no tiene contraparte en las células de los mamíferos. La inyección intramuscular es dolorosa y la penicilina es irritante para los tejidos. Las transaminasas séricas y la deshidrogenasa láctica pueden aumentar como consecuencia de daño local al músculo. En algunas personas que reciben penicilina por vía intravenosa, surgen flebitis o tromboflebitis. Las dosis orales pueden causar náuseas con o sin vómito y diarrea de leve a intensa, estas manifestaciones suelen depender de la dosis del fármaco. Los efectos tóxicos del potasio administrado con altas dosis de penicilina G o penicilina V potásica pueden afectar de forma adversa el músculo cardíaco ya lesionado. Se ha informado granulocitopenia y depresión de la médula ósea.

Se sabe que se producen sobreinfecciones después de la administración de penicilinas. Son más frecuentes con la administración oral y se ven con las penicilinas de amplio espectro, como la ampicilina, más a menudo que con los agentes de espectro reducido, como la penicilina G o V. Sin embargo, las sobreinfecciones pueden ser severas y se ha observado el desarrollo de colitis pseudomembranosa por proliferación excesiva y producción de una toxina por parte de *C. difficile*, ya que la penicilina cambia la composición de la microflora al eliminar microorganismos sensibles. El fenómeno comentado casi nunca tiene trascendencia clínica y poco después de interrumpir el uso del antibacteriano se restablece la microflora normal.

Las reacciones de hipersensibilidad más comunes, que se presentan por el uso de las penicilinas, son las reacciones de hipersensibilidad que a veces aparecen con cualquier presentación de la penicilina y que van desde erupciones cutáneas de todos los tipos hasta reacciones más severas como angioedema y anafilaxia.

Cuando se inyecta penicilina accidentalmente en el nervio ciático, surge dolor intenso y disfunción en el área de distribución de dicho nervio y persiste durante semanas. La administración parenteral de grandes dosis de penicilina (más de 20 millones de unidades/día o menos en caso de insuficiencia renal) puede producir letargia, confusión espasmos, mioclonía multifocal o convulsiones epileptiformes localizadas o generalizadas. Todas ellas suelen ocurrir cuando hay insuficiencia renal, lesiones localizadas del sistema

nervioso central (SNC) o hiponatremia. Si la concentración de penicilina G en el líquido cefalorraquídeo rebasa los 10 microg/mL, es frecuente que aparezca disfunción notable del sistema nervioso central.

La inyección de penicilina G procaínica puede ocasionar una reacción inmediata que se caracteriza por mareos, tinnitus, cefaleas, alucinaciones y a veces convulsiones; surge por la liberación rápida de concentraciones tóxicas de procaína.

El efecto adverso más común de las cefalosporinas es la hipersensibilidad. Se observan reacciones inmediatas como anafilaxia, broncospasmo y urticaria. Con mayor frecuencia, aparecen erupciones maculopapulares por lo regular después de varios días de administrar los fármacos que a veces se acompañan de fiebre y eosinofilia.

Los individuos con el antecedente de una respuesta leve o temporalmente lejana a la penicilina al parecer están en menor riesgo de presentar erupciones u otra reacción alérgica después de recibir una cefalosporina. Sin embargo, los enfermos que han tenido una reacción inmediata, grave y reciente a una penicilina deben recibir la cefalosporina con enorme cautela si es que se les administra. Aparece a menudo una reacción de Coombs positiva en sujetos que reciben grandes dosis de una cefalosporina. La hemodiálisis casi nunca se acompaña de dicho fenómeno aunque se han señalado algunos casos. Las cefalosporinas han producido casos infrecuentes de depresión de médula roja caracterizada por granulocitopenia.

Se ha dicho que las cefalosporinas pueden ser compuestos nefrotóxicos aunque no dañan tanto al riñón como los aminoglucósidos o las polimixinas. Después de administrar dosis de cefaloridina mayores de 4 g/día, se ha observado necrosis tubular renal; el medicamento mencionado ya no se distribuye en Estados Unidos. Otras cefalosporinas son mucho menos tóxicas y a dosis recomendadas rara vez producen toxicidad renal notable, cuando se utilizan solas. Dosis altas de cefalotina han originado necrosis tubular renal en algunos casos, y las dosis usuales han ocasionado nefrotoxicidad en personas con nefropatía preexistente. Hay datos de que la administración concomitante de cefalotina y gentamicina o tobramicina actúan de manera sinérgica para causar nefrotoxicidad. La diarrea puede surgir por la administración de cefalosporinas y puede ser más frecuente con el uso de cefoperazona, tal vez por su mayor excreción por la bilis, la cefalexina produce en niños diarrea y somnolencia por un mecanismo desconocido. Con el cefamandol, cefotetán, moxalactam y cefoperazona, se ha observado una intolerancia al alcohol.

Sólo en raras ocasiones surgen efectos adversos graves por la eritromicina y entre las reacciones alérgicas observadas están fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas, solas o en combinación, las manifestaciones mencionadas desaparecen poco después de interrumpir el tratamiento. La hepatitis colestásica es el efecto adverso más notable; ésta es causada más bien por el estolato de eritromicina y sólo en infrecuentes ocasiones, por el etilsuccinato o el estearato. La enfermedad comienza entre el décimo y el vigésimo días del tratamiento y se caracteriza inicialmente por náusea, vómito y cólicos abdominales. El dolor suele semejar al de la colecistitis aguda y a veces se ha efectuado cirugía innecesaria. Los síntomas comentados son seguidos poco después por ictericia que en ocasiones se acompaña de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y mayor acción de las transaminasas en plasma. La biopsia de hígado señala colestasis, infiltración periportal por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, y a veces necrosis de los hepatocitos vecinos. Todas las manifestaciones suelen desaparecer luego de días de interrumpir la farmacoterapia y casi nunca se prolongan. El síndrome puede constituir una reacción de hipersensibilidad al éster estolato. Se han observado también a veces incrementos pequeños del valor sérico de la aspartato aminotransferasa. La sal estolato de eritromicina indujo en niños problemas gastrointestinales en tratamientos prolongados. Para la estreptomina se hace incapié en no sobredosificar debido al uso de mezclas con penicilina diseñadas para adultos, y dosificando con base en la penicilina el efecto es potencialmente letal.

La ingestión de eritromicina y, sobre todo, dosis grandes suele acompañarse de molestias epigástricas que pueden ser muy intensas. La administración intravenosa de eritromicina puede causar síntomas similares como cólicos abdominales, náusea, vómito y diarrea. No se ha precisado el mecanismo que explica dichas reacciones adversas, pero se ha demostrado que la eritromicina actúa como un agonista de los receptores de motilidad para estimular la motilidad gastrointestinal. De alguna manera, los síntomas gastrointestinales parecen depender de la dosis y surgen con mayor frecuencia en niños y en adultos jóvenes; pueden ser disminuidos al prolongar el lapso de venoclisis a una hora o con el tratamiento previo a base de glucopirrolato. El goteo intravenoso a dosis de 1 g incluso si se disuelve en gran volumen de solución, suele ocasionar tromboflebitis y esta respuesta puede llevarse al mínimo al hacer que la velocidad de goteo sea lenta.

En infrecuentes ocasiones se ha señalado que la eritromicina causa arritmias, incluida la prolongación del intervalo QT con taquicardia ventricular. Casi todos los pacientes con tal problema

tenían una cardiopatía de base, o las arritmias aparecían con la farmacoterapia por combinación que incluía eritromicina, por ejemplo, terfenadina y eritromicina.

La deficiencia auditiva transitoria (hipoacusia) es una complicación posible del tratamiento con eritromicina y se ha observado después de administrar por vía intravenosa grandes dosis del gluceptato o del lactobionato o de ingerir altas dosis del estolato. En cinco lactantes, durante la administración del estolato de eritromicina, se observó estenosis pilórica hipertrófica.

La incidencia publicada de diarrea por administración de clindamicina varía de 2 a 20%. Un número de pacientes ha presentado colitis pseudomembranosa por una toxina de *Clostridium difficile*; dicha colitis se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, fiebre, moco y sangre en heces. Se observan placas blancas o amarillentas en la mucosa del colon. Este síndrome puede ser letal. Por lo común, se cura al interrumpir el uso del fármaco, y a veces junto con la ingestión de metronidazol o vancomicina, pero se sabe de recidivas.

En 10% de los enfermos tratados con clindamicina, pueden surgir erupciones cutáneas.

Otras reacciones poco habituales incluyen eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson), incremento reversible de la aspartato aminotransferasa y de la alanina aminotransferasa, granulocitopenia, trombocitopenia y reacciones anafilácticas. Después de la administración intravenosa del fármaco, puede haber tromboflebitis local. La clindamicina inhibe la función neuromuscular.

El efecto adverso más importante del cloranfenicol es una forma rara, pero a menudo letal, de aplasia de la médula ósea que lleva a la pancitopenia, en los pacientes que sobreviven hay una incidencia anormalmente elevada de leucemia.

El cloranfenicol también causa una anemia relacionada con la dosis caracterizada por un defecto de la maduración de los eritrocitos. Es posible que sea resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas de la membrana mitocondrial interna por parte del cloranfenicol. Esto puede ser letal pero, en general, se revierte cuando se suspende el tratamiento.

La administración de cloranfenicol cuando se administra en dosis excesivas ha tenido resultados letales en los lactantes, neonatos y sobre todo en prematuros debido al síndrome gris, ya que estos pacientes tienen una función hepática inmadura y no son capaces de inactivar al cloranfenicol por glucuronidación. Además, los lactantes tienen riñones inmaduros y no pueden excretar el fármaco con la misma velocidad que los niños más grandes o los adultos. El síndrome

MEDICAMENTO	EDAD	REACCIONES ADVERSAS
Amikacina (aminoglucósido)	Prematuros mayores de 35 semanas	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad en prematuros pues su depuración se reduce.
Amoxicilina y ampicilina	Todas	Diarrea, somnolencia, erupciones, dolor de cabeza, hiperactividad, anorexia, fiebre, eritema multiforme, uremia, hemólisis, vómito.
Cefalotina (cefalosporina)	Todas	Dolor al inyectar, fiebre, absceso estéril, Coombs, urticaria, eosinofilia, neutropenia, leucopenia y daño renal.
Clindamicina	Todas	Síndrome de colitis pseudomembranosa, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, inhibición de la función neuromuscular.
Cloranfenicol	Neonatos	Colapso vascular a grandes dosis 200-230 mg/kg/día pero puede presentarse a dosis convencionales, de 2 a 9 días de administración hay anorexia, vómito, disnea. Los niños tienen la mitad de la capacidad para biotransformar el cloranfenicol.
Eritromicina	Todas	Diarrea, somnolencia, dolor abdominal, colestasis intrahepática, eosinofilia, elevación de la bilirrubina y transaminasas.
Gentamicina (aminoglucósido)	Prematuros	Contrario a lo observado en niños y adultos, la administración oral de este fármaco en prematuros sí logra niveles plasmáticos superiores a 0.5 mg/mL. Si además se administra gentamicina parenteral se pueden lograr niveles tóxicos y bloqueo neuromuscular.
Penicilinas G, Penicilina G Benzatínica, Penicilina G procaínica		Reacciones alérgicas (rash, anafilaxia, urticaria, fiebre), cambios en la flora intestinal, superinfección por cándida, diarrea, anemia hemolítica, hematuria y nefritis intersticial. Dosis muy elevadas son nefrotóxicas y pueden causar convulsiones.
Sulfametoxazol- trimetoprim	Todas	Neutropenia, trombocitopenia transitoria, anemia, urticaria, eritema multiforme, inflamación articular
Sulfonamidas	Prematuros	Aumenta la frecuencia de kernicterus, asociado con niveles de 15 mg/100ml de bilirrubina sérica.

Cuadro 5-7 reacciones adversas de los antibacterianos que se usan en la terapia de las infecciones de vías respiratorias en pediatría.

gris comienza dos a nueve días después de iniciado el tratamiento (en promedio 4 días). Las manifestaciones de las primeras 24 h son vómito debido a la acumulación del fármaco, inapetencia para mamar,

respiración irregular y rápida, distensión abdominal, periodos de cianosis y expulsión de heces laxas y verdosas. El cuadro es muy grave al final del primer día, y en las siguientes 24 h los niños se tornan flácidos y presentan hipotermia. Los infantes mueren con un color gris cianótico. Se ha detectado un nuevo efecto adverso para el cloranfenicol en infantes que es el colapso cardiovascular y la disnea aún a dosis terapéuticas, debido a que la capacidad de los niños para depurar el cloranfenicol es tan sólo la mitad de la observada en adultos.

Las erupciones maculares o vesiculosas de la piel aunque son relativamente infrecuentes, se manifiestan como consecuencia de hipersensibilidad al cloranfenicol. La fiebre puede surgir en forma simultánea o como única manifestación.

Después de la ingestión de cloranfenicol puede aparecer náusea, sabor desagradable e irritación perineal, entre los efectos infrecuentes producidos por dicho antibacteriano están visión borrosa y parestesias digitales. En 3 a 5% de niños con mucoviscidosis que reciben cloranfenicol, se ha observado neuritis óptica. Hay pérdida simétrica de neuronas ganglionares de la retina y atrofia de las fibras del nervio óptico.

Todos los aminoglucósidos tienen la capacidad de producir toxicidad reversible e irreversible de tipo vestibular, coclear y renal; estos efectos adversos complican su empleo.

Después de administrar cualquiera de los aminoglucósidos, puede haber disfunción vestibular y auditiva. Los estudios en animales y seres humanos han corroborado la acumulación progresiva de estos fármacos en la perilinfa y endolinfa del oído interno. La acumulación surge sobre todo cuando son altas sus concentraciones en plasma. Es lenta la difusión retrógrada hacia la corriente sanguínea; las vidas medias de los aminoglucósidos son 5 a 6 veces mayores en los líquidos del oído que en plasma. La ototoxicidad es más manifiesta en individuos con cifras siempre elevadas del medicamento en plasma. La ototoxicidad es reversible en gran medida y es consecuencia de la destrucción progresiva de las neuronas sensitivas vestibulares o cocleares, que son muy sensibles a sufrir daño por aminoglucósidos. Al aumentar la dosis y prolongar la exposición, el daño evoluciona desde la base del caracol en que se procesan los sonidos de alta frecuencia hasta la punta, sitio que es necesario para la percepción de frecuencias bajas. Se ha demostrado, en casos de ototoxicidad experimental, que los cambios incipientes inducidos por aminoglucósidos son reversibles por acción del calcio. Sin embargo, una vez que se pierden las neuronas sensitivas, no hay regeneración;



como consecuencia, ocurre degeneración retrógrada del nervio auditivo y la pérdida auditiva es irreversible.

Se sabe que 8 a 26% de individuos que reciben un aminoglucósido por más de varios días mostrarán transtorno renal leve, que casi siempre es reversible. La toxicidad al parecer es resultado de acumulación notable y de retención ávida del aminoglucósido en las células tubulares proximales. Después de varios días surge un defecto en la capacidad de concentración del riñón, así como proteinuria leve y también cilindros hialinos y granulados. En raras ocasiones, aparece necrosis tubular aguda y grave, pero el dato importante más frecuente es el aumento leve de la creatinina plasmática; y en muy contadas ocasiones aparecen hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. La insuficiencia de la función renal casi siempre es reversible porque las células tubulares proximales poseen capacidad de regeneración.

Algunas variables al parecer influyen en la nefrotoxicidad por aminoglucósidos. La toxicidad guarda relación con la cantidad total del fármaco administrado y, por consecuencia, tal fenómeno muy probablemente surja con ciclos terapéuticos más largos. La venoclisis continua es más nefrotoxica en perros y ratas que la aplicación intermitente, y las concentraciones constantes del fármaco en plasma superiores al nivel crítico, que se manifiesta por incremento de las cifras séricas mínimas, guardan relación con la toxicidad en seres humanos. Los estudios en animales indican que hay menor nefrotoxicidad sin disminución de la eficiencia cuando los fármacos de esta categoría se administran una vez al día. Se han publicado datos de algunos estudios clínicos que comparan eficacia y toxicidad de un régimen de administración una vez al día, con múltiples dosis diarias de diversos aminoglucósidos, incluidos gentamicina, amikacina, netilmicina y tobramicina. Un dato constante es que la administración de una sola dosis diaria no es más tóxica y, en algunos estudios, es menos tóxica en múltiples dosis, sin pérdida de la eficacia.

El potencial nefrotóxico varía entre aminoglucósidos individuales. En animales de experimentación, la toxicidad relativa se relaciona con la concentración del fármaco que se halla en la corteza renal; sin embargo no siempre los estudios en seres humanos han corroborado este dato. La estreptomycinina no se concentra en la corteza renal y por ello es la menos nefrotoxica. Gran parte de la controversia ha girado alrededor de las toxicidades relativas de gentamicina y tobramicina. La gentamicina es concentrada en el riñón a un grado mayor que la tobramicina, pero varias investigaciones clínicas con sujetos testigo han generado diversas cifras y estimaciones de su nefrotoxicidad relativa; en caso de que en seres humanos existan diferencias entre la

toxicidad renal de uno y otro aminoglucósido, al parecer éstas son mínimas.

Se ha atribuido a los aminoglucósidos una reacción tóxica infrecuente que incluye bloqueo neuromuscular agudo y apnea. En una revisión de 83 publicaciones de parálisis muscular duradera, se señaló que una de las causas más frecuentes era el uso de neomicina. El orden decreciente de capacidad para producir bloqueo es: neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina y tobramicina. En particular la administración de estreptomina puede producir disfunción del nervio óptico. Entre las reacciones tóxicas a estreptomina menos comunes está la neuritis periférica; esto puede depender de la inyección accidental de un nervio en el curso de la terapéutica parenteral o toxicidad que afectó nervios en un sitio remoto al de la administración del antibacteriano. Después de administrar el medicamento surgen parestesias que con gran frecuencia son peribucales pero pueden aparecer en otras áreas de la cara o incluso en las manos y, se manifiestan 30 a 60 minutos después de la inyección del medicamento, y a veces persisten varias horas.

Las reacciones adversas más graves e importantes generadas por la gentamicina incluyen neurotoxicidad y ototoxicidad irreversible. Contrariamente a lo observado en niños y adultos, la administración oral de este fármaco en prematuros logra niveles plasmáticos altos dando origen a efectos tóxicos indeseados. La administración intrarraquídea o intraventricular (cerebral) puede causar inflamación local y culminar en radiculitis.

En términos generales, los aminoglucósidos poseen escaso potencial alergénico y son infrecuentes la anafilaxia y las erupciones. Se han señalado reacciones ocasionales de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico. Los aminoglucósidos por administración parenteral no ocasionan colitis pseudomembranosa tal vez porque no alteran la flora anaerobia normal.

A pesar de las modificaciones de la estructura molecular para mejorar la solubilidad y reducir las reacciones adversas, todavía se producen efectos colaterales con las sulfonamidas. Los principales efectos adversos de los preparados disponibles en la actualidad son los fenómenos de hipersensibilidad y los efectos tóxicos hematológicos. La hipersensibilidad cutánea se manifiesta con más frecuencia como fotosensibilidad, eritema nodoso, dermatitis exfoliativa o el síndrome de Stevens-Johnson. Las erupciones pueden acompañarse de una enfermedad del tipo de la enfermedad del suero.

El síndrome de Stevens-Johnson es el efecto tóxico cutáneo más severo e incluye eritema multiforme y ulceraciones cutáneas. Puede ser letal. Debido a la frecuencia y severidad de esta reacción adversa, ya no se dispone de los preparados de sulfonamidas de acción prolongada en los Estados Unidos.

Los efectos tóxicos hematológicos pueden consistir en agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hematóblástica y la trombocitopenia en general son reversibles con la suspensión del tratamiento.

La sulfadiazina puede causar cristaluria, dolor, hematuria y anuria. La hidratación y la alcalinización de la orina minimizan la probabilidad de la precipitación de cristales. Las sulfonamidas también pueden causar necrosis tubular en ausencia de precipitación de cristales.

La hepatotóxicidad, que se manifiesta con necrosis focal o difusa e ictericia colestásica. Las sulfonamidas pueden desplazar a la bilirrubina en los sitios de unión con la albúmina y pueden llevar al kernicterus en los neonatos. Los efectos colaterales gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómito y diarrea son menos comunes.

Se ha informado, excepcionalmente, una amplia variedad de efectos tóxicos neurológicos, que incluyen cefaleas, letargo, mareos y depresión mental. La administración intravenosa se asocia con poca frecuencia con dolor en el sitio de la infusión.

No hay datos de que la administración de trimetoprim-sulfametoxazol a las dosis recomendadas induzcan deficiencia de folato en personas normales. No obstante, es relativamente pequeño el margen entre la toxicidad para las bacterias y la correspondiente a seres humanos cuando las células del paciente muestran deficiencia de folato. En tales casos, la combinación mencionada puede causar o desencadenar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. En el uso diario la combinación al parecer causa poca toxicidad. En promedio el 75% de los efectos adversos se manifiestan en piel; éstos son los datos característicos generados por sulfonamidas. Sin embargo, se ha señalado que la combinación trimetoprim-sulfametoxazol causa incluso tres veces más reacciones dermatológicas que el sulfisoxazol solo. La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son infrecuentes. La náusea y el vómito son las reacciones gastrointestinales más habituales y la diarrea es infrecuente. La glositis y estomatitis son relativamente comunes. A veces surge ictericia leve y transitoria y al parecer posee las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. Las reacciones del sistema nervioso central consisten en cefalea, depresión y

alucinaciones que se sabe son producidas por sulfonamidas. Las reacciones hematológicas además de las mencionadas incluyen varios tipos de anemia (aplásica, hemolítica y macrocítica), trastornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein y sulfahemoglobinemia. Puede haber perturbación permanente de la función renal con el uso de trimetoprim-sulfametoxazol en personas con nefropatía y en individuos con función renal normal se ha observado una disminución reversible en la depuración de creatinina.

### 5.3.2. NOTIFICACIONES DE LAS REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR EL USO DE ANTIVIRALES EN NIÑOS.

De acuerdo a la información proporcionada por las diferentes publicaciones en revistas médicas y de investigación, así como lo reportado en los libros se sabe que muchos medicamentos potencialmente antivirales suelen probarse primero contra virus desarrollados en embriones de pollo en cultivo de tejido. Agentes que resultan eficaces se prueban luego contra enfermedades virales específicas provocadas en animales (ratón, rata, conejo, mono), si es posible, y se llevan a cabo pruebas de toxicidad en gran escala en animales antes que cualquier agente prometedor se someta a ensayo clínico. Muchos fármacos potencialmente útiles no se han llegado a la etapa de pruebas en animales debido a que, como, se ha venido mencionando a lo largo de este trabajo muchos antivirales son muy tóxicos para la célula huésped es decir, no cuentan con una toxicidad selectiva; o sea que el fármaco ha de ser tóxico para el virus en cuestión pero relativamente atóxico para el huésped, debido a esta causa tampoco se prueban en humanos (hombre adulto); mucho menos en niños.

A continuación se describirán las reacciones adversas que provocan los antivirales utilizados en infecciones respiratorias (amantadina, ribavirina, isoprinosine, rimantadina, WIN 38020, zanamavir y GS 4104), pero de una manera generalizada (en todo el género humano, no importando sexo, edad, raza, etc.), ya que en la literatura existen muy pocos reportes de reacciones adversas específicas para niños.

La amantadina causa efectos adversos que incluyen, mareos, ansiedad e insomnio; algunos pacientes han tenido ataxia y confusión, reversibles al interrumpir el fármaco. En algunos estudios clínicos controlados de la amantadina como agente antiviral estos síntomas fueron referidos igualmente por los participantes que recibieron

aspirina o acetaminofeno solo. La retención urinaria es otro efecto adverso potencial; provoca además lenguaje furfullado, puede provocar la liberación de catecolaminas almacenadas.

La administración oral de ribavirina causa anemia normocítica y anemia normocrómica transitorias, relacionadas con la dosis (ceden al interrumpir el tratamiento), exantema, conjuntivitis. Se comporta inmunosupresoramente a dosis altas y tratamientos prolongados. Es liposoluble, por lo cual no cruza la barrera hematoencefálica. Su administración en aerosol a producido una severa interferencia mecánica en la respiración asistida debida a la precipitación del fármaco en los respiradores mecánicos. Se ha documentado el deterioro de la función respiratoria en algunos lactantes y adultos tratados con la ribavirina en aerosol, pero el papel del fármaco como causa de estos sucesos clínicos no es seguro.

La rimantadina es un análogo de la amantadina como ya se menciona anteriormente, sus efectos adversos son menores que los de la amantadina.

Las reacciones adversas de los antivirales isoprinosine, zanamavir, GS 4104 y WIN 38020 no han sido comprobadas clínicamente en niños.

#### 5.4. HIPERSENSIBILIDAD Y ALERGIAS.

Los medicamentos también activan al sistema inmunitario de modo indeseable, lo que aparece, como reacciones adversas; estas reacciones generalmente se agrupan en una amplia clasificación como "alergia por fármacos"<sup>8</sup>. En efecto, muchas reacciones a los medicamentos como las de la penicilina, yoduros, fenitoína y sulfonamidas son de naturaleza alérgica. Estas reacciones medicamentosas se manifiestan como erupciones cutáneas, edema, reacciones anafilactoides, fiebre y eosinofilia. Los fundamentos de la sensibilidad alérgica a los medicamentos han sido esclarecidos por el descubrimiento hecho de la clase IgE de inmunoglobulinas y una comprensión más clara del proceso de sensibilización y activación de los basófilos sanguíneos y células cebadas tisulares.

Otras reacciones a los medicamentos mediadas por mecanismos inmunitarios pueden tener otros mecanismos diferentes. Así, cada uno de los cuatro tipos principales de hipersensibilidad puede relacionarse con una reacción alérgica a medicamentos.

Tipo I: Reacciones alérgicas a picaduras y medicamentos mediadas por IgE que incluyen anafilaxis, urticaria y angioedema.

Tipo II: Reacciones alérgicas que son dependientes del complemento y por consiguiente comprenden a los anticuerpos IgG o IgM en las que el anticuerpo se fija a una célula sanguínea circulante sujeta a la lisis que depende del complemento.

Tipo III: Las reacciones medicamentosas son ejemplificadas por la enfermedad del suero, en la que interviene la IgG y es una vasculitis multisistémica dependiente del complemento.

Tipo IV: La alergia mediada por células es el mecanismo implicado en la dermatitis alérgica por contacto producida por los medicamentos de aplicación tópica.

En diversas reacciones medicamentosas pueden ocurrir más de uno de estos fenómenos de hipersensibilidad de manera simultánea. Algunas reacciones adversas a los medicamentos pueden ser erróneamente clasificadas como alérgicas o inmunitarias cuando en realidad son estados de deficiencia genética o idiosincrática y no mediadas por mecanismos inmunitarios (por ejemplo, la hemólisis debida a la primaquina en la deficiencia de G6PD o la anemia aplásica debida al cloranfenicol).

#### 5.4.1. MECANISMOS DE LA ALERGIA INMEDIATA A LOS FARMACOS (TIPO I).

Los mecanismos de la activación inmunitaria que actúan en este tipo de alergia son semejantes a las respuestas normales de anticuerpos humorales para las macromoléculas extrañas. Ahora, estos mecanismos se pueden situar en un aparato teórico que incluye un miembro aferente de la respuesta inmunitaria así como un miembro eferente que incluye los mediadores farmacológicos de la alergia. Estudios con animales de laboratorio demostraron que estos podían ser sensibilizados a sustancias químicas sencillas como el ácido pícrico (un hapteno) si se unían a una proteína portadora. Esta unión puede ocurrir en el cuerpo con un tejido normal o con las proteínas séricas que sirven como portadoras. La respuesta inmunitaria subsiguiente es específica para el hapteno aun cuando es necesaria la unión a un portador para el reconocimiento inmunitario. Sorprendentemente, el reconocimiento del portador está genéticamente determinado, aunque el huésped no produce anticuerpos para la proteína portadora. Cuando los fármacos sirven como haptenos, las células precursoras formadoras de anticuerpos que responden son, a menudo, las precursoras de células que

producen anticuerpos de la clase IgE. Las respuestas de anticuerpos específicos para la clase IgE son muy dependientes de los efectos de las células T colaboradoras. Las células T supresoras también pueden funcionar modulando o inhibiendo la respuesta de IgE. En los individuos no alérgicos, los valores de globulina IgE son los más bajos de cualquier inmunoglobulina (menos de 1 microg/mL), mientras que en la alergia pueden elevarse 10 veces o más. Los anticuerpos IgE tienen la propiedad de fijarse a los basófilos sanguíneos y a las células cebadas de los tejidos, y son descritos como anticuerpos sensibilizantes de la piel o reagínicos.

La fijación del anticuerpo IgE a los basófilos sanguíneos o a sus equivalentes tisulares (células cebadas) establece la fase de una reacción alérgica aguda. Cuando el fármaco agresor es reintroducido en el cuerpo, las moléculas del anticuerpo IgE sobre la superficie de los leucocitos basófilos sensibilizados se combinan con la forma antigénica del fármaco. Las células cebadas sensibilizadas de los tejidos o los basófilos sanguíneos son estimulados para liberar mediadores (por ejemplo histamina, leucotrienos) de los gránulos. La liberación de los mediadores se relaciona con una caída del AMP cíclico (AMPc) intracelular dentro de la célula cebada. Muchos de los fármacos que bloquean la liberación de los mediadores parecen actuar a través del mecanismo del AMP cíclico (por ejemplo las catecolaminas, los glucocorticoides, la teofilina) en diferentes sitios de acción dentro de la vía sintética del AMPc o de su degradación. Otras sustancias vasoactivas como las cininas también pueden ser generadas durante la liberación de histamina. Estos mediadores inician las respuestas cutáneas y del músculo liso inmediatas, provocando así la lesión tisular y la respuesta inflamatoria. Las reacciones inducidas por un mediador pueden ser devastadoras o mortales para el paciente, especialmente cuando producen faringospasmo, broncospasmo o hipotensión.

#### 5.4.1.1. TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO DE LA ALERGIA INMEDIATA.

Se puede explorar a un individuo en cuanto a su sensibilidad a un medicamento por una simple prueba de rasguño, es decir, aplicando una solución extremadamente diluida del medicamento a la piel. Si existe alergia, a menudo aparecerán ronchas e irritación inmediatamente. Sin embargo, en muchas ocasiones, la prueba cutánea puede ser negativa a pesar de la marca de hipersensibilidad

al hapteno o al producto metabólico del medicamento, u otras veces cuando el anticuerpo puede ser de una clase distinta de la IgE.

Los fármacos que modifican las respuestas alérgicas actúan en varios eslabones de esta cadena de sucesos. La prednisona, que se usa a menudo en las reacciones alérgicas intensas, es inmunosupresora y probablemente bloquea la proliferación de las clonas productoras de IgE, pudiendo inhibir la función de las células T colaboradoras en la respuesta de IgE. En el miembro eferente de la respuesta alérgica, el isoproterenol, la adrenalina y teofilina bloquean la liberación de mediadores de las células cebadas y de los basófilos y producen broncodilatación, en tanto que los antihistamínicos inhiben competitivamente la histamina que de otro modo produciría broncospasmo y aumento de permeabilidad capilar en el órgano terminal. Los glucocorticoides también pueden actuar reduciendo la lesión tisular y el edema en el tejido inflamado, así como desbloqueando las células  $\beta$  bloqueadas, facilitando con ello las acciones de las catecolaminas en las células que pueden haberse vuelto refractarias a la adrenalina o al isoproterenol. En la actualidad se encuentran bajo estudio clínico diversos agentes con actividad inhibitoria de la síntesis de leucotrienos, bajo el criterio de que podrían ser de utilidad en los trastornos alérgicos e inflamatorios agudos. El cromolín sódico útil en el tratamiento del asma alérgica, parece inhibir la liberación de los mediadores de la anafilaxis que son liberados después de la acción recíproca del anticuerpo y el antígeno.

#### 5.4.2. REACCIONES AUTOINMUNITARIAS A LOS FÁRMACOS (TIPO II).

Ciertos síndromes autoinmunitarios pueden ser inducidos por fármacos. Ejemplos de este fenómeno incluyen al lupus eritematoso diseminado posterior al tratamiento con hidralacina o procainamida, a la hepatitis lupoide debida a la sensibilidad a los catárticos, a la anemia hemolítica autoinmunitaria que resulta de la administración de metildopa, a la púrpura trombocitopénica debida a la quinidina y a la agranulocitosis causada por diversos fármacos. En estos estados autoinmunitarios inducidos por fármacos, se pueden demostrar anticuerpos para los constituyentes tisulares o para el fármaco. Los mecanismos inmunitarios también parecen intervenir en muchos casos adicionales de la llamada púrpura trombocitopénica idiopática, pero es más difícil demostrar los anticuerpos específicos. La plaqueta sanguínea o granulocito, es algunas veces un testigo inocente de una reacción inmunológica a un fármaco, pero es dañada o activada por



los complejos antígeno-anticuerpo o destruida por el sistema retículo endotelial, llevando a la aparición de púrpura trombocitopénica idiopática o agranulocitosis.

Afortunadamente, las reacciones autoinmunitarias a los fármacos por lo general desaparecen algunos meses después que el fármaco agresor es retirado. La terapéutica inmunosupresora no está justificada en estas reacciones a menos que la respuesta autoinmunitaria sea muy intensa.

#### 5.4.3. ENFERMEDAD DEL SUERO Y REACCIONES VASCULITICAS (TIPO III).

Las reacciones de la enfermedad del suero a los fármacos son más comunes que las respuestas anafilácticas inmediatas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad del suero incluyen erupciones cutáneas urticariales, artralgia o artritis, linfadenopatía y fiebre. Las reacciones generalmente duran 6 a 12 días y usualmente desaparecen una vez que el fármaco agresor es eliminado. Aunque los anticuerpos IgE pueden desempeñar algún papel, los anticuerpos fijadores del complemento de la clase IgM o IgG por lo general intervienen. Los glucocorticoides son útiles para atenuar las reacciones intensas de la enfermedad del suero a los fármacos.

La vasculitis inmunitaria también puede ser inducida por fármacos. Las sulfonamidas, penicilina, tiouracilo, anticonvulsivos y yoduros han sido implicados en la iniciación de la angitis por hipersensibilidad. El eritema multiforme es un trastorno cutáneo vasculítico relativamente leve que puede ser secundario a una hipersensibilidad farmacológica. El síndrome de Stevens-Johnson es probablemente una forma más grave de esta reacción de hipersensibilidad e incluye eritema multiforme, artritis, nefritis, anomalías del sistema nervioso central y miocarditis. Este síndrome con frecuencia se ha relacionado con la terapéutica con sulfonamidas.

#### 5.4.4. CLASIFICACION INMUNOLOGICA DE COOMBS Y GELL.

De acuerdo a Coombs y Gell las reacciones inmunológicas se clasifican en:

##### 5.4.4.1. Reacción tipo I: Inmediata o anafiláctica.

Este tipo de reacción está mediada habitualmente por la inmunoglobulina E, fabricada por el organismo en cantidades elevadas

tras una primera exposición a un alérgeno, y que por su gran afinidad histórica se denomina anticuerpo homocitotrópico; los niveles normales circulantes de dicha inmunoglobulina se alcanzan hacia los 5-7 años.

La alergia o hipersensibilidad a medicamentos se produce en determinados pacientes en los que la exposición a ellos condiciona la producción de anticuerpos específicos, linfocitos sensibilizados o ambos, que van dirigidos contra los medicamentos administrados o sus metabolitos. Existe, por tanto, un mecanismo inmunológico anómalo que origina reacciones adversas en un número reducido de pacientes, y a diferencia de lo que sucede en la intolerancia ha tenido que existir contacto previo con el fármaco.

Ejemplos de reacciones de hipersensibilidad tipo I son las urticarias agudas, las rinoconjuntivitis alérgicas y el asma extrínseco; la más grave, y a veces letal, es el shock anafiláctico.

Existiendo criterios clínicos que suelen hacer sospechar un mecanismo de hipersensibilidad inmediata ante la presencia de una reacción adversa a los medicamentos:

1. Las manifestaciones clínicas no deben estar relacionadas con los efectos farmacológicos del medicamento.
2. Los síntomas se pueden reproducir al dar pequeñas dosis del medicamento y ocurre en una minoría de pacientes tratados.
3. Existe tolerancia de tratamientos previos (fase de sensibilización o período de inducción) con el mismo medicamento u otros estructuralmente afines.
4. Estos efectos son reproducibles con pequeñas dosis del medicamento sospechoso o fármacos con estructura química similar (reactividad cruzada).
5. Suele haber remisión espontánea de las manifestaciones clínicas al suspender la administración del medicamento.
6. Puede asociarse eosinofilia sanguínea. Suelen producir reacciones alérgicas las sustancias químicas de bajo peso molecular, pero a su vez la inmunogenicidad es débil o está ausente cuando los fármacos tienen un peso molecular inferior a 5 000 Daltons; la mayoría de los medicamentos, con la excepción de sueros heterólogos, algunas enzimas y hormonas, tienen un peso molecular menor de 1 000 Daltons y por tanto se comportan como haptenos (las proteínas plasmáticas, cutáneas y parasitarias pueden actuar de transportador del fármaco), y son causa de la aparición de falsos negativos en los tests cutáneos.

#### 5.4.4.2. Reacciones tipo II: Hipersensibilidad citolítica o citotóxica.

Se desencadena al dirigirse los anticuerpos específicos circulantes contra antígenos presentes en las membranas celulares, que a su vez pueden ser constituyentes de éstas o pueden haberse formado en respuesta a una infección vírica a una neoplasia; también es posible que los anticuerpos se dirijan contra antígenos exógenos depositados sobre las membranas celulares, como en el caso de medicamentos o sus metabolitos.

#### 5.4.4.3. Reacciones tipo III o por Inmunocomplejos.

El antígeno y el anticuerpo circulante (IgG o IgM) forman un complejo antígeno anticuerpo por precipitación en la sangre, capaz de activar el sistema de complemento a nivel hístico. Si la cantidad de antígeno es pequeña y la respuesta de anticuerpo es grande, se formarán complejos o agregados de gran tamaño, insolubles, que rápidamente son fagocitados por macrófagos y polimorfonucleares, quedando así eliminados; cuando la oferta de antígeno es mayor y hay poca respuesta de anticuerpos, los inmunocomplejos formados serán solubles, no filtrables por el glomérulo renal y de rápida eliminación. Si dichos inmunocomplejos tienen tamaño mediano por existir tan solo ligero exceso de antígeno soluble, pueden fijar y activar complemento y no atraviesan la pared de los capilares, depositándose en la membrana basal del endotelio y del glomérulo renal; puede demostrarse su presencia por inmunofluorescencia renal directa.

#### 5.4.4.4. Reacción tipo IV o Celular.

Las reacciones por idiosincrasia del enfermo y por mecanismo inmunológico son de riesgo en población susceptible e impredecible (sin relación significativa con la dosis ni con la acción farmacológica).

#### 5.4.4.5. Reacción tipo V o Granulomatosa.

Se caracteriza por la presencia de células epiteloideas, que según algunos autores serían macrófagos transformados (células gigantes de Langhans en la piel), ante la persistencia de materiales extraños que los macrófagos no son capaces de digerir. Algunos metales, como el berilio y circonio, pueden formar granulomas cutáneos, y también ciertos tests cutáneos (reacción de Kveim en la sarcoidosis y de Mitsuda en la lepra) originan este tipo de alteraciones inmunológicas.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

#### 5.4.4.6. Reacciones tipo VI o de Hipersensibilidad estimulatoria.

Se presenta en el curso de algunos procesos autoinmunes y el anticuerpo reacciona con un componente de la superficie celular.

#### 5.4.5. IDENTIFICACION CLINICA DE LAS REACCIONES INMUNITARIAS Y ALERGICAS A LOS FARMACOS.

En vista de la multiplicidad de fármacos administrados a pacientes hospitalizados y ambulatorios, no siempre es fácil determinar cuál de ellos haya iniciado un síndrome alérgico o inmunitario de sensibilidad farmacológica. El interrogatorio cuidadoso acerca de los antecedentes de sensibilidades farmacológicas previas es una parte importante del registro médico de todo paciente y los errores de omisión pueden ser peligrosos. En casi todos los casos, cuando se identifica el fármaco que está afectando su uso se suspende. Si va a emplearse un medicamento alternativo (por ejemplo, penicilina), es importante seleccionar un agente de una clase diferente para evitar las reacciones de sensibilidad cruzada. Puesto que ciertos medicamentos comúnmente usados como las penicilinas son agresores frecuentes, las preguntas directas acerca de la sensibilidad a la penicilina siempre deben ser incluidas en la historia del paciente. Las pruebas cutáneas pueden ser muy útiles para confirmar la alergia a los fármacos cuando la historia es ambigua, teniéndose a la mano los antígenos apropiados. Las pruebas cutáneas son considerablemente menos riesgosas que una prueba terapéutica y usualmente están indicadas cuando hay una historia dudosa de alergia y una fuerte indicación clínica para la terapéutica con el medicamento. En algunas ocasiones se dispone de la prueba del radioalergosorbente (RAST), que es un procedimiento de radioinmunoensayo; ésta es una alternativa para las pruebas cutáneas.

En el expediente y tarjeta de identificación del paciente se deben mostrar de manera notable las advertencias de las sensibilidades conocidas. Cuando se sospecha intolerancia a los fármacos, se debe hacer una evaluación del potencial anafiláctico del paciente, ya que los exantemas retardados son de pronóstico diferente que la urticaria y el angioedema. Una vez que está definida una alergia farmacológica, esta información siempre se debe transmitir en lenguaje claro al paciente para prevenirlo de amenazas repetidas con el mismo agente en el futuro, caso en el que la reacción puede ser mucho más grave. En el caso de sensibilidad intensa conocida a los fármacos comunes, el paciente debe ser advertido de llevar una información claramente

escrita de la sensibilidad para reducir las posibilidades de que le administren el agente mientras esté incapacitado, por ejemplo, después de un accidente.

De acuerdo a Smith y cols. son más frecuentes las reacciones alérgicas que pueden clasificarse como: 1) inmediatas, 2) aceleradas y 3) retardadas.

La reacción inmediata en general aparece en los 30 minutos siguientes a una dosis del fármaco (penicilina). Se caracteriza por una intensa urticaria y otras reacciones cutáneas, reacciones inflamatorias locales, angioedema y edema de glotis que algunas veces lleva a la anafilaxia y termina en la muerte.

La reacción acelerada se produce durante las 24 horas siguientes a la administración del fármaco e incluye casi todas las manifestaciones de la reacción inmediata, pero no la reacción anafiláctica aguda.

La reacción retardada puede producirse semanas después de una dosis de penicilina. Consiste en fiebre leve y una erupción. En general no se trata y cede de manera espontánea. Las reacciones aceleradas e inmediatas deben ser tratadas con un glucocorticoide y/o un antihistamínico. Además, es probable que la reacción inmediata deba tratarse con adrenalina.

#### 5.4.6. DESENSIBILIZACION A LOS FARMACOS.

Cuando no se dispone de alternativas razonables, ciertos fármacos (por ejemplo, penicilina) se deben usar en las enfermedades que amenazan la vida del paciente, aun en presencia de sensibilidad alérgica conocida. En tales casos la desensibilización se puede llevar a cabo algunas veces comenzando con diminutas dosis del medicamento y aumentándolas gradualmente durante un periodo de horas o de días hasta los límites terapéuticos totales. Esta práctica es peligrosa y se debe estar siempre listo para tratar al paciente en un episodio de choque anafiláctico agudo antes que la desensibilización se haya alcanzado. Esta forma de desensibilización difiere de la inmunosupresión en que el mecanismo inmunitario a menudo parece ser estimulado y la reacción está sólo predeciblemente disminuida mientras se continúa con el tratamiento. Con el advenimiento de las cefalosporinas y otros antibacterianos, se ha eliminado prácticamente la necesidad de efectuar estos procedimientos de desensibilización con la finalidad de aplicar penicilina.

El mecanismo exacto de la desensibilización a los fármacos es complejo e incompletamente conocido. Puede ser debido a la anafilaxis controlada (con agotamiento gradual de células cebadas y

basófilos) mientras los síntomas están suprimidos o al exceso de antígeno que puede, en ciertas circunstancias, bloquear la liberación del mediador. En algunas ocasiones, la desensibilización alérgica parece realizarse por la estimulación de clonas competidoras de células que producen anticuerpos "bloqueadores", con frecuencia de la clase de inmunoglobulinas IgG o IgA. Adicionalmente, la desensibilización con antígenos podría inducir la generación de células T supresoras específicas.

## 6. DISCUSION.

Las infecciones respiratorias, en conjunto con las neumonías e influenza continúan ocupando los primeros lugares dentro de las causas de mortalidad infantil y preescolar, así como de la mortalidad general, debido a que la población recibe escasa información sobre los pasos a seguir cuando se presenta un cuadro clínico de este tipo que incluyen desde un simple tratamiento no farmacológico, cuando la infección es leve o el acudir al médico cuando la infección es más severa evitando, de esta forma, la automedicación que en algunos casos puede complicar la enfermedad debido a las reacciones adversas que se presentan con dicho medicamento o simplemente porque no es el medicamento de elección para el microorganismo en cuestión y no es la dosis adecuada para el paciente pediátrico.

La complejidad del tratamiento medicamentoso en niños ha evolucionado a través de los años; no sólo debe seleccionarse el fármaco de elección, sino también el esquema de dosificación individualizado que incluye dosis y frecuencia de administración, por seguridad y para obtener eficacia óptima. Por tanto, el conocimiento básico de cada medicamento es esencial para el prescriptor, ya que, existen muchos factores que intervienen en la selección de la dosis e intervalos entre éstas, como son: las diferencias en absorción, distribución, metabolismo y excreción de medicamentos de cada paciente.

El paciente pediátrico debe de tener un tratamiento farmacológico especial, pues la disposición del medicamento en su organismo no es igual a la de los adultos, sus órganos como el riñón, hígado, sistema inmune, aún son inmaduros y no responden de igual manera al medicamento administrado, su producción de enzimas no es completa, las producen en menor proporción, por lo que, se deben de hacer varias consideraciones, además de la dosis la cual debe de ser la más adecuada para los infantes, tiempos de administración y duración del tratamiento, también es importante la forma de dosificación (presentación farmacéutica comercial), la vía de administración y que exista cumplimiento estricto en el tratamiento, para de esta manera

obtener resultados eficaces y una menor frecuencia de reacciones adversas.

Es importante recalcar que aún entre la comunidad pediátrica la farmacocinética de los medicamentos cambia con respecto a la edad de cada uno de ellos (prematuro, neonato, edad pediátrica y adolescente).

Las enfermedades y situaciones fisiológicas concomitantes que pueden variar con la edad, también pueden influir en la disponibilidad de los medicamentos. Debido a esto, no es apropiado tan sólo disminuir las dosis cuando se administran fármacos a niños. Es importante que exista una amplia comunicación entre los familiares, médico, farmacéutico, enfermera y todo el personal a cargo del cuidado del paciente pediátrico, para el buen cumplimiento de la terapia farmacológica, que traera efectos benéficos en la salud del niño, además de que es muy importante que se observe constantemente a estos pacientes ya que de esta manera se pueden detectar posibles reacciones adversas que se presenten con el uso del medicamento, pues, es sabido que en la actualidad no se practican estudios farmacológicos de antibacterianos en niños, y mucho menos de antivirales que son mucho más agresivos para el paciente, por lo que el número de reportes en la literatura, de las reacciones adversas provocadas por el uso de antibacterianos y antivirales en la comunidad pediátrica, son escasos. El descubrimiento de los efectos adversos en pediatría se pueden basar principalmente en la observación del paciente ya que por su edad (niños de 0 a 3 años) no pueden comunicar que es lo que sienten cuando son sometidos a algún tratamiento y la frecuencia en la que se presentan ciertos signos y síntomas asociados al consumo de un medicamento en particular.

Es importante que el médico y demás equipo de salud que está en contacto con el paciente pediátrico de a conocer las posibles reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos, pues con esto se logra una mejor utilización del fármaco y un beneficio en el paciente.



De acuerdo a lo reportado en la bibliografía y hemerografía los antibacterianos utilizados en la terapia de las enfermedades respiratorias en niños, aunque causan reacciones adversas, son menos agresivos para el paciente, siempre y cuando se administren en dosis e intervalos adecuados y solo el tiempo necesario para obtener beneficios en el paciente y evitar al máximo que se presenten reacciones adversas muy severas que pueden incluso provocarle la muerte o traerle efectos irreversibles que puedan incapacitarlo de por vida, aunque muchas reacciones adversas son menos drásticas, como, dolor de cabeza, náusea, vómito, no dejan de ser efectos indeseables y que en muchas ocasiones es necesario la aplicación de otro medicamento para aliviar dichos efectos, el cual también puede desencadenar reacciones adversas.

Otro punto importante en la terapia farmacológica de las infecciones respiratorias es el diagnóstico de laboratorio pues de esta forma se puede prescribir un antibacteriano que tenga toxicidad selectiva contra el microorganismo reportado en el análisis de laboratorio, que sea de amplio espectro o de espectro reducido según las necesidades que se presenten, evitando de esta manera la frecuencia de reacciones adversas.

Los antivirales no se utilizan con frecuencia en las infecciones de vías respiratorias en niños, ya que, son muy agresivos, pues la replicación viral es un proceso intracelular difícil de inhibir sin alterar el metabolismo de las células huésped, además de que muchos antivirales son muy caros, algunos no se encuentran comercialmente en el país, son muy tóxicos y muchos no han sido sometidos a estudios clínicos en adultos, mucho menos en niños, solo se han experimentado en animales dando resultados muy tóxicos. Muchas veces los médicos prefieren recurrir al uso de vacunas para el tratamiento y profilaxis de las virosis, de igual manera estas pueden presentar reacciones adversas, como por ejemplo fiebre, dolor e inflamación en la zona de administración, pero estas son tan agresivas y tóxicas como el efecto que tienen los fármacos antivirales sobre las células huésped.

El uso de interferón es una buena alternativa contra las virosis, pues este se forma de manera natural cuando el organismo se siente

agredido por un virus, las desventajas que presenta el interferón es que, es específico de especie y su producción para uso terapéutico y/o profiláctico es muy cara. Este también desencadena reacciones adversas, pero al igual que en las vacunas, son menos agresivas que el uso de cualquier antiviral.

El Químico Farmacéutico Biólogo desempeña actividades muy importantes encaminadas al cuidado de la salud de la población en general y junto con el médico, tiene la obligación de informar a la comunidad lo importante que es evitar la automedicación y las consecuencias que se pueden desencadenar por el mal uso de los medicamentos, es fundamental que informen lo importante del uso de vacunas para evitar enfermedades que pueden ser graves e incluso letales, como en el caso de la influenza viral, que aunque cuenta con muchos serotipos y constantemente muta, la aplicación anual de la vacuna a disminuído en gran medida su frecuencia, además de que han servido para la erradicación de enfermedades tales como viruela y sarampión.

El Químico Farmacéutico Biólogo, cuenta con los conocimientos necesarios para apoyar al médico en cuanto a la terapia farmacológica a elegir, sin olvidar que el único que puede prescribir medicamentos es el médico, él es, quien toma la última decisión; la formación profesional del farmacéutico incluye desde las bases científicas para la creación de nuevos fármacos así como su producción, el estudio de sus mecanismos de acción, farmacocinética, la mejor vía de administración y dosificación dependiendo del tipo de paciente y posibles reacciones adversas que se pudieran presentar. Adquiere conocimientos para el diagnóstico de microorganismos y la aplicación de técnicas para el diagnóstico.

Por estas razones su participación en la elección de la terapia farmacológica de los pacientes es fundamental, ya que proporciona una orientación adecuada y fundamentada.

## 7. CONCLUSIONES

De acuerdo a la información recopilada de diferentes publicaciones bibliográficas y hemerográficas se concluye que las reacciones adversas más frecuentes producidas por los antibacterianos de uso pediátrico, prescritos en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias son vómito, diarrea, somnolencia y dolor abdominal.

En cuanto a los antivirales se concluye que estos son muy poco utilizados en pediatría debido al daño celular que producen en el huésped; en niños no se prueban clínicamente y por lo tanto existen reportes escasos de reacciones adversas en pacientes pediátricos en la literatura.

En el presente trabajo se informó de manera veraz la farmacocinética de los medicamentos en pacientes pediátricos concluyendo que existen diferencias fisiológicas e inmadurez de órganos y sistemas, por lo que, la aplicación de una terapia farmacológica en niños debe de cumplir con ciertos requisitos como son: dosis adecuada de acuerdo a la edad y peso, así como una presentación farmacéutica apropiada, la cual facilite la administración, sin ser traumatizante para el niño; nunca se deben administrar terapias farmacológicas que van dirigidas a pacientes adultos ya que esto puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas.

Finalmente se concluye que existen buenas alternativas para el tratamiento de las virosis de vías respiratorias en niños, como son la inmunización con vacunas, el uso de interferón y terapias no farmacológicas cuando la infección no es severa, la cual pueda poner en peligro la vida del infante.

## 8. APENDICE

### NOTIFICACIONES DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTO EN NIÑOS.

El interés que existe en la identificación de reacciones adversas en pediatría es de interés mundial ya que pocos o quizá ningún medicamento ha sido sometido a pruebas preclínicas en niños, por lo que en el cuadro 8 se resumen las reacciones adversas reportadas en la literatura de los medicamentos que son utilizados con mayor frecuencia en pediatría.

En el rubro de analgésicos se informa del efecto tóxico del acetaminofeno (y en particular de su metabolito) a dosis elevadas, caracterizado por necrosis hepática, necrosis tubular renal, edema cerebral, degeneración neuronal y miocarditis. El ácido acetilsalicílico se relacionó nuevamente con el síndrome de Reye y con una forma rara de aneurismas de las coronarias. No obstante, no se ha confirmado este último efecto. En general los analgésicos antiprostaglandínicos abaten la secreción de renina, provocan la acumulación de potasio y se alteran los efectos de la ADH prostaglandino-dependientes.

Se informa de un caso de toxicidad aguda con 3 g de isoniacida en un niño de 13 años con coma y ataques epileptiformes. Este efecto no esta relacionado con la forma en que la isoniacida altera la absorción de la piridoxina. El ketoconazol puede inducir hipogonadismo y pseudoginecomastia, sobre todo con la aplicación tópica crónica en escroto o área vulvar en dosificaciones prolongadas. En lactantes y neonatos la ingestión de nitrofurantoína a través de la leche materna induce neurotoxicidad central y alteraciones pulmonares, así como anemia hemolítica en neonatos con deficiencia de glucosa 6-P deshidrogenasa. Para la novobiocina se ha reportado ictericia e hiperbilirrubinemia por posible interferencia con la excreción de bilirrubina a nivel hepático, dado su efecto inhibitorio sobre la glucoroniltransferasa. La rifampicina puede causar el síndrome del niño rojo por sobre-dosis aproximadamente de 100 mg/kg.

También se han reportado efectos adversos de algunos vehículos, por ejemplo: el alcohol bencílico y el etílico, en particular el propilenglicol que es potencialmente letal vía intravenosa y aún tópica, el aluminio de algunas formulaciones lácteas puede ser

peligrosamente nefrotóxico y la lactosa induce diarrea por intolerancia. Por su lado las vitaminas también pueden inducir efectos adversos; el ácido cítrico puede provocar vómito, la piridoxina administrada a prematuros o neonatos de bajo peso les ha inducido hipotonía severa, depresión respiratoria y miosis. Para la vitamina E se ha descrito un síndrome de hepatoesplenomegalia con daño hepático en cuarto grado, ascitis, azohemia y trombocitopenia. El efecto puede deberse al vehículo polisorbato. La vitamina K a dosis excesivas de 30 mg/neonato induce por mecanismo desconocido alteraciones hemáticas y kernícterus. La sobredosis de vitaminas A y D es causa de hipertensión craneana benigna, lesiones cutáneas y dolores óseos.

Para los fármacos antiepilépticos se añadieron nuevas reacciones adversas, tanto orgánicas como de desarrollo psicomotor. En el caso de la carbamacepina se detectó interacción indeseable con eritromicina, pues esta última eleva drásticamente los niveles séricos de carbamacepina. Los efectos adversos de los antiepilépticos están muy relacionados con la necesidad de aplicarlos crónicamente, como la interferencia de la difenilhidantoína con la absorción de ácido fólico, y es posible que tienda a acumularse en algunos pacientes por susceptibilidad familiar. Contrario al efecto protector que se creía que tenía el fenobarbital sobre las hemorragias intraventriculares, ahora se ha involucrado con una mayor incidencia de esta lesión en pacientes que reciben fenobarbital. Es posible que este efecto se deba a la incapacidad que tienen algunos individuos para depurar los metabolitos de difenilhidantoína, carbamacepina y fenobarbital. En particular el ácido valproico ha sido implicado como causante de cefalea, pérdida de la memoria y mareo.

Los anticonvulsivantes se relacionan, algunas veces, con reacciones idiosincráticas que suelen manifestarse con erupción y fiebre. En efecto paradójico del fenobarbital y clonacepam es la hiperactividad, la cual en cierta extensión se observa también en adultos. El último medicamento también causa aumento de las secreciones orofaríngeas y bronquiales que pueden predisponer a infecciones.

Los medicamentos antineoplásicos y los inmunosupresores, como era de suponerse, son notablemente tóxicos. La ciclofosfamida está relacionada con cardiotoxicidad. Las reacciones adversas de los glucocorticosteroides son manifestaciones extremas de sus efectos farmacológicos, pero destacan la cardiopatía hipertrofica y el daño renal. Obviamente los efectos más evidentes de fármacos como la vincristina, la daunomicina y la 6-mercaptopurina estuvieron relacionados con la depresión medular.

La mayor parte de las preparaciones que existen para el tratamiento de padecimientos respiratorios contienen antagonistas de los receptores  $H_1$  de la histamina; con frecuencia causan somnolencia importante. Existen numerosos preparados antihistamínicos ( $H_1$ ) en el mercado y de muchos de ellos se informó que inducían mareo, irritabilidad, como la tripolidina, terpinhidrato, la prometacina, la meclizina y la bromofeniramina. La difenhidramina en particular inhibe la absorción de aminoácidos.

En cuanto a los medicamentos con efecto en el sistema nervioso autónomo se destacó la hiperactividad inducida por la aminofilina, las alteraciones de la conducta producidas por la cafeína, la teofilina y el salbutamol, los trastornos de la motilidad gastrointestinal producidos por la homatropina y el raro pero letal efecto adverso de enterocolitis necrosante inducido por la teofilina. La tolazolina (antagonista  $\alpha$  adrenérgico) puede inducir choque sistémico por vasodilatación, mientras que la xilometazolina (agonista  $\beta$  adrenérgico) causa vómito.

Aunque los adrenérgicos  $\beta_2$  causan hiperactividad y temblor muscular, estos síntomas duran poco debido a la corta vida media de estos medicamentos. La teofilina, como se dijo con anterioridad, se usa hoy en día poco, como tratamiento de primera o segunda elección en asma; tiene efectos colaterales importantes, aun cuando las cifras plasmáticas están en los límites terapéuticos superiores (estimulación del SNC e irritabilidad, temblor cefalea, náusea, vómito y convulsiones). Se han encontrado grados altos de tolerancia en los recién nacidos, más que en el niño mayor.

El varapamil, bloqueador de los canales de calcio, es medicamento de elección para el tratamiento de la taquicardia supraventricular, sin embargo, se ha relacionado con paros cardiacos súbitos en niños pequeños y ha perdido preferencia en el tratamiento de tales alteraciones del ritmo en niños menores de un año.

Para los medicamentos con acción en el aparato gastrointestinal, se ha detectado para la cisaprida cefalea y cólico poco severo. La dicitlomina indujo en media decena de casos una reacción de apnea y toxicidad nerviosa que no se ha vuelto a repetir, pero que provocó que se retirara de su uso en pediatría. Además se reiteró sobre el efecto laxante del hidróxido de magnesio y se detallaron muchas de las reacciones adversas de la metoclopramida, sobre todo en pacientes con antecedentes convulsivos. Las reacciones adversas pueden estar asociadas al conservador, el metasulfito de sodio. La loperamida ya ha sido excluida del uso pediátrico en el país; aun así se ha comentado

que su toxicidad es menor a la del difenoxilato disponible en el país sin prescripción y para uso en adultos.

MEDICAMENTO	EDAD	EFEKTOS ADVERSOS
Acetaminofeno	Todas, en particular en neonatos.	Inicialmente anorexia, náusea, vómito, palidez, letargia, posteriormente dolor en área hepática, ictericia, oliguria, sangrados, hipoglucemia y finalmente encefalopatía, coma, convulsión, insuficiencia renal aguda, miocarditis y muerte. En ocasiones somnolencia o bien irritación, agresividad, choque, acidosis.
Acetaminofeno y prometazina	Todas	Somnolencia y mareo.
Ácido acetil salicílico	Todas	Se ha informado de inducción de aneurisma de la arteria coronaria. La adición de gammaglobulina intravenosa parece bajar el riesgo coronario. Asociado a enfermedades virales, síndrome de Reyé, gastritis, sangrado gastrointestinal, tinnitus, edema angioneurótico, hematuria, dolor abdominal, sangrado rectal, úlcera duodenal, urticaria, epistaxis, vómito, agresividad y somnolencia.
Ácido cítrico y bicarbonato de sodio	Todas	Vómito.
Alcohol bencílico	Prematuros, peso 1-1.5 kg principalmente	Deterioro neurológico, hemorragia cerebral intraventricular, acidosis metabólica, convulsiones, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular y muerte
Alcohol etílico	Menores de 4 años y adolescentes	Su uso crónico en adolescentes puede conducir a una supresión del eje hipotálamo hipófisis gonadal. Hay depresión de los niveles de LH y FSH.
Aluminio	Infantes y prematuros	Se reporta la muerte de dos niños con falla renal crónica alimentados con fórmulas lácteas, asociada a niveles elevados de aluminio en plasma y médula ósea.
Amikacina	Prematuros mayores de 35 semanas	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad en prematuros pues su depuración se reduce.
Aminofilina	Todas	Hiperactividad, disminución de la capacidad de concentración.
Amoxicilina y ampicilina	Todas	Diarrea, somnolencia, erupciones, dolor de cabeza, hiperactividad, anorexia, fiebre, eritema multiforme, uremia, hemólisis, vómito.

Cuadro 8 reacciones adversas que presentan los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia en pediatría.

MEDICAMENTO	EDAD	EFECTOS ADVERSOS
Analgésicos no narcóticos	Todas	Insuficiencia renal asociada a casos de mala perfusión renal. Estados con alta concentración de renina-angiotensina, insuficiencia cardíaca, deshidratación, síndrome nefrótico. Más común con el uso concomitante de diuréticos y cuando hay otras enfermedades preexistentes. Hipercalemia y edema, retención de agua y sodio, nefritis intersticial (NI) alérgica aguda NI con proteinuria en rango nefrótico, NI sin proteinuria, proteinuria nefrótica sn NI, nefritis papilar.
Anfetaminas	Todas	Disminución en el crecimiento lineal.
Cafeína	Lactantes	Aumenta riesgo de reflujo gastroesofágico con 50%. Se informa en un caso confusión, inquietud alterada con letargo, ansiedad, temblor, labilidad emocional, desorientación.
Carbamazepina	Todas	Fiebre, prurito, daño hepático 50%, anomalías hematológicas, en 10% daño renal, pulmonar o cardíaco. Aproximadamente 60% de los pacientes tuvieron dos o más órganos involucrados. Pérdida de memoria.
Cefalexina	Todas	Diarrea, somnolencia.
Ciclofosfamida	Pacientes con S de Shwachman	Hay un efecto cardiotoxico relacionado directamente con la dosis.
Ciproheptadina	Todas	Obesidad exógena.
Cisaprida		Cefalea, cólico abdominal transitorio, borborigmos y diarrea.
Clindamicina	Todas	Síndrome de colitis pseudomembranosa, erupciones cutáneas, síndrome de Steven-Johnson, inhibición de la función neuromuscular.
Clorferinamina	Todas	Somnolencia y/o agresividad.
Cloranfenicol	Neonatos	Colapso vascular a grandes dosis 200-230 mg/kg/día pero puede presentarse a dosis convencionales, de 2 a 9 días de administración hay anorexia, vómito, disnea. Los niños tienen la capacidad para biotransformar el cloranfenicol.
Clorhidrato de fenilpropanolamina	Todas	Somnolencia.
Cloruro de amonio y clorhidrato de	Todas	Somnolencia y vómito.

Cuadro 8 continuación.



MEDICAMENTO	EDAD	EFFECTOS ADVERSOS
difenhidramina		
Deferoxamina	Todas	Pérdida de la vista, sordera o ambas. En un estudio más profundo se encontró evidencia de neurotoxicidad involucrando ojos y oídos. Al suspender la medicación en algunos pacientes cesan las manifestaciones de toxicidad pero en otros persisten.
Dextrometorfano	Todas	Depresión, letargo, ataxia, nistagmo, coma. Habitualmente se considera poco tóxico en niños de 3 años, pero se reporta un caso con letargo, somnolencia, ataxia y nistagmo por sobredosis.
Diciclomina	Lactantes de menos de 10 semanas	Apnea, rigidez, sedación, irritabilidad, paro respiratorio, irritabilidad (únicamente 6 casos en la literatura).
Difenhidramina	Todas	Inhibe la absorción de ácido fólico. Anemia megaloblástica. Ataxia, letargo, eritema multiforme, urticaria, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, hepatitis. Estas reacciones son selectivamente frecuentes. Tiende a acumularse y producir sedación profunda del SNC.
Digoxina	Caso particular lactante de 4 meses	Arritmias, contracciones ventriculares prematuras, falla cardíaca progresiva en pacientes con fibroelastosis cardíaca.
Domperidina	Mayores de 3 meses	Cefalea, cólico y rubor.
Eritromicina	Todas	Diarrea, somnolencia, dolor abdominal, colestasis intrahepática, eosinofilia, elevación de la bilirrubina y transaminasas.
Estreptomina	Neonatos y lactantes bajos de peso	Coma en sobredosis accidental por preparados a base penicilina-estreptomina. Puede llegar a la muerte por sobredosis de estreptomina.
Fenobarbital	Todas	Puede aumentar la tasa de hemorragias intraventriculares en prematuros. A dosis elevadas en pacientes susceptibles hay letargo, ataxia, urticaria, eritema multiforme, hipotermia, linfadenopatía, paro cardiopulmonar, síncope, diarrea, vómito, accesos acinéticos, edema angioneurítico. Interfiere con el metabolismo de folatos y en su utilización. Anemia megaloblástica.

Cuadro 8 continuación.

MEDICAMENTO	EDAD	EFEKTOS ADVERSOS
Fenoximetilpenicilina		Erupción, diarrea, somnolencia.
Flucloxacilina		Vómito.
Gentamicina (aminoglucósido)	Prematuros	Contrario a lo observado en niños y adultos, la administración oral de este fármaco en prematuros sí logra niveles plasmáticos superiores a 0.5 mg/mL. Si además se aplica gentamicina parenteral se pueden lograr niveles tóxicos y bloqueo neuromuscular.
Glucocorticoides	Todas	Alcalosis hipocalcémicas. Dolor abdominal, náuseas, vómito, úlcera gástrica, pancreatitis, predisposición a infecciones, insomnio, cefalea, aumento de presión intracraneana, atrofia de piel, hipertrichosis, equimosis, acné, glaucoma, cataratas, trombosis. Fascies cushinoides, retraso en el crecimiento, fractura, osteoporosis, debilidad muscular, edema, hipertensión arterial, hipocalcemia, nefropatía calciopénica, desmineralización, arritmias cardíacas. Cardiomiopatía hipertrófica, daño renal.
Griseofulvina	Todas	Reducción del apetito, pérdida de peso y retardo del crecimiento.
Guayacol y Codeína	Todas	Vómito.
Hexaclorofeno	Todas en particular en neonatos	Encefalopatía vacuolar de la formación reticular, a menudo fatal.
Hidrato de cloral	Prematuro (caso reportado)	24 horas después de la última dosis, presentó letargo y la evaluación neurológica demostró depresión del SNC a dosis de 30-50 mg/kg.
Hidroclorotiazida	Todas	Reduce excreción de calcio y disminuye el zinc tisular.
Hidróxido de magnesio	Todas	Dolor abdominal.
Hierro	Todas	Diarrea, vómito, leucocitosis, hiperglicemia, sangrado gastrointestinal y colapso cardiovascular periférico. Puede inducir la muerte. Se presenta con su administración crónica solo o con multivitamínicos.
Hioscina	Todas	Somnolencia.
Isoniacida	Todas	Se reporta un caso de toxicidad en un niño

Cuadro 8 continuación.

MEDICAMENTO	EDAD	EFEKTOS ADVERSOS
		de 13 años que ingirió 3 g y presentó ataques y coma. De manera crónica altera la absorción de nutrientes, principalmente piridoxina.
Ketoconazol	Todas	En forma crónica puede inducir hipogonadismo y ginecomastia, así como insuficiencia adrenal por bloqueo de la esteroidogénesis.
Lactosa	Todas	Diarrea con ..... originadas por la forma farmacéutica que contiene este excipiente.
Loperamida	Menores de 12 años	Causa menores reacciones adversas con el SNC que dosis comparables de difenoxilato. Náuseas, somnolencia, mareo, vértigo, depresión, visión borrosa, dolor abdominal, dolor de cabeza, distensión abdominal, parálisis pasajera o persistentes del íleo, 2 casos de enterocolitis necrosante, depresión central y respiratoria, irritabilidad inicial.
Maleato de bromofeniramina	Todas	Somnolencia.
Meclizina	Todas	Somnolencia y diarrea.
Meperidina	Todas	Arritmias cardíacas, somnolencia, estupor, sueño muy prolongado aún a dosis terapéuticas.
Mepivacaína lidocaína	Neonatal al parto	Bradycardia por efecto directo. Convulsiones, efectos oculares por acción en tallo cerebral. Niveles tóxicos a 8-12 mg/mL de mepivacaína. Bradycardia, hipotonía, apnea, midriasis, movimiento ocular fijo a la maniobra de "cabeza de muñeca", pérdida de reflejos pupilares.
Metil-bromuro de homatropina	Lactantes principalmente	Se señala como principal responsable de intoxicaciones en pediatría y se indica que no debería utilizarse para la dispepsia intestinal transitoria del lactante, produce relajación del esfínter esofágico interior y retardo de crecimiento gástrico.
Metoclopramida	Niños mayores de un año	Manifestaciones extrapiramidales como ataxia, convulsiones, movimientos tónicos del cuello, tics, irritabilidad, somnolencia. Puede provocar ataques asmátiformes.
Nitrofurantoina	Lactantes y neonatos	Toxicidad a nivel de SNC y pulmonar. Anemia hemolítica en neonatos con deficiencia de G6PD.

MEDICAMENTO	EDAD	EFFECTOS ADVERSOS
Novobiocina	Neonatos	Ictericia, hiperbilirrubinemia.
Paracetamol		Después de una sobredosis causa, en raras ocasiones, muerte o insuficiencia hepática.
Penicilina		Reacciones de hipersensibilidad, mareos, tinnitus, cefalea, alucinaciones, a veces convulsiones, sobreinfecciones, la inyección intramuscular es dolorosa e irritante para los tejidos
Piperazina	Todas	Diarrea, trastornos del sueño
Piridoxina	Prematuros, neonatos de bajo peso	Hipotonía severa y depresión respiratoria, miosis.
Procatérol	8-16 años	Caída de PO <sub>2</sub> posterior a la inhalación de procatérol. Hipoxemia por reducción de la vasoconstricción de la musculatura vascular.
Prometazina	Todas	Somnolencia, sequedad de boca.
Propilenglicol	Todas	Se describe el caso de un niño de 8 meses que presentó quemaduras al que se le aplicaron fármacos tópicos con este excipiente y al 12° día presentó paro cardíaco con acidosis metabólica y desequilibrios en la tonicidad plasmática. Su toxicidad incluye también arritmias cardíacas y toxicidad cerebral como el etanol.
Rifampicina	Todas	Síndrome del individuo rojo, que consiste en edema periorbitario, enrojecimiento marcado de la piel, prurito en las manos y vómito, puede haber diarrea, cefalea.
Salbutamol	Mayores de 12 años	Inestabilidad, temblor, debilidad, mareo, vértigo, irritabilidad, perturbación del sueño
Senósidos (A y B)	Todas	Dolor abdominal.
Sulfametoxazol-trimetoprim	Todas	Neutropenia, trombocitopenia transitoria, anemia, urticaria, eritema multiforme, inflamación articular.
Sulfonamidas	Prematuros	Aumentan la frecuencia de kernícterus, asociado con niveles de 15 mg/100mL de bilirrubina sérica.
Teofilina	Todas, en particular neonatos y prematuros	Ésterocolitis necrosante a dosis elevadas, también puede haber excitación, irritabilidad, temblor, hiperreflexia, convulsiones. Aumenta el riesgo de reflujo gastroesofágico en pacientes que la reciben para prevenir la muerte súbita por apnea. En sobredosis habrá vómito,

MEDICAMENTO	EDAD	EFFECTOS ADVERSOS
		taquicardia, paro cardiaco-pulmonar
Terfenadina	Todas	Dolor de cabeza.
Terpinhidrato	Todas	Somnolencia.
Tolazolina	Todas	Distintas dosis utilizadas en el rango 0.5 a 2 mg/kg vía parenteral y 5 a 10 mg/kg vía oral producen oliguria, por lo tanto se disminuye la eliminación y hay acumulación del medicamento. Hipotensión sistémica y choque cardiovascular.
Trimeprazina	Todas	Somnolencia, irritabilidad.
Trimetoprim	Todas	Con la terapia prolongada se bloquea la absorción de folatos.
Tripolidina y pseudoefedrina	Todas	Somnolencia y mareo.
Valproato de sodio	Todas	Dolor de cabeza, pérdida de la memoria, mareo.
Vincristina, prednisona, 6-mercaptopurina	13 años (caso reportado)	Depresión de médula ósea con infección y muerte.
Vincristina, prednisona, daunomicina	12 años (caso reportado)	Aplasia medular y neumonía.
Vitamina E	Prematuros y neonatos de bajo peso	Síndrome de hepatoesplenomegalia, ascitis, colestasis, falla renal, trombocitopenia y deterioro pulmonar con elevada mortalidad más común en niños con menores de 1.5 kg de peso. La mortalidad es elevada. A dosis mayores de 40 UI/kg /día se tiene una tasa de ataques del 70%. El efecto se debe al polisorbato utilizado como vehículo.
Vitamina K	Neonatos	Anemia hemolítica, ictericia y kernicterus, cuerpos de Heinz en eritrocitos.
Vitamina A y D	Todas	Aumento de la presión intracraneana, edema de extremidades y cara, erupciones cutáneas pruriginosas, dolor óseo.
Xilometazolina	Todas	Vómito.

Cuadro 8 reacciones adversas que presentan los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia en pediatría.

Otros efectos incluyen la intoxicación con hierro por sobredosificación aún con multivitamínicos orales. Aunque el tratamiento de este problema con deferoxamina suele ser efectivo, no

deberán sobrepasarse los 50 mg/kg/día pues se inducirá una severa neurotoxicidad, reversible sólo en ocasiones. La digoxina resulto ser tóxica en un paciente con fibroelastosis cardiaca. El dextrometorfano, habitualmente bien tolerado, indujo en sobredosis accidental de 270 mg, compartidos por dos niños, depresión del sistema nervioso central. El efecto es reversible con naloxona (0.4 mg por vía endovenosa).

Los antisépticos a base de hexaclorofeno pueden ser tóxicos en prematuros y en pacientes con quemaduras dando lugar a encefalopatía severa, a menudo fatal. La meperidina es poco tolerada por los niños y además de depresión les provoca arritmia cardiaca. Las fenotiacinas producen crisis oculógiras. El uso por largo tiempo de dosis altas de esteroides en niños impide el crecimiento lineal y produce otras reacciones adversas, por ejemplo, obesidad, hipertensión, osteoporosis, cataratas y otros.

El uso de tetraciclinas no se recomienda en niños menores de nueve años de edad, pues causan displasia del esmalte dental y disminución del crecimiento óseo. La ciprofloxacina se relaciona con lesiones anormales en los cartílagos de las articulaciones que soportan peso. El paracetamol es un medicamento con alto índice terapéutico, en los niños después de una sobredosis causa, en raras ocasiones, muerte o insuficiencia hepática, lo cual contrasta con las intoxicaciones del adulto, que sin tratamiento puede ser fatal.

El uso prolongado de anfetaminas como medicamentos (metilfenidato) en niños con atención deficiente se ha relacionado con disminución en el crecimiento lineal.

Finalmente, se ha detectado que la inyección accidental de anestésicos locales en el producto durante el parto por aplicación paracervical-uterina o su absorción posterior a bloqueo caudal o a bloqueo epidural tiene consecuencias severas sobre la respiración.

## 8. BIBLIOGRAFIA.

1. Arenas L. G. Virus Influenza: Enigma del pasado y del presente. Rev. Inst. Nat. Enf. Resp. Mex. Vol. 12, núm. 4, octubre-diciembre 1999, pp. 290-297.
2. Aronovitz G. H. Antimicrobial Therapy of Acute Otitis Media: Review of Treatment Recommendations. Clinical Therapeutics. Vol. 22, núm. 1, 2000, pp. 29-37.
3. Aujard Y. Comparative efficacy and safety of four-days cefuroxime axetil and ten-days penicillin treatment of group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal pharyngitis in children. Pediatr Infect Dis J. 14, 1995, pp. 295-300.
4. Bertram G. K. Farmacología: Autoevaluación y repaso. Editorial el manual moderno. México 1997, pp. 481-491.
5. Bertram G. K. Farmacología Básica y Clínica. Editorial el manual moderno. México 1991, pp. 761-768.
6. Bevan J. A. Fundamentos de Farmacología. 2ª. Edición. México 1982, pp. 62-75.
7. Cohen R. Six-day Amoxicilin Vs. Ten-day Penicillin V Therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J. Vol. 15, 1996, pp. 678-682.
8. Czachor J. S. Antibiotic Thoubleshooting in Primary Care. Hospital Practice. Vol. 34, núm. 5, may 15, 1999, pp. 95-101.
9. De Lira R. G. Principales Problemas del uso de Antibióticos en Pediatría. JANO. Vol. 55, núm. 1270, octubre 1998, pp. 59-66.
10. Dowell S. F. Appropriate use of Antibiotics for upper respiratory infecctions in children part I. Otitis media y acute Sinusitis. Am Fam Physician, 58, 1998, pp. 1113-1118.

11. García S. J. R. Manual Práctico de Dosificaciones Terapéuticas en el niño. 5ª edición. Editorial Disinlimed. Caracas 1997, pp. 440-443.
12. Garduño E. A. La investigación en los niños. La importancia de los principios. Acta Pediátrica de México. Vol 21, núm 4, julio-agosto 2000, pp. 89-90.
13. Gómez B. D. Manual de Antimicrobianos y Antiparasitarios. 1ª, edición. Editorial Trillas. México 1991, pp. 82-93, 126-128, 135.
14. Groothuis J. R. Diagnóstico y Tratamiento Pediátricos. 9ª, edición. Editorial el manual moderno. México 1997, pp. 1125-1133, 1331-1334.
15. Guay D. Short-Course Antimicrobial Therapy for upper Respiratory Tract Infections. Clinical Therapeutics. Vol. 22, núm 6 may 3, 2000, pp. 673-680.
16. Heather L. H. Otitis Media: Focus on antimicrobial resistance and new treatment options. Am J Health-Syst Pharm. Vol. 55 sep 15, 1998, pp. 1881-1895.
17. Hoffman T. M. Adverse effects of pediatrics parenteral antibiotic therapy. Am J. Med. Núm 44, 1999, pp. 106-117.
18. Instituto Nacional de Pediatría. Pediatría Médica. 1ª, edición. Editorial Trillas. México 1994, pp. 566-583.
19. Jara V. J. Primary Prevention of Acute Respiratory Tract Infection in Children Using a Bacterial Immunostimulant. Clinical Therapeutics. Vol. 22, núm. 6, 2000, pp. 748-756.
20. Kaplan D. Manual de Pediatría. 14ª, edición. Editorial el manual moderno. México 1997, pp. 885-886, 908-916.
21. Langlass T. M. Standard gentamicin dosage regimen in neonates. Am J Syst Pharm. Vol. 56, mar 1, 1999, pp. 440-442.
22. Leary P. M. Adverse reactions in Children: Special Considerations in Prevention & Management. Drug Safety. Vol. 6 núm. 3, 1991, pp. 171-178



23. Litter M. Compendio de Farmacología. 4ª, edición. Editorial el ateneo. México 1992, pp. 1715.
24. Manford G. W. Loracarbef Vs. Clarithromycin in Children with Acute Otitis Media. *Clinical Therapeutics*. Vol. 21, núm 4, January 6, 1999, pp. 711-721.
25. Monto A. S. Efficacy and Safety of the neuraminidase of Influenza A y B virus infections. *J Infect Dis*. Vol. 180, 1999, pp. 254-261.
26. Mulén R. I. Infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores. Análisis epidemiológico de pacientes hospitalizados en 1994-1995 en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Médica Mexicana*. Vol. 20, núm. 5, septiembre-octubre 1999, pp. 225-231.
27. N. J. R. The impact of antimicrobial resistance: Changing epidemiology of community-acquired respiratory-tract infections. *Am J Health-Syst Pharm*. Vol. 56, suppl 3 nov 15, 1999, pp.4-9.
28. Nelson. *Tratado de Pediatría*. 14ª, edición. Tomo I y II. Editorial Interamericana-Mc Graw Hill. México.
29. Nemeth M. A. Comparison of Cefdinir and Penicillin for the Treatment of Pediatric Streptococcal Pharyngitis. *Clinical Therapeutics*. Vol. 21, núm. 9, July 28, 1999, pp. 1525-1531.
30. Nirmal J. Oral Antibiotics: Are the Old Still Gold?. *Hospital Practice*. Vol. 34, núm 11, October 15, 1999, pp. 117-126.
31. Pelta F. R. Reacciones Adversas Medicamentosas: Valoración Clínica. Editorial Diaz de Santos. España 1992, pp. 345-357.
32. Rand M. J. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª edición. Nueva editorial Interamericana. México 1984.
33. Ritschel W. A. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publication, Inc Hamilton Il, pp. 1-15.
34. Robinson M. J. *Pediatría Práctica*. Editorial el manual moderno. México 1996, pp. 277-290.

35. Schaad U. H. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin Vs. Penicillin V in the treatment of acute streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 15, 1996, pp. 791-795.
36. Schentag J. Optimizing antimicrobial therapy in respiratory-tract infections. *Am J Health-Syst Pharm*. Vol. 56, suppl 3, nov 15, 1999, pp 3.
37. Secretaría de Salud, Consejo Nacional de Vacunación. Programa de Atención a la Salud del Niño. Junio 1997.
38. Secretaría de Salud, Consejo Nacional de Vacunación. Infecciones Respiratorias Agudas. Programa de Atención a la Salud del Niño, 1998.
39. Shulman S. T. Handbook of pediatrics infectious disease and antimicrobial therapy. Editorial Mosby-Year, 1997.
40. Sierra M. J. G. Nuevos Horizontes para la prevención de la influenza. *La Revista de Investigación Clínica*. Vol. 52, núm 2, marzo-abril 2000, pp.115-116.
41. Smith C. M. Farmacología. 2ª edición. Editorial médica panamericana, 1998, pp.850-859.
42. Sotres V. A. Promoción de la salud e infecciones respiratorias agudas en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. Vol. 12, núm 2, abril-junio 1999, pp. 129-132.
43. Sunaka K. A. Rational use of oral antibiotics in pediatric infection. *Infection*. Vol. 23, supl 2, 1995, pp. 74-78.
44. Sydnor A. Comparison of Cefuroxime Axetil and Amoxicilin/Clavulanate in the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis. *Clinical Therapeutics*. Vol. 21, núm. 7, may 11, 1999, pp. 1159-1168.
45. Temple M. E. Pharmacotherapy of acute sinusitis in children. *Am J Health-Syst Pharm*. Vol. 57, apil 1, 2000, pp. 663-668.