

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

NÚMERO MONOGRÁFICO

“Avances en patología infecciosa”

Sumario

- | | | | |
|----|---|----|--|
| 7 | ORIGINALES
Desarrollo de la defensa anti-infecciosa y su influencia de las particularidades de las infecciones en el niño
<i>A. Blanco Quirós</i> | 58 | Tratamiento antibiótico de las infecciones del tracto respiratorio superior
<i>P. Rojo Conejo, J. Ruiz Contreras</i> |
| 14 | Las vacunas en la prevención de las enfermedades infecciosas en el niño. Estado actual y perspectivas futuras
<i>J. de Arístegui</i> | 63 | Neumonías adquiridas en la comunidad en niños
<i>J. Ruiz Contreras, P. Rojo Conejo</i> |
| 23 | Bases farmacológicas para el uso de antibióticos en pediatría
<i>O. Laosa Zafra, D. Ochoa Mazarro, J. Frías Iniesta</i> | 70 | Estado actual del tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría
<i>S. Málaga Guerrero, J.M. Fernández Menéndez</i> |
| 32 | Nuevos antibióticos en pediatría
<i>F. del Castillo Martín</i> | 76 | Actitud terapéutica ante la patología infecciosa pediátrica en Atención Primaria: tratamiento empírico o tratamiento basado en la evidencia
<i>J.E. García Sánchez, B. Pérez Gorricho</i> |
| 39 | Terapéutica antivírica en pediatría: situación actual y perspectivas de futuro
<i>C. Figueras Nadal</i> | 81 | AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS AEP |
| 48 | Avances en el tratamiento del <i>shock</i> séptico en pediatría
<i>J. Casado Flores</i> | 83 | CRÍTICA DE LIBROS |
| | | 84 | NECROLÓGICA |

Revista Española de
PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Enero - Febrero 2004

Volumen 60 - Número 1

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A E Cedrato (Buenos Aires)
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)
M^a L Levy (Lisboa)
J Salazar de Sousa (Lisboa)
J F Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardua Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Isidro Claret Corominas
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Angel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero

Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martín Sánchez
José M^a Martín Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Angel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Manuel Quero Jiménez
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Alberto Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Angel Ballabriga Aguado
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2004 ERGON

Arboleda, 1. 28220 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Imprime: Gráficas Monterreina

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 60 €; Instituciones: 100 €; Extranjero 110 €; MIR y estudiantes 50 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 30. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

NÚMERO MONOGRÁFICO

“Avances en patología infecciosa”

Sumario

- ORIGINALES
- 7 El desarrollo inmunitario y su influencia sobre las particularidades de las infecciones en el niño
A. Blanco Quirós
- 14 Las vacunas en la prevención de las enfermedades infecciosas en el niño. Estado actual y perspectivas futuras
J. de Arístegui
- 23 Bases farmacológicas para el uso de antibióticos en pediatría
O. Laosa Zafra, D. Ochoa Mazarro, J. Frías Iniesta
- 32 Nuevos antibióticos en pediatría
F. del Castillo Martín
- 39 Terapéutica antivírica en pediatría: situación actual y perspectivas de futuro
C. Figueras Nadal
- 48 Avances en el tratamiento del *shock* séptico en pediatría
J. Casado Flores
- 58 Tratamiento antibiótico de las infecciones del tracto respiratorio superior
P. Rojo Conejo, J. Ruiz Contreras
- 63 Neumonías adquiridas en la comunidad en niños
J. Ruiz Contreras, P. Rojo Conejo
- 70 Estado actual del tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría
S. Málaga Guerrero, J.M. Fernández Menéndez
- 76 Actitud terapéutica ante la patología infecciosa pediátrica en Atención Primaria: tratamiento empírico o tratamiento basado en la evidencia
J.E. García Sánchez, B. Pérez Gorricho
- 81 AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS AEP
- 83 CRÍTICA DE LIBROS
- 84 NECROLÓGICA

Revista Española de
PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

January - February 2004

Volume 60 - Number 1

MONOGRAPHIC ISSUE

“Advances in infectious disease”

Contents

- ORIGINAL ARTICLES
- 7 Development of antiinfectious defense and its influence on the characteristics of infections in the child
A. Blanco Quirós
- 14 Vaccinations in the prevention of infectious diseases in the child. Present state and future perspectives
J. de Arístegui
- 23 Pharmacological bases for the use of antibiotics in pediatrics
O. Laosa Zafra, D. Ochoa Mazarro, J. Frías Iniesta
- 32 New antibiotics in pediatrics
F. del Castillo Martín
- 39 Antiviral therapy in pediatrics: present situation and future perspectives
C. Figueras Nadal
- 48 Advances in the treatment of septic shock in pediatrics
J. Casado Flores
- 58 Antibiotic treatment of upper respiratory tract infections
P. Rojo Conejo, J. Ruiz Contreras
- 63 Community acquired pneumoniae in children
J. Ruiz Contreras, P. Rojo Conejo
- 70 Present state of the treatment of urinary infection in pediatrics
S. Málaga Guerrero, J.M. Fernández Menéndez
- 76 Therapeutic attitude towards pediatric infectious disease in Primary Health Care: empiric treatment or evidence based treatment
J.E. García Sánchez, B. Pérez Gorricho
- 81 MEETINGS CALENDAR AND AEP CONGRESSES
- 83 BOOKS
- 84 OBITUARIES

El desarrollo inmunitario y su influencia sobre las particularidades de las infecciones en el niño

A. Blanco Quirós

Área de Pediatría. Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La inmunidad madura durante la vida fetal de forma intrínseca pero el grado de maduración alcanzado al nacimiento es muy incompleto porque este proceso necesita la estimulación antigénica para completarse. La inmadurez es mucho más acusada en aquellos fetos nacidos prematuramente. Por otra parte, situado en el interior del útero, el feto está relativamente protegido contra las infecciones y no precisa activar mecanismos defensivos contra ellas. Para él es más importante la posible agresión del sistema inmunitario de su madre, con el que comparte una identidad sólo parcial.

El desarrollo del sistema inmunitario continúa durante la vida postnatal, pero las diferentes funciones no avanzan de forma paralela, como sucede en los demás órganos y sistemas. Hay tipos de respuesta inmune que logran pronto niveles de eficacia cercanos a los del adulto, mientras que otros no lo harán hasta cerca de la adolescencia. Por consiguiente, en ciertos aspectos, el organismo infantil permanecerá durante años en una situación de minusvalía frente a la agresión de los microorganismos infecciosos.

DESARROLLO INMUNITARIO FETAL

El sistema inmunitario deriva de progenitores o células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Se formarán lin-

focitos T y B, de los primeros dependen la respuesta celular o retardada y de los segundos la respuesta humoral, mediada por anticuerpos. Durante la vida fetal, las células madres se alojan primero en el saco vitelino, después en el hígado y, finalmente, en la médula ósea, única localización en el adulto⁽¹⁾. Los linfocitos T realizarán un paso suplementario necesitando pasar por el timo, durante la vida fetal, para completar su maduración.

Linfocitos B

En las aves hay un órgano específico, la bolsa de Fabricio, donde ocurre el desarrollo de los linfocitos B pero es un órgano que no poseen los mamíferos. En el hombre la conversión de células madre a linfocitos B se hace en los tejidos hematopoyéticos. En la vida embrionaria temprana ocurre en el saco vitelino, posteriormente en el hígado y, finalmente, en la médula ósea⁽²⁾.

En la maduración de los linfocitos B participan células estromales presentes en la médula ósea que interaccionan con los progenitores de las células B a través de moléculas de superficie. También se liberan citoquinas como la IL-7 que envía señales de división y diferenciación. Las células B inmaduras sintetizan IgM, que primero sólo se localiza en el citoplasma, pasando luego a la superficie celular. Esta inmunoglobulina puede fijar antígenos pero lo hace con escasa afinidad⁽³⁾.

Linfocitos T

Las células T inmaduras (linfocitos pre-T) circulan hasta llegar al timo, atravesándolo desde la corteza hacia la médula. Durante esta travesía contactan con células epiteliales y dendríticas que determinan la maduración progresiva de los timocitos a través de un doble mecanismo: contacto celular directo y secreción de factores⁽²⁾.

Únicamente madura una minoría de células seleccionadas. Simultáneamente desaparecen por apoptosis más del 95% de los timocitos en dos fases. Primero mueren todos los

Palabras Clave: Desarrollo inmunitario; Desarrollo inmunitario fetal; Desarrollo inmunitario del recién nacido y del lactante.

Correspondencia: A. Blanco Quirós.
Dpto. de Pediatría. Hospital Clínico de Valladolid.
Avda. Ramón y Cajal, 3. 47011 Valladolid
Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):7-13

TABLA 1. Características de la inmunidad natural del recién nacido.

Neutrófilos

Escaso *pool* celular y con pobre movilización
 Adherencia y quimiotactismo muy disminuidos
 Fagocitosis y función bactericida en el límite de la normalidad

Monocitos y macrófagos

Limitaciones similares a las de los neutrófilos pero con mayor eficacia
 Importante deficiencia para *Candida* y para microorganismos intracelulares
 Síntesis disminuida de alguna citoquina (IFN γ)

Eosinófilos

La eosinofilia neonatal es común y no se relaciona con la IgE

Citotoxicidad natural

Muy pobre actividad NK
 Aumento de células NK inmadura

Complemento

Todos los factores del complemento están disminuidos
 Ligera deficiencia de la activación de la vía clásica
 Profunda alteración de la activación de la vía alternativa
 Deficiente función citolítica del complejo terminal

La respuesta inflamatoria está globalmente disminuida principalmente debido a las alteraciones del complemento y quimiotactismo.

timocitos que no reconocen las moléculas HLA del propio organismo y luego, al contrario, lo hacen las que son capaces de reaccionar con autoantígenos. El resultado final serán unos timocitos que reconocen células HLA homólogas, pero que sólo reaccionen cuando presenten antígenos extraños.

En su maduración los timocitos van adquiriendo distintos receptores o marcadores de superficie (TDT, CD2, CD1, CD7, CD4, CD8, CD3). Los timocitos comunes presentan simultáneamente receptores CD4, propios de linfocitos estimuladores y CD8, propios de linfocitos citotóxicos, pero justo antes de su salida del timo eligen uno u otro, y, como es sabido, los linfocitos T circulantes sólo presentan uno de los dos (CD4 o CD8), pero no ambos^(1,3).

FUNCIÓN INMUNITARIA DEL RECIÉN NACIDO Y EL LACTANTE

El sistema inmunitario del recién nacido muestra bastantes funciones inmaduras y, aunque algunas se corrigen pron-

to, en pocas semanas, otras necesitarán años para conseguirlo. Según parece, en el feto predominan los mecanismos que contribuyen a evitar el rechazo por parte de la madre; este desequilibrio, globalmente positivo para el feto, resulta negativo para la respuesta antiinflamatoria y la defensa contra ciertas infecciones⁽⁴⁾. Además, al persistir en los primeros meses de vida, supone una limitación de respuesta a las vacunas.

Inmunidad natural

Fagocitos. Parece comprobado que el *pool* total de neutrófilos está disminuido en el recién nacido y que, además, las células de los reservorios son más difíciles de movilizar que en el adulto. Aunque el tipo de deficiencias son parecidas en todas las células fagocitarias, siempre es mejor la capacidad funcional que presentan los macrófagos que la de los neutrófilos (Tabla 1).

La ingestión de gérmenes y la capacidad bactericida presentan en el recién nacido unos niveles de eficacia que pueden ser suficientes en condiciones normales, pero que se quedan muy limitados en situaciones de emergencia, como una llegada masiva de bacterias⁽²⁾. En estados de severa agresión estas funciones serán fácilmente superadas, ocurriendo infecciones bacterianas invasivas y sepsis^(5,6). La secreción de ciertas citoquinas por parte de los macrófagos está disminuida, siendo muy relevante la baja producción de IFN γ , citoquina fundamental para la activación de las células NK.

La capacidad candidicida siempre es muy pobre, ante cualquier circunstancia. Por ello las candidiasis localizadas son comunes, incluso es posible la extensión digestiva o respiratoria de la infección.

Citotoxicidad. La citotoxicidad natural (NK) del recién nacido es muy deficiente. Esta minusvalía radica parcialmente en las propias células NK, porque más del 50% tienen un fenotipo inmaduro. Por otra parte, también depende de la escasa síntesis de IFN γ que muestran los recién nacidos durante las infecciones. La pobre actividad NK es una de las razones de la gravedad que tienen las virasis en el periodo feto-neonatal y que se prolonga en los siguientes meses de vida⁽⁷⁾.

Complemento. Todas las fracciones del complemento están disminuidas en el plasma del recién nacido, alcanzando sólo un 20-40% de las tasas normales del adulto⁽⁸⁾. Especialmente, es muy intensa la deficiencia de C9. Esta situación se debe a la baja capacidad de síntesis hepático y a que ninguno de los componentes atraviesa la placenta y no hay transvase materno-fetal. Esto se traduce funcionalmente en una pobre capacidad quimiotáctica y opsónica. Probablemente sea un facilitante parcial de las frecuentes infecciones cutáneas.

Inmunidad adaptativa

Linfocitos B. El recién nacido tiene un número aproximadamente normal de linfocitos B pero son células inma-

TABLA 2. Características de la inmunidad adaptativa del recién nacido.

Linfocitos B

Número global de linf. B aproximadamente normal
Fenotipo inmaduro (IgM+, IgD+, CD5+)

Anticuerpos

Trasvase materno-fetal activo de IgG
Deficiente respuesta frente a polisacáridos (respuesta timo-independiente)
Pobre respuesta IgM (respuesta timo-dependiente)

Linfocitos T

Número total cercano a la normalidad
Cociente CD4 / CD8 > 2
Gran disminución de células memoria (CD45RO+)
Respuesta disminuida a mitógenos, antígenos y citoquinas
Síntesis disminuida de algunas citoquinas (IL-3, IL-4, IFN γ)
Pobre colaboración de linf. T-B (CD40-CD40L)

duradas que simultáneamente tienen moléculas de IgM y de IgD en su superficie. Tras contactar con los antígenos irán madurando y entonces ya sólo habrá una clase de inmunoglobulina de superficie y con una única especificidad antigénica. Además, hay una población especial (CD5+) de origen fetal que se perpetúa hasta la edad adulta en escasa proporción, pero quizás con importante repercusión⁽³⁾.

La transformación de linfocitos B en células formadoras de inmunoglobulinas está muy limitada. Las células plasmáticas escasean en los tejidos linfoides, siendo esto muy notorio en la mucosa intestinal donde ya serán abundantes desde la 4^a - 6^a semana de vida. Sin duda la maduración de la inmunidad de las mucosas, incluyendo la IgA secretora, es mucho más rápida que la inmunidad sistémica (Tabla 2).

Anticuerpos. Es bien conocido que los recién nacidos reciben anticuerpos de clase IgG de su madre a través de la placenta. En los partos vaginales, pero no en las cesáreas, se alcanzan niveles séricos de IgG ligeramente superiores a los maternos, lo que sugiere un mecanismo activo de transporte transplacentario. Gracias a ello el recién nacido tiene anticuerpos específicos que le protegen frente a determinadas infecciones, aunque también pueden interferir con la administración precoz de algunas vacunas.

La dotación pasiva de anticuerpos se pierde en los primeros 2-4 meses de vida. A esa edad el lactante no los sintetiza en suficiente cantidad, produciéndose una situación de hipogammaglobulinemia fisiológica transitoria que dura del 2^o al 6^o mes de vida y que no tiene repercusión in-

fectiva. Sin embargo en ciertos lactantes se prolonga más allá de lo normal y llega a facilitar infecciones, siendo entonces recomendable hacer un estudio inmunológico y asegurarse de la transitoriedad del cuadro.

Las restantes inmunoglobulinas están ausentes en sangre de cordón, aunque con técnicas muy sensibles se detectan trazas, incluyendo la IgE que se ha intentado usar como *screening* neonatal de riesgo atópico. Posteriormente, la IgM alcanzará tasas normales hacia los 2-4 años, pero la IgA sérica no lo hará hasta la pubertad, incrementándose mucho más lentamente que en las secreciones.

En el calostro hay niveles muy elevados de IgA que aportan una relevante defensa anti-infecciosa en el intestino del niño. Al contrario que en algunos mamíferos, esta IgA no se absorbe y no pasa a la circulación, siendo su acción exclusivamente local⁽⁹⁾.

La capacidad funcional de los anticuerpos ante situaciones de infección o inmunizaciones está limitada en el RN, la síntesis de anticuerpos es irregular e incompleta. Particularmente, es muy pobre la respuesta frente a los antígenos no proteicos, que son los que determinan una respuesta timo-independiente⁽¹⁰⁾. Por ejemplo, no se forman anticuerpos frente al antígeno O de las *Salmonellas* hasta el 3^o - 9^o mes, aunque sí hay aceptable respuesta frente a los antígenos H. Gran parte de los anticuerpos que fabrica el recién nacido y el lactante son de clase IgM y el tiempo que tardan en ser reemplazados por anticuerpos IgG es más prolongado que en los niños mayores. Los anticuerpos de clase IgM, además de tener menor eficacia anti-infecciosa, por su capacidad aglutinante causan con más frecuencia reacciones secundarias, lo que debe ser tenido en cuenta, separando las revacunaciones.

Linfocitos T. El número total de linfocitos T del recién nacido ha sido considerado normal por algunos autores y descendido por otros, dependiendo de las técnicas y de los marcadores de superficie que se utilizaran. Se dispone de tablas de normalidad con valores absolutos y porcentuales^(11,12). Más consistente parece el hallazgo de una disminución de la población citotóxica (CD8+), pero no de los linfocitos inductores (CD4+), lo que implica el aumento de la relación CD4/CD8. Como es lógico, las células memoria (CD45RO+) están descendidas. En los días inmediatos al nacimiento ya se constatan variaciones, con rápido aumento de los linf. T, especialmente a costa de los portadores de memoria y descenso de las células NK junto con los linf. B⁽¹³⁾.

En contra de anteriores sugerencias, recientes investigaciones parecen comprobar que los linfocitos CD8+ son capaces de responder correctamente contra ciertos virus, tanto en el feto como en el recién nacido, dejando memoria inmunológica^(14,15).

La respuesta linfocitaria *in vitro* frente a mitógenos habituales, como fitohemaglutinina, se ha referido por deba-

TABLA 3. Funciones y situación neonatal de las principales interleuquinas.

Citoquina	Función principal	Situación en el RN
IL-1	Proinflamatoria	Adecuada
IL-2	Proliferación T	Adecuada
IL-3	F.Cr. múltiple	Deficiente
IL-4	F. Cr. linf. B; síntesis IgE	Deficiente
IL-5	F. Cr. eosinófilos y linf. B; síntesis IgA	Deficiente
IL-6	Proinflamatoria; F. Cr. linf. B	Adecuada
IL-7	Diferenciación linf. B	No datos fehacientes
IL-8	F. Cr. polinucleares	Adecuada
IL-9	F. Cr. eritrocitos y mastocitos	No datos fehacientes
IL-10	Anti-inflamatoria; F. Cr. macrófagos	Adecuada
IL-11	F. Cr. plaquetas	No datos fehacientes
IL-12	Inducción Th1	Deficiente
IL-13	Anti-inflamatorio; F. Cr. linf. B	Deficiente
IL-14	Proliferación linf. B; Inhibición Igs	No datos fehacientes
IL-15	Proliferación celular, act. NK	Deficiente

F. Cr: factor de crecimiento celular.

jo de la normalidad pero con tasas variables. Actualmente se cree que las células neonatales son capaces de responder con normalidad, pero que precisan una estimulación más fuerte que las células adultas⁽¹⁰⁾. El mismo argumento es aplicable a la liberación de citoquinas, disminuida cuando se usan dosis habituales de factores estimulantes: antígenos, anticuerpos, citoquinas, etc.

La colaboración de los linfocitos T para activar linfocitos B mediante el sistema CD40-CD40 ligando, es hipofuncionante en el recién nacido. En el feto y el recién nacido hay una cantidad importante de células con receptor de linfocitos T (TCR) que lleva las cadenas moleculares denominadas γ/δ , mientras que en el organismo maduro casi todos tendrán otras diferentes (α/β)⁽¹¹⁾. Sin embargo se desconoce si esto tiene repercusión funcional⁽¹⁶⁾.

Citoquinas. La capacidad de las células neonatales, principalmente macrófagos y linfocitos, para formar y liberar citoquinas, es motivo de gran número de investigaciones. La información de que se dispone hay que considerarla provisional y aun sujeta a modificaciones (Tabla 3). Publicaciones recientes comunican que la capacidad neonatal para producir citoquinas pro-inflamatorias, al menos IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, es generalmente adecuada y que no sólo tienen un papel defensivo frente a infecciones^(17,18) sino que participan en lesiones como las producidas en la parálisis cerebral⁽¹⁹⁾. Por

otra parte, nosotros hallamos niveles elevados de IL-10 en sangre de cordón de niños prematuros con cifras que se correlacionaban negativamente con la edad gestacional, lo que indica la capacidad fetoneonatal para su normal síntesis⁽²⁰⁾.

Entre las citoquinas que tienen una producción descendida en células neonatales, las mejor estudiadas son la IL-3, IL-4, IL-5, IFN γ , TNF α ^(6,21,22). La producción neonatal de IL-15 parece estar descendida⁽²³⁾ y es importante porque participa en la activación y expansión de las células NK, pero también de forma muy específica sobre las células vírgenes o *naive* (CD45RA+) por lo que ha sido propuesta su administración exógena para combatir infecciones neonatales contra virus como VIH^(24,25).

POBLACIÓN LINFOCITARIA B CD5+ (B1)

En el adulto existen dos poblaciones de linfocitos B, la llamada B1 muy minoritaria (<5%) y la B2. La primera ha merecido una especial atención por sus peculiaridades y por estar muy aumentada en sangre de cordón y en los primeros meses de vida, participando en reacciones inmunitarias independiente de los linfocitos T que están dirigidas contra antígenos polisacáridos^(1,3).

Una característica definitoria, y a la vez una rareza, es que los linfocitos B1 presentan de forma universal y constitutiva el antígeno de superficie CD5, propio de los linfocitos T, ignorándose qué papel juega en esta subpoblación B. Otra característica es que los linfocitos B1 sólo se generan durante la vida fetal y sobreviven hasta la edad adulta, por un mecanismo de autorregeneración. Sin embargo, su número va progresivamente descendiendo con la edad. Se especula si los linfocitos B1 en el hombre son un residuo del desarrollo filogenético o si tienen algún papel en la respuesta natural anti-bacteriana (Tabla 4). Recientemente la población B1 ha adquirido un interés renovado al observarse que la mayoría de las leucemias linfoides crónicas derivan de células B1 y que esta población pudiera estar implicada en la autoinmunidad porque sintetizan autoanticuerpos, anti-DNA, anti-IgG, etc., en edades avanzadas y con carácter asintomático, pero otras veces también en procesos patológicos⁽¹⁾.

Las células B1 producen anticuerpos sin participación de los linfocitos T, responden preferentemente contra antígenos hidrocarbonados y sintetizan anticuerpos de clase IgM de forma casi exclusiva. Son anticuerpos con escasas afinidad y especificidad, y con frecuencia se desconoce cuál fue el antígeno concreto que desencadenó la respuesta. Por ello, estos anticuerpos reciben a veces la consideración de "anticuerpos naturales". Las isohemaglutininas anti-A o anti-B son un ejemplo de anticuerpos producidos por linfocitos B1. También parecen tener cierto papel en la respuesta contra lipopolisacáridos (LPS) y contra polisacáridos.

Aunque en la vida adulta maduran, mejorando su eficacia, en el recién nacido y el lactante pequeño presentan

TABLA 4. Diferencias entre los linfocitos CD5+ (B-1) y CD5- (B-2).

Propiedad	CD5+	CD5-
Producción	En el feto	En el recién nacido
Renovación por	Autorrenovación	Cel. madres de médula ósea
Producción espontánea de Ac.	Alta	Baja
Especificidad	Multirreactiva	Monoespecificidad tras inmunización
Isotipos	Casi exclusivamente IgM	IgG > IgM
Variabilidad somática	Muy escasa	Alta
Respuesta a hidratos de C.	Preferente	Posible
Respuesta a proteínas	Muy escasa	Importante

importantes limitaciones funcionales. Esta situación pudiera ser responsable, al menos parcialmente, de la defectuosa respuesta que tiene el lactante frente a los antígenos capsulares de ciertos microorganismos y vacunas, como neumococo, meningococo, Hib, etc.

EQUILIBRIO TH1/TH2 FETONEONATAL

Características de los linfocitos Th1/Th2

Hace casi 50 años, gracias a los estudios de R. Good y otros investigadores, los linfocitos se dividieron en T y B, según su dependencia tímica. Luego, los primeros fueron distinguidos en T inductores o *helper* (Th o CD4+) y en T citotóxicos (Tc o CD8+). En la década de los 90 se fue aclarando que los linfocitos presentan una especificidad, no morfológica, basada en las interleuquinas que liberan. El INF γ , IL-2 o IL-12 se producen preferentemente en ciertos linfocitos inductores (CD4+ ó Th) a los que se llamó Th1, mientras que la IL-4, IL-5 o IL-13 se producen en una subpoblación diferente llamada Th2.

Las citoquinas de tipo Th1 y Th2 tienen funciones especiales y el predominio de una u otra estirpe celular llevará a distintas formas de respuesta. Además, la alteración de su normal equilibrio influye de forma directa en la aparición de patologías de distinto signo.

Las activación de las células Th1 lleva a una reacción celular retardada. Es una defensa especialmente útil contra los antígenos intracelulares. Estas células producen INF γ , que es un importante factor antiviral, siendo la IL-12 el

estímulo principal de su síntesis. La reacción IL-12 - INF γ es fundamental para la defensa contra gérmenes intracelulares, como *Listeria*, *Micobacterium tuberculosis*, etc. Las células Th2 originan la maduración y la activación de linfocitos B y el resultado final será la síntesis de anticuerpos. Es un tipo de defensa preferentemente útil en la lucha contra antígenos extracelulares. Además, también liberan IL-5, que madura y activa los eosinófilos.

El equilibrio de los linfocitos Th1/Th2 es poco estable y se rompe en situaciones como determinadas infecciones, parasitosis e incluso vacunaciones, facilitando o inhibiendo las sensibilizaciones y las enfermedades atópicas. Parece que este desequilibrio ocurre más fácilmente por fallo de las células Th1 que por hiperactividad Th2. En principio, en los atópicos la deficiencia de INF γ puede radicar en las propias células Th1 o en un fallo de su regulación, p. ej., una deficiencia de IL-12⁽²⁶⁾.

En otro orden de cosas, también se sospecha que algunas infecciones prenatales con activación Th1 facilitan la aparición de abortos y de partos prematuros.

Actividad Th1/Th2 en el recién nacido y el lactante

La unidad fetoplacentaria muestra intrauterinamente un predominio de la función Th2, que en cierto grado también ocurre en las células maternas. El predominio Th2 es necesario para la continuación del embarazo y la activación Th1 es causa de abortos. El mismo mecanismo podría ser utilizado para explicar la prematuridad secundaria a infecciones intrauterinas⁽²⁷⁾. En este sistema la acción de la IL-10 es muy importante porque su inyección a ratones preñados evita las pérdidas fetales, mientras que los anticuerpos anti-IL-10 los aumentan. En el hombre se supone que la situación es semejante y que, además de los factores hormonales, el predominio fetal de la IL-4 e IL-10 sobre la IL-12 e INF γ , favorece el normal curso del embarazo.

El predominio Th2 persiste durante el periodo neonatal y se cree que facilita enfermedades alérgicas en personas genéticamente predisuestas⁽²⁸⁾. También podría suponer, en el plano infeccioso, una limitación en la respuesta frente a gérmenes intracelulares obligados o facultativos. No se sabe cuánto tarda en corregirse el desequilibrio Th1/Th2, seguramente meses, siendo más lento en niños con antecedentes familiares de atopia. La maduración funcional de las células dendríticas de la mucosa es muy lenta, tardando en generarse respuestas Th1 adultas. Hacia los 5 años de edad la respuesta frente a los neumoalergenos ya es similar a la del adulto en la mayoría, mientras que todavía sólo un 20% de los niños la presentan frente a alergenos alimentarios.

Una cuestión fundamental para el porvenir de los lactantes es que la reacción inmunitaria ocasionada durante este periodo de inmadurez genera células memoria de tipo Th2 que luego se va desviando hacia Th1 en un proceso que puede ser modificado por causas genéticas o ambientales.

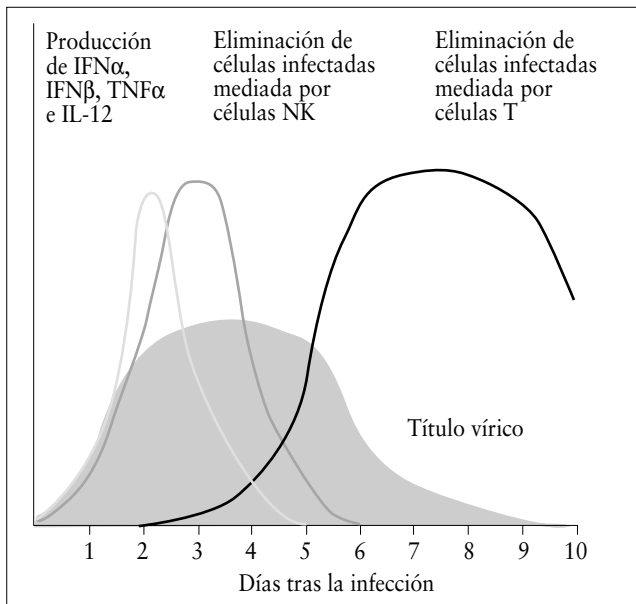


FIGURA 1. La respuesta frente al virus sigue una secuencia que incluye la liberación de citoquinas, la activación de las células *natural killer* (NK) y, finalmente, la acción citotóxica mediada por linfocitos T CD8+. Este sistema es claramente deficiente en el recién nacido, especialmente a causa de una deficiencia de $IFN\gamma$, principal activador de células NK y de la inmadurez de estas mismas células. La función de las células CD8+ parece ser más eficaz, al menos frente a determinados virus.

Influencia de los virus sobre el equilibrio Th1/Th2

La mayoría de los virus parecen activar con preferencia las células Th1 y poner en marcha mecanismos antivirales fundamentales como son las células NK, CD8 o la liberación de $IFN\gamma$ pero hay excepciones significativas. Así, se cree que en determinadas circunstancias el virus sincitial respiratorio también estimula las células Th2, facilitando una respuesta de anticuerpos de clase IgE e IgA^(29,30). También es posible que una respuesta similar ocurra con algunos rinovirus, en determinadas circunstancias. No obstante, consideradas las virasis en conjunto, su aparición decanta el desequilibrio a favor de las células Th1, seguramente con carácter transitorio, aunque el tipo de células memoria, que persisten, serán Th1⁽³¹⁾.

Quedan todavía por aclarar cuestiones fundamentales como saber si en lactantes con predisposición genética, la acción viral sobre las células Th2 es mucho más intensa que en el resto de la población.

CONCLUSIÓN

El feto presenta una inmadurez inmunitaria que se va corrigiendo en el recién nacido y en el lactante con un patrón que no es simultáneo para las diferentes funciones. Esta situación no debiera asimilarse a una inmunodeficiencia, sino ser considerada como la falta de experiencia de un organismo que necesita adaptarse a un ambiente nuevo y

que es capaz de aprender a gran velocidad. Realmente puede hacerlo cuando se le estimula con la forma e intensidad adecuada⁽¹⁰⁾.

Durante este periodo transitorio la especial situación inmunitaria del organismo condiciona formas distintas de expresión infecciosa que quizás vayan mucho más lejos de una clínica peculiar. Cada vez resulta más probable que en un organismo inmaduro la interacción microorganismo-inmunidad cause alteraciones del embarazo, enfermedades atópicas, diabetes, autoinmunidad y quién sabe si también posteriores neoplasias linfoides⁽³²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 4ª ed. Madrid: McGraw Hill 2002.
2. Lydyard P, Grossi C. Desarrollo del sistema inmunitario. En: Roitt, Brostoff, Male, eds. Inmunología. 5ª ed. Madrid: Harcourt, 2000. p. 156-70.
3. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2000.
4. Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. J Pediatr 1986; 108: 1-12.
5. Hill HR. Biochemical, structural and functional abnormalities of polymorphonuclear leukocytes in the neonate. Pediatr Res 1987; 22: 375-82.
6. Usmani SS, Schlesselm JS, Sia CG, Kamran S, Orner SD. Función de los leucocitos polimorfonucleares en el recién nacido a pretérmino: efecto de la edad cronológica. Pediatrics (ed esp) 1991; 31: 278-82.
7. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. En: Infectious disease of the fetus and newborn infant. JS Remington y JO Klein, eds. Filadelfia: Saunders Co. 2001. p. 25-138.
8. Walport M. Complement. En: Roitt, Brostoff y Male, eds. Immunology 5ª ed. Londres: Mosby, 1998. p. 43-61.
9. Goldman A, Ogra PL. Anti-infectious agents in human milk. En: Ogra PL et al. Mucosal immunology, 2ª ed. San Diego: Academic Press, 1999. p. 1511-22.
10. Kovarik J, Siegrist CA. Immunity in early life. Immunol Today 1998; 19: 150-2.
11. Comans-Bitter W, de Groot R, Van den Beemd R, Neijens HJ, Hops WCP, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulation. J Pediatr 1997; 130: 388-93.
12. Erkeller-Yusel FM, Deneys V, Hannel I, Hulstaert F, Hamilton C, Macinnon H, et al. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulation. J Pediatr 1992; 120: 216-22.
13. Raes M, Alliet P, Gillis P, Zimmermann A, Kortleven J, Magerman K, et al. Lymphocyte subpopulations in healthy newborn infants: Comparison of cord blood values with values five days after birth. J Pediatrics 1993; 123: 465-7.
14. Holt PG. Functionally mature virus-specific CD8+ Y memory cells in congenitally infected newborns: proof of principle for neonatal vaccination? J Clin Invest 2003; 111: 1645-7.

15. Marchant A, Appay V, Van der Sande M, Dulphy N, Liesnard C, Kidd M, et al. Mature CD8+ T lymphocyte response to viral infection during fetal life. *J Clin Invest* 2003; 111: 1747-55.
16. Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol Today* 1999; 20: 330-5.
17. Berner R, Welter P, Brandis M. Cytokine expression of cord and adult blood mononuclear cells in response to *Streptococcus agalactiae*. *Pediatr Res* 2002; 51: 304-9.
18. Schultz C, Rott C, Temming P, Schlenke P, Moller JC, Bucszy P. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 317-22.
19. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, et al. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2003; 53: 600-7.
20. Blanco A, Arranz E, Solís G, Villar A, Ramos A, Coto D. Cord blood interleukin-10 levels are increased in preterm newborns. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 420-3.
21. Muller K, Zak M, Nielsen S, Pedersen FK, Nully P de, Bendtzen K. In vitro cytokine production and phenotype expression by blood mononuclear cells from umbilical cord, children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 117-24.
22. Itazawa T, Adachi Y, Okabe Y, Hamamichi M, Adachi YS, Toyoda M, et al. Developmental changes in interleukin-12-producing ability by monocytes and their relevance to allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 525-30.
23. Quian JX, Lee SM, Suen YU, Knoppel E, Ven De Ven C, Cairo MS. Decreased interleukin-15 from activated cord versus adult peripheral blood mononuclear cells and the effect of IL-15 in upregulating antitumor immune activity and cytokine production in cord blood. *Blood* 1997; 90: 3106-17.
24. Lin S-JL, Yang M-h, Chao H-C, Kuo M-L, Huang J-L. Effect of interleukin-15 and Flt3-ligand on natural killer cell expansion and activation: Umbilical cord vs adult peripheral blood mononuclear s. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 168-74.
25. Lin S-J, Chao H-C. Interleukin-15 enhances CD4+CD45RA+ expression on umbilical cord blood mononuclear cells. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 188-93.
26. Goriely S, et al. Deficient IL-12 (p35) gene expression by dendritid cells derived from neonatal monocytes. *J Immunol* 2001; 166: 2141-6.
27. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-15.
28. Holt PG. Postnatal maturation of immune competence during infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 59-70.
29. Mbawuike IN, Wells J, Byrd R, Cron SG, Glezen P, Piedra PA. HLA- restricted CD8+ cytotoxic T lymphocyte, interferon-g and interleukin-4 responses to respiratory syncytial virus infection in infants and children. *J Infect Dis* 2001; 183: 687-96.
30. Holt PG, Sly PD. Interactions between RSV infection, asthma, and atopy: unraveling the complexities. *J Exp Med* 2002; 196: 1271-5.
31. Blanco Quirós A. Papel de los virus como moduladores de la respuesta inflamatoria en el asma infantil. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14 (supl 2): 122-7.
32. Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 1331-5.

Las vacunas en la prevención de las enfermedades infecciosas en el niño. Estado actual y perspectivas futuras

J. de Arístegui

Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital de Basurto. Bilbao

INTRODUCCIÓN

La prevención de las enfermedades infecciosas más comunes en la infancia mediante la vacunación constituye uno de los adelantos médicos más trascendentales de los últimos 50 años. La inmunización frente a enfermedades como la poliomielitis, sarampión, tos ferina, tétanos, difteria, etcétera, se ha asociado a una masiva reducción del problema sanitario originado por estas enfermedades. Lógicamente, los mayores logros se han alcanzado en los países desarrollados, donde se han conseguido altos niveles de cobertura vacunal, pero en general en todo el mundo se ha avanzado considerablemente en la lucha contra las enfermedades transmisibles. Así, la erradicación total de la viruela en el siglo pasado o bien la certificación de zonas libres de poliomielitis en las regiones de las Américas⁽¹⁾, Pacífico⁽²⁾ y Europa⁽³⁾ en los últimos 15 años, pueden considerarse como una de las más importantes conquistas sanitarias de la ciencia médica.

El desarrollo de la investigación en biología general, microbiología, inmunología, bioquímica y genética molecular, está permitiendo avances espectaculares y nuevos enfoques en el diseño de las vacunas. Las técnicas de recombinación del ADN y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son herramientas fundamentales para la identificación y aislamiento de los genes de virulencia de los microorganismos. En los últimos años y debido a los avan-

ces tecnológicos y científicos, las expectativas frente al desarrollo de nuevas vacunas han ido tomando cuerpo, fijándose como objetivo algunas de las enfermedades transmisibles que mayor morbi-mortalidad presentan en el mundo, tales como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA), el paludismo o la tuberculosis, vacunas de las que se comentarán algunos aspectos más adelante.

El diseño de vacunas frente a infecciones agudas tiene como objetivo conferir inmunidad antes de la replicación del agente infeccioso, son las denominadas *vacunas preventivas*. Cuando la infección se hace crónica o latente se puede recurrir a la vacunación para desarrollar una respuesta inmunitaria. Esta circunstancia se produce cuando el huésped no ha podido controlar la infección debido a la inhibición de las respuestas inmunes o a la mala presentación del antígeno. Estaríamos ante las llamadas *vacunas terapéuticas*. En este sentido, las enfermedades crónicas no han quedado al margen del desarrollo de nuevas vacunas, introduciéndose la diferenciación entre los dos tipos de vacunas anteriormente mencionadas, preventivas (de carácter preventivo) y terapéuticas (destinadas a frenar el desarrollo de la enfermedad). En la actualidad una parte de la investigación está orientada hacia el desarrollo de vacunas para procesos crónicos como el cáncer, la diabetes mellitus o la demencia tipo Alzheimer.

Palabras Clave: Vacunas; Enfermedades infecciosas; Calendarios vacunales.

Correspondencia: Javier de Arístegui. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital de Basurto. Avda. de Montevideo, 18 48013 Bilbao

Recibido: Diciembre 2003

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS VACUNACIONES EN ESPAÑA. CALENDARIOS DE VACUNACIÓN INFANTILES 2004

En 1964, el Ministerio de Sanidad propuso a nivel nacional el primer calendario oficial de vacunación, modificándolo posteriormente en 1981. A partir de entonces y como consecuencia de la descentralización sanitaria y de las transferencias a las Comunidades Autónomas, se han venido realizando sucesivas modificaciones en el calendario ori-

ginal, que pasa progresivamente de ser un calendario vacunal unificado para toda España a la existencia de diferentes calendarios vacunales de aplicación autonómica. La consecuencia de estos hechos fue la existencia de múltiples y diferentes calendarios en España, cuyas diferencias entre unos y otros eran en general pequeñas y poco importantes, pero que no se justificaban desde el punto de vista sanitario, ni epidemiológico, social y/o económico. En el mejor de los casos, esta diversidad de calendarios de vacunación sólo generaba preocupaciones, problemas e incomodidades innecesarias a la población y a los sanitarios.

En los últimos años las Administraciones Sanitarias han realizado un importante esfuerzo de convergencia en los esquemas de vacunación de las diferentes CC.AA., así como una notable actualización de las pautas vacunales. Muchas han sido las innovaciones acontecidas en los esquemas de vacunación de la infancia en los últimos años. Se han introducido las vacunas acelulares frente a la tos ferina, las vacunas frente a la enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b, las vacunas conjugadas frente a *N. meningitidis* serogrupo C y se ha adelantado la segunda dosis de vacuna triple vírica a los 3-6 años para subsanar precozmente los fallos primarios de vacunación. A partir de 2004 se sustituye la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) por la inactivada inyectable (VPI), utilizándose en los esquemas vacunales vacunas combinadas pentavalentes (DTPa-VPI-Hib).

Actualmente, las diferencias entre los calendarios de las distintas CC.AA. son prácticamente irrelevantes; todas utilizan un esquema de primovacuna a los 2, 4 y 6 meses con vacunas frente a difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, *N. meningitidis* serogrupo C y *H. influenzae* tipo b. Algunas vacunan sistemáticamente frente a la hepatitis B al nacer, conservando para esta vacuna el esquema de 0-2-6 meses, otras vacunan de hepatitis B a los 2, 4 y 6 meses. En el segundo año de la vida, todas las CC.AA. administran la vacuna triple vírica entre los 12 y los 15 meses y un recuerdo de difteria, tétanos, tos ferina acelular y *H. influenzae* tipo b entre los 15 y 18 meses. Entre los 3 y los 6 años, los niños reciben una segunda dosis de vacuna triple vírica. Entre los 11 y 14 años, todos los escolares reciben una pauta de vacunación completa frente a la hepatitis B, siempre que no la hubieran recibido en la etapa de lactantes.

En resumen, a partir de 2004 todas las CC. AA. contemplarán en sus calendarios vacunales la administración de 6 dosis de difteria y tétanos, 5 dosis de tos ferina acelular, 4 dosis de vacuna inactivada frente a la poliomielitis, 4 dosis de *H. influenzae* tipo b, 3 dosis de vacuna conjugada antimeningocócica C, 3 dosis de vacuna de la hepatitis B y dos dosis de vacuna triple vírica.

En la tabla 1 se muestran los calendarios de vacunación previstos para 2004 en las CC.AA. En la tabla 2 se indica el calendario recomendado 2004 por el Consejo Interte-

ritorial del Sistema Nacional de Salud y en la tabla 3 se muestra el calendario vacunal recomendado por la AEP en 2003⁽⁴⁾.

VACUNAS DEL FUTURO DE MÁXIMO INTERÉS SANITARIO A NIVEL MUNDIAL

Son numerosas las vacunas que se encuentran actualmente en fase de experimentación y que supondrán en el futuro un cambio sustancial para el mundo de la vacunología en particular y el de la salud pública en general. El desarrollo de una vacuna es un proceso en el que se integran la investigación básica, clínica y epidemiológica, siendo éste un proceso largo y difícil de estimar la duración con antelación. En la tabla 4 se muestran las principales vacunas que actualmente se encuentran en investigación y desarrollo. Se comentan a continuación algunos de los aspectos más relevantes de las vacunas frente a las enfermedades de mayor impacto socio-sanitario a nivel mundial, como son las vacunas frente el VIH, paludismo y la tuberculosis.

VACUNAS FRENTE AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El desarrollo de una vacuna eficaz frente al VIH se ha convertido en un objetivo científico prioritario. En los países en vías de desarrollo se ha planteado la necesidad de adoptar medidas preventivas urgentes y el acceso expandido a la medicación antirretroviral. Sin embargo estas medidas, aunque imprescindibles, serán probablemente insuficientes para frenar la epidemia por lo que la obtención de una vacuna eficaz es la única posibilidad de control de la epidemia en dichos países.

El desarrollo de vacunas frente al VIH se ha orientado hacia distintas líneas de investigación⁽⁵⁻⁷⁾:

1. *Vacunas de virus atenuados*: son las más eficaces porque el germen realiza una serie limitada de ciclos de replicación y simula una infección a bajo nivel que induce todo el espectro de respuesta antiviral en un contexto fisiológico. Sin embargo, las vacunas atenuadas suelen utilizarse frente al virus que no se establecen definitivamente o, alternativamente, el virus atenuado no es capaz de persistir en el hospedador. Éste no es el caso para los virus VIH defectivos en el gen nef que no sólo infectan al hospedador sino que se replican y persisten en el mismo, lo que conlleva un riesgo de reactivación o deriva a variantes más agresivas en el sujeto vacunado. Por estos motivos, la utilización de vacunas de virus defectivos frente al VIH se encuentra descartada en el momento actual.

2. *Vacunas de virus inactivados*: compuestas por viriones enteros o por partículas a las que se les ha eliminado la envuelta y que posteriormente son inactivadas con formaldehído, administrándose en conjunción con un adyuvante. El empleo de virus inactivados ha sido el modelo más ampliamente utilizado en las vacunas terapéuticas contra el

TABLA 1. Calendarios previstos de vacunación infantil de las Comunidades Autónomas (2004).

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	12-15 m	18 m	3-6 a	11 a	12 a	13 a	14 a
Andalucía	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa (15 m) VPI (15 m) Hib (15 m) TV (15 m)		DTPa (6 a) TV (6 a)		VHB (3 d)		Td
Aragón	VHB	VHB	DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	 TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DT (6 a) TV (6 a)	VHB (3 d)			Td
Asturias	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	 TV (15 m)	DTPa VPI	DTPa (6 a) TV (3 a)			VHB (3 d) Td	Td
Baleares			VHB DTPe VPI Men C Hib	VHB DTPe VPI Men C Hib	VHB DTPe VPI Men C ¹ Hib	 TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)	VHB (3 d)			Td
Canarias			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	 TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (4 a)	VHB (3 d)			Td
Cantabria	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	 TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)		VHB (3 d)		Td
Castilla y León	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	 TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)		VHB (3 d)		Td
Castilla-La Mancha	VHB	VHB	DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib	 TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)				VHB (3d) Td

TABLA 1. Calendarios previstos de vacunación infantil de las Comunidades Autónomas (2004) (continuación).

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	12-15 m	18 m	3-6 a	11 a	12 a	13 a	14 a
Cataluña			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (4-6 a) VPI (4-6 a) TV (4 a)		VHB (3 d) VHA (3 d)		Td
Extremadura	VHB	VHB	DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)			VHB (3 d)	Td
Galicia	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (3 a)		VHB (3 d)		Td
Madrid	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (4 a) TV (4 a)				Td
Murcia			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)	VHB (3 d)			Td
Navarra			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)			VHB (3 d)	Td Varicela ²
País Vasco			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (12 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (4 a)			VHB (3 d)	Td (16 a)
	BCG											

TABLA 1. Calendarios previstos de vacunación infantil de las Comunidades Autónomas (2004) (continuación).

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	12-15 m	18 m	3-6 a	11 a	12 a	13 a	14 a
Rioja (La)			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (3 a)			VHB (12-13 a) Td (13-14 a)	
Valencia	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a)		VHB (3 d)		Td
Ceuta	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib	TV (15 m) VHA (15m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (6 a) VHA (2 a)			VHB (3 d)	dTpa (14 a)
Melilla	VHB	VHB	DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (12 m) VHA (12 m)	DTPa VIO Hib	DTPa (6-7 a) TV (4 a)			VHB (3d)	Td
											VHB (3 d)	

VHB: virus de hepatitis B. **DTPa:** difteria, tétanos y tos ferina acelular. **DTPe:** difteria, tétanos y tos ferina de pared entera. **VPI:** Vacuna inactivada frente a la poliomielitis. **Men C:** vacuna conjugada antimeningocócica C. **Hib:** H influenzae tipo b. **TV:** vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis). **VHA:** virus de hepatitis A. **Td:** tétanos y difteria tipo adulto. **dTpa:** difteria tipo adulto, tétanos, tos ferina acelular con cantidad reducida de antígeno. ¹Se administrará la dosis de los 6 meses (3ª dosis) en función del preparado utilizado. ²Previa serología a los que manifiesten no haber padecido previamente la enfermedad.

VIH, pero los datos existentes hasta el momento no son alentadores aunque la mayoría de los trabajos presentados son estudios abiertos con una gran heterogeneidad en cuanto al antígeno utilizado, las características de los pacientes y las condiciones de inmunización.

3. *Vacunas de proteínas virales:* las primeras vacunas frente al VIH estaban compuestas por proteínas gp120 y gp160 recombinantes producidas por ingeniería genética o utilizando virus vaccinia clásicos como vector de expresión. En los ensayos clínicos el preparado fue seguro e indujo la síntesis de anticuerpos frente a la envuelta viral. Sin embargo, los anticuerpos inducidos fueron incapaces de neutralizar *in vitro* variantes aisladas de pacientes.

4. *Vacunas de péptidos virales:* los péptidos se utilizan generalmente en combinación con otras preparaciones de vacunas como vectores virales o ADN con el fin de inducir

una inmunización complementaria. Las ventajas de estas combinaciones es la baja toxicidad, la posibilidad de preparar combinaciones de péptidos que cubran un abanico de aislados virales en aquellas proteínas que presentan una alta variabilidad.

5. *Vacunas de vectores microbianos:* se utilizan virus o bacterias en cuyo genoma se insertan genes del VIH de manera que sus proteínas son expresadas en el curso de la replicación de los vectores en la célula hospedadora. Los modelos más desarrollados son los que utilizan poxvirus (Vaccinia, Canaripox, Modified Ankara Virus/MVA) y adenovirus. Otros abordajes basados en nuevos otros sistemas virales (lentivirus, fagos), y bacterianos (*Salmonella*, BCG recombinante). La ventaja de estos sistemas radica en que se pueden insertar varios genes virales y, dada la replicación intracelular de los vectores, se induce una fuerte expresión

TABLA 2. Calendario infantil de vacunación recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (2004)*.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
CALENDARIO DE VACUNACIONES RECOMENDADO (2004)
Aprobado en Comisión Delegada del Consejo Interterritorial el 11 de noviembre de 2003

Elaborado a partir del acuerdo del Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de enero de 2003 y de las aportaciones de la Comisión de Salud Pública del 8-9 de octubre de 2002

VACUNAS	EDAD													
	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	13 años	14 años	16 años
Poliomielitis ^a	VPI1	VPI2	VPI3		VPI4									
Difteria-Tétanos- <i>Pertussis</i>	DTP1	DTP2	DTP3		DTP4			DTP5 o DT					Td ^b	
<i>Haemophilus influenzae</i> b	Hib1	Hib2	Hib3		Hib4 opcional									
Sarampión-Rubéola-Parotiditis ^c				TV1			TV2				TV ^d			
Hepatitis B ^e	HB3 dosis 0, 2 y 6 meses								HB3 dosis					
Meningitis meningocócica C ^f	1	2	3											

- a) Se puede contemplar la posibilidad de una quinta dosis que, en caso de que se estime necesario, será administrada entre los 4-6 años de edad; b) Se aconseja proceder a la revacunación cada 10 años; c) en situación de especial riesgo, una dosis a los 9 meses o antes; d) para niños que no hayan recibido la segunda dosis antes de los 6 años; e) pueden considerarse otras pautas: 0, 1 y 6 meses o 2, 4 y 6 meses, según CC.AA.; f) para algunas vacunas comercializadas sólo se requieren dos dosis (2, 4 meses).
*Aprobado en Comisión Delegada del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de noviembre de 2003.

de las proteínas virales y una potente respuesta inmune, especialmente celular, frente a las mismas. Los prototipos de vacunas actualmente en desarrollo incluyen los genes gag, pol, env y nef en distintas combinaciones y diferentes estrategias de inmunización inicial y dosis de recuerdo. Este tipo de preparaciones han fracasado como vacunas preventivas en modelos animales ya que, por el momento, no han conseguido una inmunidad protectora, probablemente debido a que la respuesta humoral inducida frente a proteínas del VIH es errática y poco potente. Sin embargo sí inducen una potente respuesta celular, por lo que se plantea su potencial utilidad para “atenuar” la infección transformando en el mejor de los casos posibles a los individuos vacunados en “supervivientes a largo plazo”.

6. *Vacunas de ADN*: la inmunización con ADN es capaz de inducir una respuesta inmune que, si bien no es protectora frente a la infección VIH, puede en muchos casos atenuar la replicación viral y los síntomas clínicos.

En resumen, en el momento actual no existe ningún prototipo de vacuna que haya demostrado eficacia en la protección frente a la infección ni siquiera en modelos anima-

les y ninguna vacuna terapéutica ha demostrado una repercusión en parámetros clínicos o virológicos relevantes.

VACUNAS CONTRA EL PALUDISMO

La elaboración de una vacuna efectiva frente al paludismo plantea varios problemas. Por una parte, la malaria es una enfermedad crónica, en la que el parásito es capaz de evadir la respuesta inmune durante años, mientras que la mayoría de las vacunas actuales están dirigidas frente a enfermedades agudas, que se padecen una sola vez, y que, una vez padecidas, proporcionan inmunidad durante muchos años e incluso durante toda la vida. Además, son posibles infecciones múltiples de malaria, por diferentes cepas o distintas especies del parásito, lo que apunta a que la protección frente a una de ellas pueda no servir para otras.

Hasta ahora, ha sido difícil identificar qué respuesta inmune predice la protección frente a la infección o frente a la enfermedad y, por ende, qué antígenos son los mejores candidatos. La respuesta humoral es necesaria, pero no suficiente, para impedir la entrada de los esporozoitos en el

TABLA 3. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría (2003).

Vacunas	2 m	4 m	6 m	12-15 m	15-18 m	2 a	3-6 a	11-12 a	13-15 a
Poliomielitis	VPI	VPI	VPI		VPI		VPI		
DTP	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Td o dTpa
Hib	Hib	Hib	Hib		Hib				
TV				TV			TV		
HB	HB ¹	HB	HB						HB 3 dosis ²
Meningitis C	MeC C	MenC C	MenC C						
Varicela				Varicela	Varicela			Varicela (susceptibles)	
Neumocócica conjugada	PnC	PnC	PnC	PnC	PnC	PnC			

¹Se consideran válidas las pautas: 0, 2 y 6 meses o 2, 4 y 6 meses. En recién nacidos de madre portadora con pauta 0, 1 y 6 meses.

²"Catch up" para los no vacunados con anterioridad.

TABLA 4. Nuevas vacunas actualmente en desarrollo de investigación.

Virales	Bacterianas	Hongos y parásitos
Dengue 1-4	Estreptococo A y B	Histoplasma capsulatum
Hepatitis C y E	<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Coccidioides immitis</i>
Respiratorio sincitial	<i>E. coli</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Parainfluenza 1,3	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Blastomyces dermatitis</i>
Herpes 1 y 2	<i>Campilobacter jejuni</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
Epstein Barr	<i>Shigella sonnei</i>	<i>Ameba histolytica</i>
Citomegalovirus	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Leishmania</i> spp.
VIH	<i>Legionella pneumophlia</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
HPV	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Rotavirus	<i>M. tuberculosis</i>	
Encefalitis viral	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

hígado; sin embargo, dado que los esporozoitos permanecen sólo unos minutos en sangre, es necesario mantener altos los títulos de anticuerpos, ya que no es esperable un efecto de refuerzo por el propio parásito. En la fase hepática, la inmunidad es mediada, sobre todo, por mecanismos celulares como las células T CD8⁺ mediante la producción de interferón γ y citotoxicidad, las CD4⁺ y las células NK. Otro obstáculo añadido para la consecución de vacunas es que los parásitos expresan diferentes antígenos en los distintos estadios de su ciclo vital. Por todo ello, la elección del antígeno resulta complicada en extremo, máxime teniendo en cuenta que *P. falciparum* tiene entre 5.000 y 6.000 proteínas. Por último, la existencia de las cuatro especies del parásito añade complejidad al tema y se estima difícil obtener una vacuna que proteja frente a todas ellas.

En general, se están desarrollando diferentes tipos de vacunas⁽⁸⁻¹⁰⁾, utilizando proteínas del parásito obtenidas por técnicas de recombinación genética (Tabla 5): a) vacunas

pre-eritrocíticas frente a la fase de esporozoito; b) vacunas anti-enfermedad frente a la fase sanguínea, compuestas de antígenos parasitarios de las fases intra-eritrocitaria y merozoito sanguíneo; c) vacunas anti-transmisión, elaboradas con antígenos del parásito en su fase sexual, llamadas también "vacunas altruistas" porque más que buscar la protección del receptor están destinadas a bloquear la transmisión a otras personas; d) vacunas multicomponentes, o también llamadas vacunas multifase, que contienen antígenos de los diferentes estadios del parásito para inducir diversos mecanismos de protección. Esta aproximación se ha desarrollado notablemente con el advenimiento de las vacunas ADN.

Se están ensayando las vacunas con plásmidos de ADN que codifican varios antígenos del parásito y se ha observado que generan respuestas citotóxicas específicas, anticuerpos y protección frente a la infección. En humanos y monos rhesus también inducen respuestas citotóxicas específicas que pueden ser muy efectivas frente a la fase intrahepática del pa-

TABLA 5. Antígenos candidatos para la vacuna frente al paludismo.

Grupos	Antígeno vacunal (tipo)	Diana
GlaxoSmithKline (Walter Reed Army Institute of Research, MRC Gambia)	RTS,S/AS02 (proteína)	Esporozoito
Universidad de Oxford (MRC Gambia, GlaxoSmithKline, Walter Reed Army Institute of Research)	DNA ME-TRAP, MVA ME-TRAP, FP9 ME-TRAP, MVA-CS, FP9-CS (DNA y viral recombinante)	Fase hepática
Walter Reed Army Institute of Research	MSP-1, AMA-1 (proteína)	Fase sanguínea
US Navy	Vacunas DNA con varios antígenos	Fase hepática Fase sanguínea
Iniciativa Europea para la Vacuna de Malaria	GLURP, MSP-3, LSA-3 (péptidos y proteínas)	Fase hepática Fase sanguínea
Universidad de Maryland	Péptidos CS sintéticos	Esporozoito
Malaria Vaccines Section, National Institutes of Health, EE.UU.	Pfs25 y Pv25	Bloqueo de la transmisión
Papua New Guinea and Queensland Institutes of Medical Research	MPS-1, MSP-2, RESA (proteína)	Fase sanguínea

rásito, pero las respuestas humorales son, probablemente, insuficientes para neutralizar los esporozoitos circulantes o los parásitos de la fase sanguínea. Para aumentar la inmunogenicidad de las vacunas basadas en el ADN se han utilizado algunos métodos, actualmente en fase de ensayo, como la coestimulación con plásmidos que codifican citoquinas u otras moléculas estimulantes; adsorción de plásmidos en micro-partículas; e introducción de secuencias que codifican la fracción Fc de las inmunoglobulinas para aumentar la captación de los antígenos por las células dendríticas.

En la actualidad se está trabajando en la elaboración de vacunas ADN⁽¹¹⁾ con múltiples antígenos, utilizando una vacuna de ADN para la primovacunación y una vacuna de vectores virales (virus canarypox, virus de la vacuna de Ankara o MVA) para el refuerzo, o bien se utilizan los vectores virales tanto en primovacunación como en refuerzo. En general, estas vacunas han sido muy inmunogénicas en chimpancés e inducen respuestas citotóxicas específicas y células T productoras de interferón γ .

NUEVAS VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS

Una vacuna ideal contra la tuberculosis debería:

1. Ser segura.
2. Demostrar protección en los modelos animales.
3. Proteger contra la enfermedad, y también contra la infección.

4. Que sea protectora después de una sola dosis, no requiriendo preferiblemente la administración por vía intramuscular.

5. Protección duradera y que engendre memoria inmunológica.

6. Que no interfiera con la prueba de la PPD.

7. Barata de fabricar.

8. Que sea estable al calor y tener un periodo de validez prolongado.

10. Que no interfiera con la protección engendrada por otras vacunas.

11. Capaz de poder ser integrada en el calendario vacunal de la infancia.

Las actuales vacunas BCG disponibles presentan diversos inconvenientes entre los que merecen destacarse:

1. No protegen contra la infección tuberculosa.

2. Positivizan la reacción tuberculínica, lo que interfiere con el diagnóstico de la infección y el estudio epidemiológico.

3. La efectividad protectora para la tuberculosis pulmonar es limitada.

4. Condiciona la patogenicidad en los sujetos inmunocomprometidos. Por todo ello y dado el importante problema de salud pública que la tuberculosis representa, se está trabajando intensamente en el desarrollo de nuevas vacunas antituberculosas con el fin de conseguir una vacuna altamente eficaz y segura⁽¹²⁻¹³⁾.

Entre las principales líneas de investigación de nuevas vacunas contra la tuberculosis destacan:

- Vacunas atenuadas de *M. tuberculosis* producidas por mutaciones (cepas deficientes en isocitrato liasa, por ejemplo) o deleciones de los factores de virulencia del germen, o bien por manipulación genética encaminada a expresar por parte del germen nuevos antígenos o citocinas⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

- Vacunas de subunidades que contienen componentes inmunogénicos con capacidad de inducir respuestas protectoras en animales de experimentación. En este sentido existen varias líneas de investigación con el ESAT-6 y el antígeno 85B⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Una vacuna de administración oral compuesta por dos antígenos de *M. tuberculosis* (ESAT-6 y antígeno 85B) combinados con el adyuvante MPL (monofosforil lípido A) se ha observado, cuando se administra por vía oral en ratones previamente infectados con *M. tuberculosis*, que induce respuestas celulares inmunes del tipo 1, estimulando las células presentadoras de antígeno y generando la liberación de citocinas proinflamatorias. En otro estudio experimental (el modelo "Cornell", efectuado en la Universidad norteamericana de Cornell), ha demostrado la prevención de reactivaciones de la enfermedad tuberculosa, en ratones con tuberculosis latente, mediante una vacuna "terapéutica" de ADN con el antígeno hsp65 (*heat shock protein 65*) de *M. tuberculosis*. Estos resultados, confirmados en otros modelos investigados, abren una nueva estrategia alternativa a la quimioterapia de la tuberculosis latente.

- Vacunas inactivadas de *M. tuberculosis*.

- Vacunas de ADN.

- Vacunas de vectores. Está en desarrollo una vacuna que utiliza el vector MVA (*modified vaccinia virus Ankara*); se trata de una cepa atenuada del virus vaccínea que, tras múltiples pases celulares, ha perdido su capacidad patogénica y que puede vehicular antígenos específicos de otros agentes infecciosos como el HIV o el *M. tuberculosis*. Actualmente se están desarrollando estudios con MVA en combinación con vacunas de ADN.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Diseases Control (CDC). Certification of poliomyelitis eradication-The Americas, 1994. MMWR 1994; 43: 720-2
- Centers for Diseases Control (CDC). Certification of poliomyelitis eradication-Western Pacific Region, October 2000. MMWR 2001; 50: 1-3.
- World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication. European Region, June 2001. Weekly Epidemiological Record 2002; 27: 221-3.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. An Esp Pediatr 2003; 58: 257-62.
- Makgoba MW, Solomon N, Tucker TJ. The search for an HIV vaccine. Br Med J 2002; 324: 211-3.
- Medrano L, Pérez L, Thomson M, Nájera R. Vacunas frente al Sida. En : Soriano V, González-Lahoz J. Manual del Sida. Publicaciones Permanyer 2001. p. 495-512.
- Robinson HL. New hope for an AIDS vaccine. Nat Rev Immunol 2002; 2: 239-50.
- Calvalho LJM, Daniel-Ribeiro CT, Goto H. Malaria vaccine: candidate antigens, mechanisms, constraints and prospects. Scand J Immunol 2002; 56: 327-43.
- Moore SA, Surgey EGE, Cadwgan M. Malaria vaccines: where are we and where are we going? Lancet Infect Dis 2002; 2: 737-43.
- Richie TL, Saul A. Progress and challenges for malaria vaccines. Nature 2002; 415: 694-702.
- Le T, Coonan K, Hedstrom R, Charoenvit Y, Sedegah M, Epstein J, et al. Safety, tolerability and humoral immune responses after intramuscular administration of a malaria DNA vaccine to healthy adult volunteers. Vaccine 2000; 18: 1893-901.
- Britton WJ, Palendira U. Improving vaccines against tuberculosis. Immunol Cell Biology 2003; 81: 34-45.
- Ginsberg AM. What's new in tuberculosis vaccines? Bull WHO 2002; 80: 483-8.
- Chambers MA, Williams A, Gavier-Widen D. Identification of a Mycobacterium bovis BCG auxotrophic mutant that protects guinea pigs against M. bovis and hematogenous spread of Mycobacterium tuberculosis without sensitization to tuberculin. Infect Immun 2000; 68: 7094-9.
- Feng CG, Blanchard TJ, Smith GL, Hill AV, Britton WJ. Induction of CD8+ T-lymphocyte responses to a secreted antigen of Mycobacterium tuberculosis by an attenuated vaccinia virus. Immunol Cell Biol 2001; 79: 569-75.
- Doherty TM, Olsen AW, Pinxteren L, Andersen P. Oral vaccination with subunit vaccines protects animals against aerosol infection with Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 2002; 70: 3111-21.
- Pym AS, Brodin P, Majlessi L, Brosch R, Demangel C, Williams A, et al. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. Nat Med 2003; 9: 533-9.

Bases farmacológicas para el uso de antibióticos en pediatría

O. Laosa Zafra, D. Ochoa Mazarro, J. Frías Iniesta

Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

El uso clínico ideal de un fármaco debe basarse en los datos generales de eficacia y seguridad demostradas para cada indicación, individualizando posteriormente su uso para cada población e individuo en particular. La elección también debe tener en consideración las características cinéticas, para poder definir sus pautas de utilización y posología en cada uso concreto y por último, pero no menos importante, otros factores, como facilidad de manejo (vía de administración) y el coste. En el caso concreto de la terapia antimicrobiana, debemos tener muy en cuenta la susceptibilidad de los antibióticos y la posible existencia de resistencias antibióticas, así como el desarrollo futuro y aumento de la incidencia de dichas resistencias, puesto que una utilización inadecuada de los antibióticos puede llevar a la aparición y diseminación de resistencias, poniendo en peligro la curación de la infección.

A la hora de elegir el antibiótico idóneo para tratar una determinada infección en un paciente debemos considerar datos que atañen al microorganismo, al paciente y al antibiótico.

1. Al contrario que en otras patologías, la interacción se establece entre tres grupos de factores, dependientes del germen, el paciente y el fármaco (Fig. 1).

2. Las infecciones son patologías que son siempre potencialmente curables.

3. Una utilización inadecuada de los antibióticos puede llevar a la aparición y diseminación de resistencias, poniéndose en peligro la curación de la infección.

Palabras Clave: Antibióticos; Farmacocinética; Infecciones.

Correspondencia: Jesús Frías. e-mail: jesus.frias@uam.es
Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):23-31

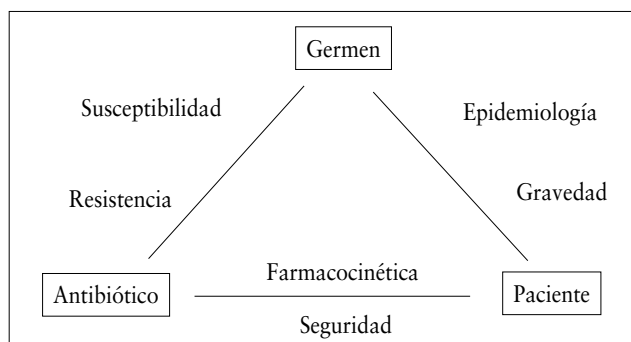


FIGURA 1. Aspectos a considerar en la elección de un antimicrobiano para un paciente determinado.

Así pues, el correcto manejo clínico de un antibiótico depende de múltiples factores que se pueden agrupar en factores dependientes del binomio germen-enfermo, como la epidemiología, gravedad y localización de la infección o estado inmunitario. Dependientes de la relación existente entre el enfermo y el fármaco, como la variabilidad en la respuesta a los fármacos por modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas asociadas a la edad, a patologías determinadas, a la genética, o a cada agente en particular, problemas de toxicidad y seguridad e interacciones entre fármacos.

Por último, las consideraciones que afectan a la interacción fármaco-patógeno, como son básicamente la sensibilidad del germen para cada antibiótico, la prevalencia de las resistencias y las características dinámicas en relación con el tipo de efecto, bactericida o bacteriostático, velocidad de mortalidad bacteriana, sinergias con otros fármacos, y presencia o no de efecto postantibiótico.

Todo ello nos obliga a conocer aspectos microbiológicos, clínicos y farmacológicos tales como:

1. Datos de eficacia de cada uno de los antibióticos empleados en las infecciones más frecuentes, conociendo la prevalencia de los patógenos más frecuentes que causan la infección, así como su sensibilidad.

2. Posibles efectos adversos asociados al uso de cada antibiótico en la población pediátrica y la frecuencia de aparición.

3. Características individuales de cada paciente e interacciones que pueden alterar la eficacia y/o la seguridad del antibiótico elegido.

Únicamente ensayos clínicos metodológicamente correctos pueden avalar la adecuada relación beneficio-riesgo de un antibiótico y constituir la base fundamental para la selección de un antibiótico, sea en tratamiento empírico o dirigido. Sin embargo, existen principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que deben ser conocidos por cuanto facilitan la comprensión de la cinética del antibiótico en el lugar de la infección y su actividad antimicrobiana, la elección adecuada del tratamiento y la correcta individualización de la pauta terapéutica.

Las bases para la correcta elección del tratamiento antimicrobiano son, pues:

1. Realización de un diagnóstico clínico adecuado, decidiendo la necesidad de uso de antimicrobianos.

2. Establecimiento de la causalidad (patógeno) más probable basándose en:

- Características del paciente.
- Localización/origen de la infección.
- Medio en el que se ha adquirido la infección (comunidad/hospital).

3. Elección del fármaco más adecuado, basándose en:

- Evidencias de eficacia en ensayos clínicos.
- Germen causal probable.
- Características cinéticas y dinámicas del antibiótico:
 - Concentraciones que se alcanzan en plasma/suero.
 - Concentraciones en el lugar de la infección.
 - MIC/MBC del germen para los diferentes antibióticos (datos epidemiológicos del medio).
 - Presencia de efecto post-antibiótico.
 - Vida media sérica del antibiótico.
 - Unión a proteínas y distribución tisular del antibiótico.
- Riesgo de desarrollo de resistencias inducidas por el antibiótico.
- Contraindicaciones y reacciones adversas asociadas al antibiótico.

4. Determinación de la dosis y pauta más adecuada teniendo en cuenta:

- Edad
- Alteraciones patológicas (p. ej., insuficiencia renal, enfermedad hepática)
- Situaciones fisiológicas (p. ej., embarazo)
- Fármacos concomitantes
- Relación entre las concentraciones y la CIM o CBM

5. Puesta en marcha de los estudios microbiológicos adecuados.

6. Evaluación de la respuesta y modificaciones del tratamiento de acuerdo a la misma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

La edad y los cambios que se experimentan fisiológicamente con el crecimiento son una fuente indudable de variabilidad farmacocinética y probablemente farmacodinámica, que se relacionan con las diferencias entre la edad pediátrica y la adulta. El desarrollo de un niño desde su nacimiento hasta la edad adulta es un proceso continuo, pero no uniforme, que va a afectar a las funciones orgánicas e incluso a la propia composición corporal que, consecuentemente, afectarán a la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, así como a la dosificación y respuesta de los mismos.

Variaciones farmacocinéticas en la infancia

Absorción

En la absorción oral en los neonatos (especialmente en los prematuros) existe una disminución de la secreción ácida y un retardo en el vaciamiento gástrico. La motilidad y absorción son irregulares y difíciles de predecir.

En cuanto a otras vías de absorción, en la intramuscular debe tenerse en cuenta que el flujo sanguíneo está reducido; en la absorción percutánea, por el contrario, la absorción se ve aumentada y, por último, la administración rectal produce una absorción errática y muy variable.

Aunque presumiblemente la biodisponibilidad tras la administración intravenosa es completa, existen factores que determinan errores en la cantidad real administrada, como son el lugar de administración, el flujo venoso, la viscosidad del fluido, y el fármaco y el volumen muerto de la vía, lo que hace que todos ellos disminuyan, a veces notablemente, la dosis real administrada respecto a la teórica.

En todo caso, buena parte de estas modificaciones se sustentan en datos anecdóticos y es difícil definir con claridad su relevancia clínica que, de todas formas, parece muy limitada.

Distribución

En la distribución de los fármacos existen ciertas modificaciones de mayor importancia, puesto que aparece una mayor variabilidad relacionada con la maduración y la edad de los pacientes pediátricos.

En primer lugar, debemos tener en cuenta la composición corporal, destacando que la cantidad de agua corporal total sufre grandes modificaciones a lo largo del desarrollo del niño (prematuro 92%, neonato 75%, adulto 50-60%) lo que conlleva un incremento del volumen de distribución y de la dosis inicial que afecta primordialmente a los fármacos hidrosolubles. En el caso contrario nos encontraremos con los fármacos liposolubles, ya que la cantidad de grasa corpo-

TABLA 1. Edad y composición corporal.

	Prematuro	Término	1 año	Adulto
Fluido extracelular	50%	45%	25%	20-25%
Agua corporal	92%	75%		50-60%
Grasa	3%	12%	30%	18%

ral está relacionada directamente con la edad (prematuro 3%, neonato 12%, niño 30%, adulto 18%) (Tabla 1).

En segundo lugar, consideraremos la unión a proteínas, ya que la concentración de albúmina está reducida hasta los 12 meses de edad, lo que comporta una potencial disminución de la capacidad de unión a proteínas, con el consiguiente incremento de la fracción libre, farmacológicamente activa, que también puede verse afectada si existiese una alteración en la eliminación.

Metabolismo

Aunque la mayoría de los sistemas enzimáticos microsomas hepáticos responsables de la biotransformación de fármacos están presentes en el momento del nacimiento, en los neonatos la concentración de enzimas metabolizadoras es más baja que en adultos lo que, sumado a factores tales como la presencia de inhibidores endógenos de origen materno, el menor flujo sanguíneo hepático y la hipoxemia relativa, hacen que la capacidad para metabolizar medicamentos en el recién nacido esté notablemente reducida. Es importante destacar que uno de los sistemas de detoxificación más importante, el sistema oxidasa P-450, al nacimiento presenta un contenido aproximado del 28% del adulto, lo que determina una tasa metabólica más baja, que persiste durante un tiempo relevante pero muy variable. En todo caso se tiende a pensar que los procesos de glucuronidación y oxidación están más disminuidos que los procesos de demetilación o sulfatación. La actividad enzimática sufre un proceso de maduración conforme aumentan la edad gestacional y la edad postnatal, madurando a diferentes velocidades, alcanzándose los valores propios del adulto a los 18-24 meses de edad. A partir de los dos años, por otra parte, se produce un descenso gradual en la actividad enzimática con la consiguiente reducción del aclaramiento de fármacos hasta que en la pubertad se alcanzan los valores propios del adulto. La historia nos señala que estas peculiaridades metabólicas del recién nacido pueden ser clínicamente relevantes con algún antibiótico, como en el caso del síndrome gris del recién nacido.

Eliminación

También la función renal es limitada en el momento del nacimiento debido a la inmadurez anatómica y funcional del riñón. Esta situación puede persistir hasta los seis meses. En

neonatos a término, el filtrado glomerular oscila entre 2 y 4 ml/min, pero puede ser tan bajo como 0,6 a 0,8 ml/min, en prematuros. Aunque en pocos días se produce un aumento dramático del filtrado de forma que a las 72 horas del parto el aclaramiento puede ser de 8 a 20 ml/min en niños a término y 2 a 4 ml/min en pretérminos, aunque hasta los 2-3 meses el filtrado es menor que el de los adultos.

Ello tiene consecuencias importantes para la eliminación de ciertos antibióticos, tales como los aminoglucósidos cuya principal vía de eliminación alcanza los valores del adulto aproximadamente a los seis meses. La función tubular secretora es de escasa importancia pero también está disminuida y puede influir sobre fármacos que se secretan, como las penicilinas. La maduración completa de las funciones glomerular y tubular se alcanza aproximadamente a los 6 a 8 meses de edad. En la niñez más tardía, por el contrario, la función renal puede ser superior a la del adulto.

Estas diferencias observadas durante el primer año de vida suponen un incremento de la vida media de muchas familias de antibióticos, lo que implica que las dosis de mantenimiento deberían ajustarse a la baja. A diferencia con el metabolismo hepático, la filtración glomerular puede calcularse aproximadamente mediante el aclaramiento de creatinina, permitiendo un ajuste de los fármacos que se eliminan por esta vía, dependiendo del grado de alteración que presente el paciente.

Modificaciones farmacodinámicas

El conocimiento sobre respuestas diferenciadas de los pacientes pediátricos en comparación con la respuesta observada en los adultos es muy limitado, excepto quizás en aquellos efectos que podemos considerar exclusivos de la edad pediátrica, por alterar el desarrollo o por tener lugar sólo cuando el organismo se encuentra en esta etapa.

LA RELACIÓN FARMACOCINÉTICA-FARMACODINAMIA EN EL PROCESO DE SELECCIÓN DE UN ANTIMICROBIANO

La actividad de un antimicrobiano puede predecirse a partir de sus propiedades farmacológicas. Las propiedades farmacocinéticas determinan cómo se comporta el fármaco dentro del organismo en cuanto a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación, determinando las concentraciones y cinética del antibiótico en el lugar de la infección.

TABLA 2. Patrones de actividad antibacteriana de los antibióticos en relación a su mecanismo de acción y valor de los parámetros que se han relacionado con eficacia clínica.

Tipo de actividad/ Mecanismo de acción	Antibióticos	Parámetro	Valor sugerido
Tiempo-dependiente/ Síntesis pared bacteriana	Beta-lactámicos Glicopéptidos	T > CMI AUC/CMI	50-70% IA 125
Concentración-dependiente/ Síntesis proteínas, RNA, DNA	Aminoglucósidos Quinolonas	C _{max} /CMI AUC/CMI C _{max} /CMI AUC/CMI	8 a 10* >100* 12 125

IA: intervalo de administración; *En asociación con betalactámicos.

La farmacodinamia cuantifica el efecto del fármaco en función de las concentraciones que alcanza.

La potencia antimicrobiana de un antibiótico tiene su expresión clásica en los siguientes parámetros de actividad *in vitro*:

- *Concentración inhibitoria mínima (CMI)*: concentración mínima capaz de inhibir el crecimiento bacteriano en 10⁵ unidades formadoras de colonias en 1 ml de medio de cultivo tras 18-24 horas de incubación.

- *Concentración bactericida mínima (CBM)*: concentración mínima capaz de destruir 10⁵ unidades formadoras de colonias en 1 ml de medio de cultivo tras 18-24 horas de incubación.

- *Efecto postantibiótico (EPA)*: inhibición del crecimiento bacteriano que se mantiene durante un tiempo determinado tras la exposición de un microorganismo a un antibiótico.

Tanto la CMI como la CMB poseen gran valor orientativo, de modo que la sensibilidad del germen frente a un antibiótico se clasifica según la CMI. La relación entre las concentraciones plasmáticas y tisulares y los parámetros de actividad antimicrobiana establecen la sensibilidad de un germen a un antibiótico determinado y determinan la potencial utilidad de un antibiótico en una infección, siendo la intención última de cada pauta terapéutica alcanzar concentraciones tisulares eficaces frente a los patógenos causantes de la infección. Ello se traduce en la clínica en el objetivo de conseguir concentraciones tisulares del antibiótico que superen en 2-8 veces la CMI.

Sin embargo, la relación puntual entre concentración y MIC/MBC es insuficiente para asegurar eficacia, y diversos estudios han demostrado que la actividad antimicrobiana a lo largo del tiempo es un determinante muy importante de la eficacia terapéutica. Así los antimicrobianos se pueden clasificar según la actividad antibacteriana en dos grandes grupos con evidentes implicaciones a la hora de establecer regímenes de dosificación. Un grupo lo constituyen los antibióticos con actividad bactericida tiempo-dependiente, en los que el factor más relevante de la actividad bactericida es

la duración de la exposición. Se ha comprobado que los fármacos que actúan a nivel de la síntesis de la pared bacteriana pertenecen a este grupo. El otro grupo tiene actividad bactericida concentración-dependiente: en este caso la actividad bactericida se ve incrementada con concentraciones crecientes del fármaco. En este grupo se encuentran aquellos fármacos que actúan preferentemente inhibiendo la síntesis proteica y/o de ácidos nucleicos (Tabla 2).

A partir de estas relaciones diversos estudios experimentales y clínicos han establecido una serie de parámetros que relacionan aspectos farmacocinéticos con farmacodinámicos y que parecen relacionarse con la eficacia clínica de los diversos tipos de antibióticos. En general, el parámetro que se relaciona con la eficacia terapéutica de los antibióticos del primer grupo es el tiempo por encima de la CMI (T > CMI), mientras que para el segundo grupo la eficacia se relaciona con la relación C_{max}/CMI y AUC/CMI. Igualmente existen datos que indican que la consecución de unos valores adecuados en estos parámetros disminuye la probabilidad de aparición de resistencias. Así, existen datos experimentales que demuestran que T > CMI por encima de 40-50% del intervalo entre dosis es importante para obtener respuestas favorables con antibióticos β-lactámicos y glucopéptidos. De la misma manera, una buena relación C_{max}/CMI es necesaria para alcanzar buena eficacia con fluoroquinolonas y aminoglucósidos, existiendo datos experimentales *in vitro* que sugieren que proporciones C_{max}/CMI mayores de 10 previenen la aparición de resistencias, y buenos resultados clínicos con levofloxacino si se alcanzan C_{max}/CMI de 12,2 a 1. De la misma manera se considera que el área bajo la curva inhibitoria (AUC) es un factor predictivo extremadamente importante del éxito clínico y microbiológico, y que cuando el AUC/CMI es mayor de 100, la supervivencia alcanza casi un 100% y, al contrario, AUC/CMI menores de 30 se asocian a tasas de mortalidad de casi el 50%.

Estas relaciones y parámetros farmacodinámicos tienen probablemente implicaciones muy importantes en el uso de los antibióticos. Así, en el caso de los antibióticos con actividad concentración dependiente el objetivo es conseguir

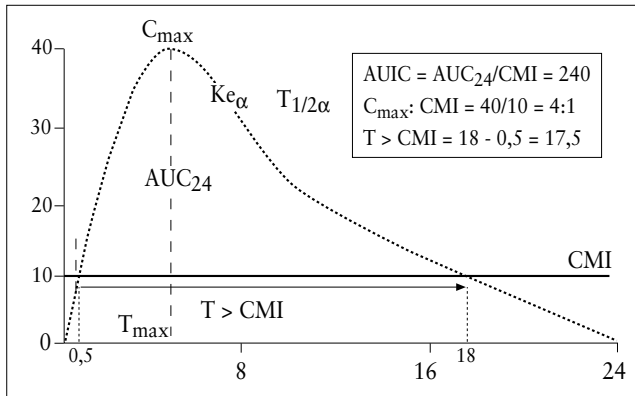


FIGURA 2. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas tras la administración de un antibiótico y parámetros cinéticos y dinámicos relevantes para su eficacia. AUC: área bajo la curva de las concentraciones séricas; C_{max} : concentración máxima; CMI: concentración mínima inhibitoria.

concentraciones pico altas muy bactericidas, pudiendo permitirse concentraciones valle por debajo de la CMI, especialmente teniendo en cuenta que estos fármacos tienen un efecto post-antibiótico pronunciado. Esto facilita la administración en intervalos prolongados.

En el caso de los antibióticos tiempo-dependientes, por el contrario, la pauta de administración del antibiótico debe maximizar el tiempo en que las concentraciones del antibiótico están por encima de la CMI y, por lo tanto, con intervalos de administración cortos e incluso en infusión continua (Fig. 2).

ALGUNOS ANTIBIÓTICOS USADOS EN PEDIATRÍA

Betalactámicos

Aunque las penicilinas fueron introducidas en la práctica clínica a principios de los años 40, no aparecen las primeras referencias bibliográficas de su uso en niños hasta varios años después, desde entonces el desarrollo de este grupo de fármacos así como su uso en la clínica, tanto en edad pediátrica como en adultos, lo han convertido en uno de los grupos principales en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Dentro de este gran grupo se incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos. Todo el

grupo comparte mecanismo de acción uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, inhibiendo la última etapa de su síntesis e induciendo su destrucción, por lo que comportan como fármacos bactericidas.

Desde un punto de vista farmacocinético las penicilinas presentan gran variabilidad relacionada con la edad y con el desarrollo (Tabla 3). La absorción de las penicilinas ocurre principalmente en el duodeno y yeyuno proximal pudiendo el pH ácido del estómago hidrolizar ciertas penicilinas, por lo que en neonatos, en los que existe una reducción de la secreción ácida gástrica, puede haber una mejoría en su absorción, aunque por otra parte existen penicilinas no ácido-resistentes (meticilina, penicilinas anti-*Pseudomonas*) que serían parcialmente inactivadas, requiriendo dosis superiores en base al peso. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan a los 30 a 60 minutos después de la ingestión y a los 15 a 30 minutos después de una inyección intramuscular. La distribución es alta puesto que son fármacos hidrosolubles y la cantidad de agua corporal está inversamente relacionada con la edad. Por el contrario la unión a proteínas plasmáticas está disminuida en los neonatos, así como la excreción renal, que es la ruta principal de eliminación y se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Todo ello implica que la vida media de las penicilinas está alargada, sobre todo en los prematuros y neonatos en los que aún no existe maduración de la función renal (Tabla 4).

La actividad bactericida de las penicilinas es tiempo-dependiente, por tanto el factor más importante en su eficacia clínica es la duración de la exposición; así, cuanto más tiempo se encuentren las concentraciones séricas de antibiótico por encima de la CMI, mayor efecto antibiótico conseguiremos. Datos experimentales recientes sugieren que quizás con un 40-50% del tiempo entre intervalo de dosis sea suficiente.

En cuanto a las cefalosporinas, su absorción oral mejora con la ingesta de alimentos. Otro factor determinante en la correcta administración de estos fármacos es que su eliminación es sobre todo en su forma inalterada, jugando un papel importante en la eliminación la función renal que, como en el caso de las penicilinas al tener una función renal inmadura, se alarga la vida media de estos fármacos.

TABLA 3. Clasificación de los antibióticos por su lugar de acción.

Pared celular	Inhibición síntesis proteica	Replicación DNA/RNA	Metabolismo Ac. fólico
Betalactámicos	Aminoglucósidos	Quinolonas	Sulfamidas
Glicopéptidos	Macrólidos	Imidazoles	
Cicloserina	Lincosaminas	Rifampicina	
Bacitracinas	Tetraciclinas		
Polipéptidos	Anfenicoles		
	Estreptograminas		

TABLA 4. Cambios con la edad en la eliminación renal de algunos antibióticos.

	Prematuros (≤ 7 días)	Neonatos (≤ 7 días)	Niños (7-14 días)	Niños (> 14 días)	Adultos
Ampicilina	4-6	4	2,8	1,7	1-1,5
Penicilina G	3,8	2,6-4,9	1,7-2,6	1,4-3,8	0,7
Carbanicilina	5,6	3-5,7	2,1-3,6	1,5	1-1,5
Gentamicina	4,1-13,8	3,4-6,5	3-5,6	3-5	2-3
Meticilina	2,4-3,3	1,3-3,3	0,9-3,1	0,8-1,8	0,5
Tobramicina	5,6-11,3	4,6	3,9		1-2

Igual que en el grupo de las penicilinas estos fármacos son tiempo-dependientes y por tanto el objetivo será conseguir unas concentraciones séricas de antibiótico por encima de la CMI durante el mayor tiempo posible del intervalo de administración.

La seguridad del uso de penicilinas y cefalosporinas en niños es similar a la de los adultos, pudiendo presentar tanto reacciones a nivel local como sistémico, siendo los más frecuentes los trastornos gastrointestinales.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son también un grupo de antibióticos antiguo que se viene usando en situaciones graves en pediatría desde hace años. No se absorben vía oral. No atraviesan la barrera hematoencefálica. Para ejercer su acción bactericida tienen que penetrar al interior de las bacterias mediante un proceso activo (se unen a la pared celular mediante un enlace iónico y posteriormente pasan a través de la membrana mediante procesos dependientes de energía). Una vez dentro de la célula alcanzan los ribosomas e inhiben la síntesis de proteínas.

Farmacocinéticamente existe cierta variabilidad entre distintos agentes, pero todos presentan una muy escasa absorción oral dada su polaridad. Se administran generalmente por vía intravenosa en infusión ≥ 30 minutos. Se distribuyen en el volumen extracelular. Se unen escasamente a proteínas plasmáticas. La vida media es de aproximadamente 2 horas. Se filtran durante la diálisis, por lo que se deben administrar tras la sesión. Atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica. Se eliminan sobre todo por vía renal y sin metabolizar. La eliminación depende de la función renal, por lo que requieren ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

El efecto bactericida de los aminoglucósidos es concentración dependiente. El tiempo de exposición de la bacteria al antibiótico es poco importante. La concentración máxima debe superar en 10 veces al menos la CMI para conseguir la actividad bactericida.

Además, el grupo posee efecto postantibiótico tanto con los cocos Gram positivos como con los bacilos Gram ne-

gativos, y depende de los microorganismos, de la concentración y del tiempo de exposición al aminoglucósido. Esto hace posible la administración de aminoglucósidos a intervalos más amplios en elevadas dosis.

Desde hace unos años la pauta de utilización de aminoglucósidos pretende alcanzar concentraciones post dosis muy altas aunque luego el intervalo de administración se alargue hasta 24 horas, momento en el que las concentraciones plasmáticas están claramente por debajo de la CMI. Según los ensayos clínicos realizados, la administración de aminoglucósidos en dosis única diaria es al menos tan eficaz como la dosis múltiple convencional, y conlleva menor nefrotoxicidad (Fig. 3). La concentración de los aminoglucósidos en la corteza renal y en el oído interno es saturable, por lo que depende del tiempo de exposición más que de la concentración alcanzada. Por otro lado, el prolongado efecto postantibiótico de los aminoglucósidos aumenta si se alcanzan concentraciones pico elevadas, y la aparición de resistencia parece ser más frecuente en caso de exposición frecuente o continua de los microorganismos a los aminoglucósidos.

Además, el coste más económico, la posibilidad de administración ambulatoria, el fácil cálculo de la dosis y las menores necesidades de monitorización hacen que esta pauta sea más ventajosa.

Sin embargo, existen situaciones clínicas en las que no se puede utilizar la pauta de dosis única diaria: endocarditis enterocócica, endocarditis estreptocócica, embarazadas, en pacientes con insuficiencia renal crónica (ClCr < 30 ml/min) y neutropenia (Tabla 5).

Macrólidos

Los primeros representantes del grupo son también fármacos antiguos, pero en los últimos años ha habido nuevas incorporaciones de antibióticos macrólidos con características farmacocinéticas mejoradas y desarrollo de pautas e indicaciones específicas para pediatría.

El efecto antibacteriano de los macrólidos se debe a la inhibición de la síntesis proteica, uniéndose de forma reversible a proteínas ribosomales, impidiendo el fenómeno

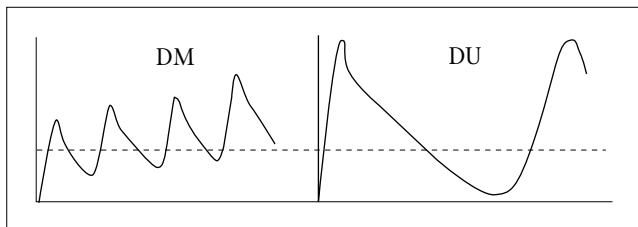


FIGURA 3. Perfil temporal de las concentraciones plasmáticas de un aminoglucósido tras dosis múltiple (DM) y dosis única (DU).

de la traslocación, razón por la que suelen comportarse como agentes bacteriostáticos.

La absorción oral varía de unos antibióticos a otros dentro de este mismo grupo, así como la biodisponibilidad, por lo que lo debemos tener en cuenta a la hora de su administración. Los macrólidos son solubles en lípidos y se ionizan poco, por lo que se distribuyen bien y alcanzan concentraciones terapéuticas en casi todos los tejidos, salvo en el sistema nervioso central. La unión a proteínas plasmáticas se realiza mayoritariamente sobre la α -1-glucoproteína ácida y varía de unos macrólidos a otros, siendo la eritromicina la que mayor tasa de unión presenta (65-90%). Los macrólidos se metabolizan en el hígado por la acción del sistema microsomal hepático, siendo la tasa de excreción urinaria baja, excretándose mayoritariamente a través de la bilis y las heces y, en menor proporción, por la orina (Tabla 6).

El espectro de acción de los macrólidos es amplio, pero resultan más eficaces frente a las bacterias Gram positivas. También son activos frente a treponemas, micoplasmas, clamidias y rickettsias. Entre los distintos macrólidos no hay grandes diferencias, y éstas son más de tipo cuantitativo que cualitativo.

Los antibióticos macrólidos son fármacos bastante seguros; únicamente suelen producir reacciones adversas de poca importancia. Las reacciones gastrointestinales representan la alteración más frecuente producida por estos fármacos.

Quinolonas

Son también un grupo muy amplio de agentes antinfeciosos entre los que los más antiguos tienen actividad frente a patógenos urinarios y los más modernos tienen características farmacocinéticas mejoradas y espectro antibacteriano muy ampliado. Las que llamamos de tercera generación (levoflo-

xacino, grepafloxacino, esparfloxacino) tienen actividad mejorada frente a Gram positivos y patógenos "atípicos", y los más modernos moxifloxacino, trovafloxacino, gatifloxacino, incluyen incluso algunas cepas de anaerobios.

Son agentes bactericidas que actúan penetrando en el citoplasma celular e inhibiendo de la girasa del DNA bacteriano, lo que produce una inhibición de la síntesis del DNA y alteraciones en la estructura celular y bioquímica bacteriana.

Las quinolonas se absorben rápidamente por vía oral. Las concentraciones máximas se alcanzan 1-2 horas tras la administración si se toma en ayunas. La vida media varía entre los diferentes preparados. Se distribuyen ampliamente en tejidos y líquidos corporales, así como dentro de las células. En la tabla 7 se expresan los parámetros cinéticos más importantes de las quinolonas usadas habitualmente.

La incidencia de efectos adversos es baja (8-10%) y en general de carácter leve, siendo las náuseas y diarrea las más frecuentes (2-10%). También son frecuentes las interacciones medicamentosas. Por su mecanismo de acción están relativamente contraindicadas en niños.

LA SEGURIDAD DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN NIÑOS

La mayor parte de los datos disponibles sobre seguridad de medicamentos siguen siendo, hasta muchos años después de la comercialización, los datos de los ensayos clínicos realizados antes del registro de la especialidad. Casi siempre el desarrollo de medicamentos se realiza en adultos, aun a pesar de que muchas enfermedades infecciosas son frecuentes en población pediátrica. Ello se debe tanto a un mal interpretado principio ético de no maleficencia, que pretende proteger a la población pediátrica como grupo de riesgo, como a la dificultad, que sin duda existe, para hacer ensayos en niños. Sin embargo, todo ello es preocupante, porque el uso de medicamentos en recién nacidos, niños y adolescentes se basa casi exclusivamente en los datos de eficacia y seguridad generados en estudios hechos en adultos.

El resultado es que ante la escasez de estudios clínicos en población pediátrica se utilizan recomendaciones de uso y pautas de dosificación que provienen de estudios en adultos que, como mucho, han sido ajustadas al peso o talla. Como los estudios no se han realizado en niños, muchas veces las evidencias científicas para el uso de un antibiótico

TABLA 5. Esquema para la administración de los aminoglucósidos según la pauta de dosis única diaria.

Depuración de creatinina (ml/min)	Gentamicina (mg/kg)	Amikacina (mg/kg)	Intervalos de las dosis (h)
> 80	5	15	24
60-80	4	12	24
50	3,5	7,5	24
40	2,5	4	24

TABLA 6. Características farmacocinéticas de algunos macrólidos.

	Fracción de absorción %	Concentración máxima	Vida media eliminación	Volumen de distribución L/kg
Anillo de 14 átomos				
Eritromicina	59	4,2	2	0,8
Roxitromicina	90	6-8	13	0,4
Claritromicina	60	0,7-2	3-4	
Diritromicina	10	0,5	30-45	13
Anillo de 16 átomos				
Diacetilmidecamicina	80	1,8	2	5
Anillo de 15 átomos				
Azitromicina	37	0,62	40	23

en una determinada patología, o la frecuencia de aparición de fenómenos adversos, simplemente se desconoce, con el riesgo y la incertidumbre que ello conlleva.

En los últimos años se ha ido tomando clara conciencia de este problema, y han aparecido publicaciones que cuantifican y aclaran la gravedad del problema. Existen publicaciones recientes que nos señalan mediante estudios prospectivos que hasta en el 65% de los tratamientos administrados en una unidad de neonatología de un hospital norteamericano se utilizaron fármacos sin indicación de uso autorizada en pediatría (9,9%) o en condiciones distintas de las autorizadas (54,7%). De la misma manera una revisión de estas prácticas en Europa nos muestra cifras también muy altas, del orden de un 35% en medicina hospitalaria y entre un 11 y un 33% en la práctica extrahospitalaria.

El uso de las pautas de administración de adultos ya ha sido responsable de más de un grave problema en pediatría, cual fue el uso de cloranfenicol en neonatos y la aparición de síndrome gris del recién nacido, y ha servido para concienciarnos de que los niños no son simplemente

adultos de peso y talla contenida sino que tienen características diferenciales trascendentes. Sin llegar a estos extremos, otra publicación reciente nos señala que la frecuencia de aparición de efectos adversos es mayor (un 6%) entre aquellos niños que recibían tratamiento con fármacos con indicaciones de uso no autorizadas o utilizadas en condiciones distintas a las autorizadas que entre los que recibían prescripciones de acuerdo con la autorización de uso (3,9%).

En los últimos años todos estos razonamientos han servido para extender la recomendación de uso prudente de los antibióticos en niños cuando los datos disponibles sean escasos. Así, existe la opinión generalizada de que las sociedades científicas deben establecer grupos para la realización de revisiones sistemáticas, impulsar grupos de trabajo en farmacología clínica pediátrica, elaborar protocolos de tratamiento adaptados a la población pediátrica e impulsar estudios clínicos multicéntricos. También ha servido para que se plantee con claridad la necesidad de desarrollar estudios específicos en niños de forma cada vez más temprana durante el desarrollo de medicamentos. En este sentido

TABLA 7. Características farmacocinéticas de algunas quinolonas.

	Concentración máxima	Volumen de distribución L/kg	Aclaramiento ml/m/kg	Vida media eliminación (h)	Unión a proteínas (%)
Norfloxacino	1,3	0,6	7,2	3-4	15
Ciprofloxacino	2-2,9	2-3	4-8	5	30
Ofloxacino	2	1,2-1,7	3,5	5-8	25
Pefloxacino	3,8-6,6	1,2-1,8	0,18	7-14	25
Esparfloxacino	1-2	3,6-5,5	2,7	15-20	40
Grepafloxacino	1,3			5	11
Trovafloxacino	2,9	1,4	1,5	7-12	70

diversas autoridades sanitarias han desarrollado normativas legales sobre el uso de fármacos no autorizados en estas edades y formulado nuevas regulaciones señalando que todos los fármacos sometidos a registro deben contener datos sobre su uso en niños a menos que se justifique. A la vez, las autoridades reguladoras han establecido directrices para incentivar a la industria farmacéutica en la realización de desarrollo de fármacos en pediatría y han formulado la obligatoriedad de revisar las fichas técnicas de los fármacos actualmente comercializados que se usan en niños y que no tienen estudios específicos. De esta manera se conseguirá que los fármacos puedan ser utilizados con conocimiento y certidumbre cuanto antes en indicaciones pediátricas sin exponer a la población a riesgos innecesarios, ni que, por el contrario, la falta de datos prive, por excesiva prudencia, de medicamentos eficaces y seguros a la población infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yaffe SJ, Aranda JV. *Pediatric Pharmacology, Therapeutic Principles in Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1992.
2. Kearns GL, Reed MD. Clinical pharmacokinetics in infants and children, a reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 (supl 1): 29-67.
3. Morselli PL. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 (supl 1): 13-28.
4. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of Drug Bi-disposition in the Neonate. A critical evaluation of the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic interface (Part I). *Clinical Pharmacokinetics* 1988; 14: 189-216.
5. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of Drug Bi-disposition in the Neonate. A critical evaluation of the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic interface (Part II). *Clinical Pharmacokinetics* 1988; 14: 261-86.
6. Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 280-318.
7. Carcas AJ, Frías J. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos: Farmacología Clínica Pediátrica*. En: Ruza F, ed. Madrid: Norma Capitel (3ª ed.) 2003.
8. Rello J, Triginer C. Dosis única diaria de aminoglucósidos. *Rev Esp Quimioterap* 1997; 10: 195-202.
9. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
10. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 143-60.
11. Unlicensed and off label drug use in neonates. Sharon Conroy, John McIntyre, Imti Choonara. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F142-F145.
12. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica* 1999; 88: 965-8.
13. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off-label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
14. Committee on Drugs, AAP. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatr* 1995; 95: 286-94.
15. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. London: EAEMP, 1997.
16. Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 15-9.
17. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients. *Federal Register* 1998; 63: 66632-72.

Nuevos antibióticos en pediatría

F. del Castillo Martín

Servicio de Pediatría-Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

Una de las características más notables del tratamiento de la infección en los últimos años ha sido la disponibilidad de un amplio arsenal terapéutico. Penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas, inhibidores de betalactamasas, penems, macrólidos, glucopéptidos y un largo etc., se han incorporado a la farmacopea del médico y, en este caso, del pediatra. Esta situación ha creado una falsa sensación de omnipotencia, siendo famosa un editorial del prestigioso periódico británico *The Time* en los años 80, que llegó a predecir el control absoluto sobre la infección para finales del siglo XX. Esta idea prepotente, sin embargo, no previno que “en la guerra contra las enfermedades bacterianas, los microbios recientemente han pasado a la ofensiva”⁽¹⁾, confirmando la idea extendida entre los microbiólogos de que, en la lucha contra las enfermedades infecciosas, “la bacteria al final siempre tiene razón”.

En este sentido encontramos que una de las realidades más crudas de los últimos años en el campo de las enfermedades infecciosas es la aparición de resistencias bacterianas. Estas resistencias no sólo han dificultado el tratamiento de la infección, sino que además han dejado obsoletos muchos de los antibióticos disponibles, incluso algunos de reciente comercialización. Esto ha hecho saltar todas las alarmas, especialmente en aquellos medios científicos más sensibles⁽²⁻⁵⁾,

Palabras Clave: Antibióticos; Ketólidos; Oxazolidinonas; Streptograminas; Fluorquinolonas.

Correspondencia: Fernando del Castillo. Servicio de Pediatría-Enf. Infecciosas. Hospital Infantil La Paz. Pº de la Castellana 261. 28046 Madrid.

E-mail: fdelcastillo@saludalia.com

Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):32-38

sin que esa mentalización haya llegado a la mayoría de los profesionales de la medicina, de las autoridades sanitarias ni a la población en general. Es verdad que en los últimos años nuevos y variados antibióticos se han incorporado al tratamiento de las infecciones. Algunos son modificaciones de viejas y conocidas familias, mientras que otros son, en el sentido más estricto, nuevos. Esto ha permitido ser de nuevo optimista frente a las resistencias, abriendo una ventana a la esperanza. Sin embargo, como hemos señalado más arriba, estas y otras moléculas futuras terminarán siendo finalmente ineficaces porque al final la bacteria siempre triunfara en sus razones, lo que nos obliga a ser prudentes en el uso de estos nuevos fármacos, moderando el optimismo y rehuyendo de triunfalismos absurdos como los antes señalados.

NUEVOS ANTIBIÓTICOS

Repasemos el estado actual de los nuevos antibióticos y su utilidad, real o posible, en pediatría, conociendo que, al escribir estas líneas, algunos no están aún comercializados para el niño y otros tienen indicaciones limitadas o poco probables a esta edad. El listado de los antibióticos ya introducidos en el mercado se puede observar en la tabla 1. Faltan algunas moléculas, pero son de uso muy seleccionado, como ocurre con los nuevos antifúngicos, antiparasitarios o quimioterápicos, o moléculas muy próximas a las ya existentes y que poco aportan, como son algunas cefalosporinas orales o i.v. Su análisis alargarían este texto y lo haría menos práctico.

KETÓLIDOS

Los ketólidos, aunque más correctamente deberíamos decir en español cetólidos, son un nuevo grupo de antibióticos derivado de los macrólidos⁽⁶⁾. La principal característica desde el punto de vista estructural y que los dota de las nuevas propiedades es la sustitución de la L-cladinosina por un grupo ceto, de ahí su denominación. En el momento actual sólo se encuentra comercializada la telitromicina.

TABLA 1. Nuevos antibióticos.

Familia	Molécula	Nombre comercial
Ketólidos	Telitromicina	Ketek
Oxazolidinonas	Linezolid	Zyvosid
Estreptograminas	Quinupristina-dalfopristina	Synercid
Fluorquinolonas	Levoploxacino	Tavanic
	Moxifloxacino	Varios
	Trovafloxacina	Trovan

Telitromicina

De todos los antibióticos que vamos a analizar, quizá sea más útil para el pediatra. Su nombre comercial es Ketek®, de Laboratorios Aventis. Sólo hay la presentación oral, no existiendo la formulación parenteral. En el momento actual sólo está comercializado en forma de comprimidos, si bien la formulación en jarabe será una realidad no lejana.

Su absorción es sólo del 57%, aunque es rápida y no se ve afectada con las comidas⁽⁷⁾. Se fija a proteínas sobre el 60-70%, penetra muy bien en tejido pulmonar, amigdalas e intracelular. Tiene una semivida larga de 10 horas lo que, unido a un largo efecto post-antibiótico para algunos de los patógenos más habituales, permite su administración una sola vez al día. Su eliminación en 2/3 partes por la vía hepática hace que no sea necesario ajustar dosis en enfermos renales, aunque sí restringirlo en enfermos hepáticos.

- *Actividad antimicrobiana.* Es un antibiótico bacteriostático, aunque puede tener una acción bactericida según la relación dosis/ CMI del microorganismo⁽⁸⁾. Su actividad recuerda en gran medida a la de los macrólidos con los que tiene una alta afinidad^(9,10). Podríamos decir en un sentido práctico, que presenta el espectro de eritromicina y otros macrólidos antes de la aparición de las actuales resistencias, aunque con particularidades. Frente a *S. pneumoniae* telitromicina es mucho más activa que los macrólidos, incluso en cepas sensibles a éstos, aunque es menos activa que penicilina, amoxicilina y otros betalactámicos. Su actividad frente a *S. pyogenes* (estreptococo beta hemolítico del grupo B) es parecida a claritromicina, el mejor macrólido contra este patógeno, aunque con un importante número de cepas resistentes a claritromicina, especialmente en España, lo que no ocurre con telitromicina. Frente a *S. aureus* es mejor que los macrólidos, pero peor que cloxacilina, todos ellos, no obstante, inútiles en cepas resistentes a meticilina. También tiene una buena acción frente a *S. agalactiae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, aunque inferior que betalactámicos. Como ocurre con los macrólidos, telitromicina tie-

ne una excelente actividad frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Rickettsias*, *Coxiella burnetii* y *Legionella pneumophila*.

- *Indicaciones pediátricas.* Aunque actualmente no existe formulación ni dosificación pediátrica, estudios experimentales señalan posibles indicaciones futuras en pediatría. Por la actividad antes analizada hace aventurar el uso de telitromicina, especialmente en infección respiratoria. En otitis media aguda y sinusitis aguda puede ser una excelente alternativa a amoxicilina y amoxicilina-ac. clavulánico, tanto en alergias como en intolerancias, como en el caso de posible aparición de cepas altamente resistentes a estas moléculas, lo que actualmente es excepcional. En neumonía adquirida en la comunidad (NAC) telitromicina tiene una perfecta indicación en aquellos casos de NAC inclasificables del niño > 3 años donde puede existir una etiología por neumococo o por micoplasma, patología donde los macrólidos eran una indicación hasta la reciente aparición de cepas resistentes. Otra indicación perfecta de telitromicina es la faringitis estreptocócica, supuesta o confirmada, en niños con alergia a betalactámicos donde las recientes resistencias de este microorganismo desaconseja el uso de macrólidos en esta patología y las otras alternativas, como clindamicina, no tienen una forma galénica cómoda. Otras posibles indicaciones de telitromicina pueden ser en infecciones estafilocócicas como alternativa a cloxacilina y en infecciones por *rickettsias* o fiebre Q como alternativa a tetraciclinas.

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

OXAZOLIDINONAS

Es un nuevo grupo descubierto como molécula sintética en los años 70, no iniciándose su uso experimental hasta 1987, comercializado muy recientemente⁽¹¹⁾ y aprobado en niños por la FDA en diciembre de 2002⁽¹²⁾. Existen al menos dos moléculas como primeros miembros de la familia, aunque sólo se encuentre comercializado Linezolid.

Linezolid

Está comercializado con el nombre de Zyvoxid® en forma i.v., comprimidos y suspensión oral por Pharmacia & Upjohn, por lo que puede ser utilizada en niños en el momento actual.

- *Propiedades farmacológicas y toxicidad.* Tiene una biodisponibilidad por la vía oral del 100%, lo que permite tratamientos adecuados por dicha vía, así como una perfecta terapia secuencial⁽¹³⁾. Sin embargo, su farmacocinética se modifica notablemente según la edad⁽¹³⁾. Su semi-vida ($t_{1/2}$) es de alrededor de 5 horas en adolescentes, adultos y recién

TABLA 2. Indicaciones de los nuevos antibióticos y las nuevas dosificaciones en pediatría.

Antibiótico	Dosis	Indicaciones
Telitromicina	ND	Otitis media, sinusitis, neumonía de la comunidad, faringitis y celulitis en niños con alergia a la penicilina
Linezolid	> 7d a 12 a: 10 mg/kg/q 8h < 7 d 10 mg/q 12h	Infección Gram-positivos, especialmente resistentes Neumonía nosocomial, sepsis, infección de la piel y tejidos blandos
Quinupristina-Dalfopristina	ND	Infección Gram-positivos, especialmente resistentes
Ciprofloxacino	O: 30-40 mg/kg/d i.v: 20-30mg/kg/d	Infección gastrointestinal grave; infección urinaria OMA por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Amoxicilina	O: 80-90 mg/kg/d O: 40-50 mg/kg/d	OMA, sinusitis, neumonía Faringoamigdalitis
Amx-ac. clavulánico	7:1 80 mg/kg/d	OMA, sinusitis
Amx-ac. clavulánico	4:1 40 mg/kg/d	Celulitis. Faringitis estreptocócica recurrente. ITU

nacidos < 7 días, reduciéndose en una tercera parte (entre 1 1/2 h – 2 h) en recién nacidos > 7 días y niño. Esto se debe especialmente a que los lactantes y niños tienen un mayor aclaramiento del producto que el adulto o el recién nacido de pocos días. La dosis y la dosis intervalo son, por ello, diferentes en cada grupo de edad (Tabla 2). La dosis en adultos es de 600 mg dos veces al día. La dosis en niños de > 7 días de vida a 12 años es 10 mg/kg/dosis cada 8 horas y en niños de < 7 días, 10 mg/kg/dosis cada 12 h. Estos estudios modifican los datos más antiguos sobre dosificación en niños⁽¹⁴⁾.

Linezolid tiene poca toxicidad, aunque la experiencia es exclusivamente de ensayos clínicos, por lo que no se conocen sus posibles efectos secundarios en grandes poblaciones. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales y las cefaleas, siendo más excepcionales otros efectos secundarios. Se elimina en un 60% por la orina, por lo que en enfermos renales hay que ajustar la dosis.

- *Actividad antimicrobiana.* Es un antibiótico bacteriostático, con posible acción bactericida en ciertas circunstancias^(11,12). Esto puede limitar su uso en pediatría, especialmente en enfermedades graves o cerebrales. Su acción es sobre los ribosomas, inhibiendo la síntesis proteica, aunque de manera diferente a los macrólidos u otros agentes que actúan en esta diana.

Su acción es especialmente sobre patógenos Gram positivos con o sin resistencias adquiridas frente a otros fármacos, como *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epi-*

dermidis, *Enterococcus*, *Listeria*, *Corynebacterias*, anaerobios Gram positivos y otros. No tiene acción frente a bacterias Gram negativas.

En este sentido, su actividad sería semejante a la de los glicopéptidos teicoplanina, vancomicina. Conviene recordar que en el momento actual existe una resistencia de *Enterococcus* a glicopéptidos entre 1-3% en Europa y hasta un 17% en EE.UU.⁽¹⁵⁾. La resistencia en España es inferior al 2%. En 1987 se aísla el primer caso de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (cepas GISA en inglés), encontrándose en julio de 2002 la primera cepa ya resistente a estos antibióticos (cepas GRSA)⁽¹⁶⁾. Esto ha elevado las alarmas por las graves consecuencias de este tipo de infecciones. Linezolid vendría a ocupar un puesto sustitutivo en estos casos, aunque se han descrito muy recientemente cepas de *Enterococcus* con pérdida de sensibilidad a esta molécula.

- *Indicaciones pediátricas.* Como se desprende del análisis anterior, linezolid estaría indicado en infecciones por Gram positivos bien documentada o sospechada clínicamente, en especial si existe información sobre la posible existencia de cepas resistentes a glicopéptidos, circunstancia hoy excepcional. Linezolid ha sido autorizado en niños con infecciones graves de piel y tejidos blandos, sepsis y neumonía nosocomial, asociado a aminoglicósidos si no hay documentación, infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina e infección neonatal⁽¹²⁾. No hay indicación para meningitis, endocarditis ni osteomielitis, aunque se ha usado en adultos con infección multirresistente⁽¹⁷⁾. Una indicación teóri-

ca sería en casos de toxicidad o intolerancia a glicopéptidos, circunstancia también excepcional.

Una indicación no reconocida de la formulación oral, pero factible, podría ser en infecciones no graves por cocos Gram positivos en niños con anafilaxia a betalactámicos, como faringoamigdalitis estreptocócica, infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía típica, como una excelente alternativa a otros antibióticos conocidos, especialmente macrólidos, donde las resistencias presentan altas tasas. La forma iv. tendría las mismas indicaciones pero en casos graves. Quizá otra indicación teórica de la formulación oral en pediatría sería en casos de gran dificultad para coher la vía iv.

- *Conclusiones.* Linezolid tiene una excelente actividad frente a Gram positivos, solapándose con los glicopéptidos. La forma de jarabe es útil como terapia secuencial por su extraordinaria absorción. En el momento actual debe ser un antibiótico de segunda línea en pediatría, indicado sólo en situaciones especiales con información del antibiograma, excepto en aquellos sitios con alta prevalencia de cocos resistentes a vancomicina / teicoplanina o fracaso o toxicidad de glicopéptidos.

ESTREPTOGRAMINAS

Es un grupo antiguo con algunas moléculas ya conocidas, como virginiamicina o pristinamicina, aunque muy poco usadas por su poca solubilidad en agua y dificultad de preparación iv.⁽¹⁸⁾ Quinupristina-dalfopristina es el primer preparado de la familia de administración sistémica.

Quinupristina-Dalfopristina

Quinupristina-dalfopristina está constituido por la asociación de dos derivados semisintéticos de la pristinamicina, uno del grupo A, quinupristina, y otro del grupo B, dalfopristina, lo que le dota de importante actividad bactericida⁽¹⁹⁾. Está comercializado por los Laboratorios Aventis con el nombre de Synercid®. Existe sólo en presentación iv.

- *Propiedades farmacológicas y toxicidad.* La semi-vida es corta para ambas moléculas, alrededor de 1 hora, lo que supone una dosificación mínima de 8 horas. La dosis iv en adultos es de 7,5 mg/kg/dosis cada 8 horas⁽¹⁹⁾. No existe actualmente dosis pediátrica. Penetra bien en los tejidos, especialmente en válvulas cardíacas, lo que les hace teóricamente válidos para patologías de ese tejido, pero atraviesan mal la barrera hemato-encefálica. Se elimina especialmente por vía hepática.

- *Actividad*⁽²⁰⁾. Tiene una acción bactericida inhibiendo la síntesis proteica de manera irreversible, a diferencia de otros antibióticos con el mismo modo de acción.

Su actividad es frente a microorganismos Gram positivos, especialmente *S. aureus* incluidos los resistentes a meticilina (cloxacilina) o vancomicina, estafilococos coagulasa negativos, neumococo sensible y resistente a penicilina,

S. pyogenes, *S. agalactiae*, *E. faecium*, aunque no *E. faecalis*, y *Listeria*. También tiene actividad frente a cocos Gram negativos y algunas bacterias Gram negativas como *M. catarrhalis* y algunas cepas de *H. influenzae*, aunque no sobre la mayoría de bacterias Gram negativas como Enterobacterias, *Pseudomonas* y otros. Tiene una buena actividad frente a las llamadas bacterias atípicas, como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *Legionella pneumophila*.

En muchos sentidos su actividad recuerda a la de los glicopéptidos, aunque con una acción intrínseca superior que vancomicina, lo que hace de esta molécula un antibiótico interesante, aunque la aparición reciente de resistencias frente a *S. aureus* y *S. pneumoniae* pone un cierto tono de duda.

- *Indicaciones pediátricas.* Están lejos de ser establecidas, pero por las indicaciones en adultos y su actividad podríamos considerar a quinupristina-dalfopristina un antibiótico con indicaciones muy parecidas a las de los glicopéptidos, especialmente si las cepas resistentes a éstos aumentan en próximos años. Neumonía de la comunidad, neumonía nosocomial en asociación con otros antibióticos, infecciones graves de piel y tejidos blandos, infecciones por catéteres y, en general, infecciones por estafilococos resistentes a vancomicina. No sería útil en meningitis por neumococo por no atravesar bien la barrera.

- *Conclusiones.* Quinupristina-dalfopristina supone la primera molécula iv de una familia de antibióticos olvidados. Su actividad es fundamentalmente frente a Gram positivos. Según algunos autores, se prevé en un futuro su solapamiento terapéutico con linezolid, con el que tiene muchas indicaciones comunes. Ambos pueden ser la alternativa a las infecciones por microorganismos resistentes a vancomicina-teicoplanina. En el momento actual no existe dosis infantil.

NUEVAS FORMULACIONES DE ANTIGUAS MOLÉCULAS

Este grupo de antibióticos no representa un grupo realmente nuevo, con cambios moleculares estructurales como los que anteriormente hemos visto, sino sólo cambios en la formulación de los componentes. El más representativo es la nueva formulación de amoxicilina-ac. clavulánico en la proporción 7:1, aunque existen otros en presentación exclusivamente parenteral y que por la especificidad de su uso no vamos a describir.

Amoxicilina-ac. clavulánico nueva formulación

La proporción de la antigua formulación de amoxicilina en relación con el ac. clavulánico es de 4 a 1. En la nueva formulación esta ratio es de 7 a 1. Con ello se permite administrar dosis superiores de amoxicilina por kg de peso, 80 mg, manteniendo la dosis de ac. clavulánico, cuya dosificación no permite dosis altas por los efectos secundarios. Este antibiótico es el indicado en las infecciones, don-

de interviene el neumococo, como otitis media aguda y de la sinusitis, patógeno con alta tasa de resistencia sólo tratables con altas dosis de amoxicilina⁽²¹⁾. No es el caso de la faringoamigdalitis, infección causada por estreptococo, patógeno muy sensible a penicilinas. Tampoco está indicada la nueva formulación en la infección urinaria, ni la celulitis e infección de tejidos blandos.

FLUORQUINOLONAS

Ya era conocido el uso de quinolonas en niños a través de la utilización del ac. nalidíxico, especialmente en infecciones urinarias. Sin embargo, estudios experimentales sobre las nuevas quinolonas, las fluorquinolonas, en ratas encontraron toxicidad sobre el cartílago de crecimiento en animales en crecimiento, por lo que se restringió su uso en niños menores de 18 años⁽²²⁾. Esta toxicidad, no obstante, no ha podido ser demostrada en seres humanos, donde el uso compasivo en niños no ha encontrado las complicaciones previstas⁽²³⁾, por lo que en este momento, las fluorquinolonas ofrecen posibilidades terapéuticas en la infección pediátrica, más aún después de la introducción de nuevas moléculas con amplias posibilidades en el campo de la resistencia microbiana.

Clasificación

No existe en el momento actual una clasificación universalmente aceptada de estos quimioterápicos. Una de las más razonables, simplificada para su mejor aceptación pediátrica, puede ser⁽²⁴⁾:

- Grupo I. Fluorquinolonas orales limitadas a la infección urinaria: norfloxacin.
- Grupo II. Fluorquinolonas de uso sistémico y amplio espectro: ciprofloxacino, ofloxacino.
- Grupo III. Fluorquinolonas con actividad mejorada frente a Gram positivos y atípicas: levofloxacino, esparfloxacino, grepafloxacino
- Grupo IV. Fluorquinolonas con actividad mejorada frente Gram positivos, atípicas y anaerobios: trovafloxacino, moxifloxacino, clinafloxacino.

Ciprofloxacino, ofloxacino

Son dos moléculas muy semejantes en cuanto a actividad, pero con modificaciones para ofloxacino en sus propiedades farmacodinámicas que le hacen competitivo con respecto a ciprofloxacino, pero no en pediatría donde no existe dosis de ofloxacino. Ciprofloxacino ha sido la fluorquinolona más utilizada, con numerosas y extensas indicaciones, aunque no en niños por la posible toxicidad sobre el cartílago, hoy no demostrada⁽²⁵⁾, por lo que ciprofloxacino tiene un claro lugar en pediatría.

- *Actividad.* Ciprofloxacino es la mejor fluorquinolona frente a bacterias Gram negativas como *H. influenzae*, Enterobacterias, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Pseu-*

domonas. Sin embargo, tiene una pobre actividad frente a cocos Gram positivos, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, por lo que no tiene uso en la infección respiratoria⁽²²⁾.

- *Toxicidad.* Como antes hemos señalado, la toxicidad sobre el cartílago de crecimiento en ratones desaconsejó su uso en niños. No obstante, el uso obligado en casos de fibrosis quística demostró la ausencia de estos riesgos⁽²³⁾. Revisiones sobre varios miles de niños tratados con ciprofloxacino ha encontrado dolores articulares en algunos enfermos, pero semejante a lo que ocurre en enfermos adultos, que ceden al retirar el preparado, sin que existan complicaciones osteoarticulares irreversibles. Esta experiencia, junto a la no conocida toxicidad de ac. nalidíxico, ha reactualizado su uso pediátrico⁽²⁶⁾.

- *Indicaciones pediátricas.* Ciprofloxacino es la fluorquinolona de elección en infección gastrointestinal, tanto como terapia empírica (diarrea del viajero), como en diarreas por *Salmonella*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Yersinia* o *Campylobacter*⁽²²⁾. La gastroenteritis infantil no necesita generalmente tratamiento antibiótico, pero ciprofloxacino podría ser el tratamiento de primera elección en casos de afectación del estado general, de diarrea grave o de shigelosis. También está indicada en infección por *Pseudomonas*. Nosotros la hemos utilizado oral con buenos resultados en tratamientos cortos de 7 a 10 días en niños con otitis media aguda causada por este patógeno. Igualmente tendría una indicación correcta en infección urinaria. No está indicada en terapia respiratoria empírica por su poca actividad frente a cocos Gram positivos.

La dosis pediátrica oral es 30-40 mg/kg/día en 2 dosis e iv 20-30 mg/kg/día en 2 dosis.

Levofloxacino

Es un derivado de ofloxacino. Comercializado con el nombre de Tavanic® por Laboratorios Aventis, es la única molécula comercializada del grupo III. Las otras dos, esparfloxacino y grepafloxacino, presentan una mejor actividad que levofloxacino, pero la fototoxicidad de esparfloxacino hizo que fuera retirado de países, como Francia, en los que se había iniciado su comercialización, y el alargamiento del espacio QT del ECG del grepafloxacino desaconsejó su comercialización cuando estaba en fase experimental final⁽²⁷⁾.

- *Actividad.* La actividad de levofloxacino es discretamente superior a la ciprofloxacino/ofloxacino frente a cocos Gram positivos y bacterias atípicas como micoplasma, aunque no los sustituye frente a Gram negativos y *Pseudomonas*⁽²⁶⁾. Por su actividad sobre neumococo y micoplasma está indicado en el tratamiento de la neumonía de la comunidad de etiología indeterminada, pero no sustituye a ciprofloxacino en el tratamiento de la fibrosis quística.

- *Indicaciones pediátricas.* No existe dosis pediátrica en el momento actual, por lo que no tiene posible indicación a esta edad en este momento.

Moxifloxacino

Recientemente comercializado en forma oral en adultos, pero sin dosis pediátrica. Mejor que levofloxacino frente a neumococo, *S. pyogenes*, *S. aureus*, por lo que podría sustituirle en neumonía ya que también es activo frente a micoplasma y clamidia^(26,28). Tiene buena actividad frente a Gram negativos, aunque tiene menos actividad que ciprofloxacino para *Pseudomonas*, por lo que no sustituye a éste en el tratamiento de la fibrosis quística.

Trovafloxacino

Es seguramente la mejor fluorquinolonas y uno de los mejores antibióticos actuales. Sin embargo, después de haber pasado con éxito los ensayos clínicos, se comunicaron varios casos de insuficiencia hepática grave con 5 fallecimientos en individuos tratados con trovafloxacino, por lo que Laboratorios Pfizer lo retiró de su comercialización, sin que existiera evidencia directa de esas complicaciones⁽²⁷⁾. Tiene una actividad frente a Gram negativos y *Pseudomonas* semejante a la de ciprofloxacino y una excelente acción contra el neumococo sensible o resistentes a penicilina, estreptococos y *S. aureus*, excepto en cepas resistentes a meticilina por existir aislamientos resistentes a trovafloxacino⁽²⁴⁾. Es la mejor fluorquinolona frente a micoplasma y clamidia, por lo que estaría indicada en la neumonía adquirida en la comunidad, o incluso en la neumonía nosocomial.

Antes de su retirada ha sido usado con éxito en niños con meningitis bacteriana⁽²⁹⁾. En este sentido, pensamos que es un fármaco excelente como alternativa futura de casos de meningitis bacteriana, especialmente por neumococo si las cepas con alta resistencia a cefotaxima se hacen muy frecuentes o se comunican nuevos casos de fracaso con vancomicina o en tratamiento empírico de meningitis bacterianas de etiología no conocida donde pueda estar este microorganismo. Otras alternativas futuras en estos casos con alta resistencia son linezolid o quinupristina-daldopristina. El primero es preferentemente bacteriostática y el segundo atraviesa mal la barrera hematoencefálica. Trovafloxacino atraviesa bien la barrera y es activo frente al meningococo, *H. influenzae* y neumococo resistente, por lo que podría ser la mejor alternativa futura en meningitis por bacterias resistentes⁽¹⁹⁾.

VIEJOS ANTIBIÓTICOS, NUEVAS INDICACIONES

Existen en el momento actual algunos cambios importantes en cuanto a la indicación y a la dosificación de viejos antibióticos debido, especialmente, a la aparición de resistencias bacterianas. Vamos a repasar someramente los más conocidos.

Amoxicilina

Es un antibiótico de primera elección en infección respiratoria de vías altas y bajas. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de cepas de neumococo resistente, su dosificación en esta patología debe ser siempre a 80 mg por kg, excepto si se conoce su sensibilidad por el antibiograma. En la faringoamigdalitis debe darse a 40-50 mg/kg. La etiología bacteriana de la faringoamigdalitis se reduce prácticamente a estreptococos, no estando causada por neumococo.

Amoxicilina-ac. clavulánico formulación antigua

En la infección respiratoria la asociación amoxicilina-ac. clavulánico debe usarse como la amoxicilina sola a dosis de 80 mg/kg. Esto invalida, como antes hemos señalado, la utilización en la vía respiratoria de la antigua formulación de 4:1. En infección respiratoria debe usarse, pues, la nueva formulación 7:1. Sin embargo, la antigua formulación tiene aún indicaciones fuera de la vía respiratoria donde la infección por neumococo es excepcional, como infección urinaria o infecciones de piel y anejos.

Otros antibióticos orales

No existe en este momento ninguna otra nueva formulación ni molécula genérica oral. Hay nuevas cefalosporinas orales, pero no suponen un cambio estricto ni un nuevo uso respecto a las ya conocidas. Tampoco hay nuevos macrólidos o reformulación de los antiguos. Sí hay, sin embargo, una reactualización de una vieja molécula un tanto proscrita, como es clindamicina. Por las resistencias del estreptococo a macrólidos tiene una indicación en infecciones por este microorganismo, faringoamigdalitis, escarlatina, celulitis, etc., en un enfermo con alergia a betalactámicos y en infecciones por estafilococos. En la infección respiratoria tiene menos lugar por no ser activa frente a *H. Influenzae* ni frente a muchas cepas de neumococo resistente a penicilina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Service FR. Antibiotics that resist resistanse. Science 1995; 270: 724-7.
2. Dirección general de Aseguramiento y planificación sanitaria. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer? Med Clin 1996; 106: 267-75.
3. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: The never ending story. Med Clin 1994; 103: 94-6.
4. Pujol M, Peña C. Antibióticos ¿más y peor? Med Clin 1993; 100: 778-9.
5. Del Castillo Martín F. Neumococo resistente a la penicilina. Un grave problema de salud pública. An Esp Pediatr 1996; 45: 233-5.
6. Picazo JJ. Ketólidos: un nuevo grupo de antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 1-3.
7. Honorato J. Farmacocinética de telitromicina. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 15-20.

8. Barman Balfour JA, Figgitt DP. Telitromicina. *Drugs* 2001; 61: 815-30.
9. García de Lomas J, Gimeno C, Esteban E. Actividad antimicrobiana de telitromicina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19 (supl 2): 7-14.
10. Gobernado M. Antibióticos cetólidos. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13: 244-5.
11. García de Lomas J, Gimeno C, Esteban E. Las oxazolidinonas: una nueva clase de antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002, 1(supl): 8-14.
12. Kaplan SL. Use of linezolid in children. Introduction. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S 151-2.
13. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overreview. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S 153-7.
14. Kaplan SL, Patterson L, Edwards K, Azimi PH, Bradley JS, Blumer JL, et. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 488-94.
15. Betriu Cabeceran B. Aspectos microbiológicos de los glucopéptidos y las oxazolidinonas. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 73-6.
16. Centers for Disease Control and prevention. Sievert DM, Boulton MS, Stolman G et al. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States 2002. *MMWR* 2002; 51: 565-7.
17. Kaplan SL. Use of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 870-2.
18. De la Rosa Fraile M, Navarro Marí JM. Lincosaminas y estreptograminas. En: García Sánchez J, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en medicina*. Barcelona: Prous Science 1999. p. 357-62.
19. García-Rodríguez JA, Muñoz Bellido JL. Quinupristina-dalfopristina: primera estreptogramina inyectable. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15 (supl 1): 1-4 .
20. Cantón R, Morosini MI, Loza E, Coque TM, Baquero F. Espectro microbiológico de la quinupristina-dalfopristina: actividad in vitro y actividad bactericida. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15 (supl 1): 15-28.
21. Del Castillo Martín F. Otitis media aguda: criterios diagnósticos y aproximación terapéutica. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (supl 1): 40-7.
22. Hooper DC. Quinolonas. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Basic principles in diagnosis and management of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone. 5ª edición 2002. p. 404-22.
23. Hampel B, Hullman R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 127-9
24. Gomis M, Sánchez B, Ledesma F, Barberán J. ¿Ha llegado el momento de las quinolonas en el tratamiento de las infecciones respiratorias? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 (supl 2): 1-7.
25. Burkhart JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolonas arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1196-204.
26. Congeni BL, Thomson RB. Flouroquinolones: considerations for future use. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 345-6.
27. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B, García Quetglas E. Perfil de seguridad de las fluorquinolonas. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13: 246-56.
28. Loza E, Morosini MI, Negri MC, Almaraz F, Cantón R, Baquero F. Estudio multicéntrico nacional de la actividad in vitro de moxifloxacino frente a patógenos respiratorios. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13: 37-43.
29. Sáez-Llorens X, McCoig C, Feris JM, et al. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 14-22.

Terapéutica antivírica en pediatría: situación actual y perspectivas de futuro

C. Figueras Nadal

Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría. Área Materno-Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los virus son parásitos celulares que se multiplican integrándose en la célula del huésped, liberando su ácido nucleico y replicándose. Los distintos fármacos antivirales actúan, según su mecanismo de acción, a distintos niveles de esta replicación. En esta exposición vamos a referirnos únicamente a los antivirales no antirretrovirales, y no entraremos en el campo de las inmunizaciones.

El escaso desarrollo que han tenido hasta la actualidad los fármacos antivirales se ha debido, en parte, al escaso conocimiento sobre el propio virus, a la dificultad que entraña su cultivo, a la escasa disponibilidad de metodología diagnóstica, a la benignidad de muchas de sus infecciones en la población inmunocompetente y a que las infecciones potencialmente graves para este grupo poblacional se encuentran actualmente controladas con los planes de vacunación.

Es, en los últimos años y debido a la pandemia del SIDA, al auge de los trasplantes, al empleo de quimioterapias más agresivas en el tratamiento del cáncer, cuando la gravedad de las infecciones víricas en el paciente inmunodeprimido, junto con un mayor conocimiento en biología molecular, han determinado un desarrollo más racional de la terapia antiviral. El SIDA ha sido sin duda determinante en la investigación y desarrollo de los nuevos antivirales. Tam-

bién ha influido el avance en técnicas de diagnóstico rápido: cultivos *shell-vial*, antigenemia, PCR, etc., que han permitido el diagnóstico precoz, mejorando la eficacia del tratamiento antiviral.

Los antivirales son fármacos generalmente citotóxicos, tienen un espectro limitado, actúan generalmente como viroestáticos y pueden crear resistencias. Así pues, su manejo es, con frecuencia, complejo y se basa generalmente en la valoración del riesgo / beneficio para el paciente.

En la tabla 1 detallamos la clasificación de los antivirales de que disponemos en la actualidad.

Con la finalidad de hacer más práctica y amena la exposición, vamos a referirnos a dichos fármacos a través de las infecciones más relevantes a las que se destinan como tratamiento.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS VARICELA ZOSTER (VVZ)

El virus varicela zoster es un herpesvirus cuya primoinfección determina la varicela, cuadro clínico caracterizado por una erupción vesicular generalizada acompañada de fiebre generalmente moderada, pudiendo presentar además otras manifestaciones sistémicas e incluso diversas complicaciones durante su evolución, en especial en el paciente inmunodeprimido. Tras la primoinfección el virus permanece latente en los ganglios dorsales, desde donde puede reactivarse dando lugar al cuadro de herpes zoster, que puede ser diseminado y grave en los pacientes con inmunosupresión. La necesidad de tratamiento antiviral, su duración y la vía de administración, vendrán determinados por la extensión de la infección, las características del huésped y la respuesta inicial al tratamiento (Tabla 2).

Así pues, el *paciente inmunocompetente* con varicela no requiere tratamiento, salvo si se encuentra bajo tratamiento prolongado con salicilatos, con corticoides inhalados o corticoides en pauta corta o intermitente, si tiene más de 12 años

Palabras Clave: Terapéutica antivírica; Varicela Zoster; Herpes simple; Citomegalovirus; Hepatitis C.

Correspondencia: Dra. Concepción Figueras Nadal.
Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría.
Área Materno-Infantil. Hospital Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebrón 119-129. 08035 Barcelona
Recibido: Noviembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):39-47

TABLA 1. Fármacos antivirales: clasificación.

Análogos de nucleósidos y nucleótidos

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la DNA-polimerasa o bien en la incorporación a los propios ac. nucleicos del virus, y son los siguientes:

- Idoxuridina
- Trifluridina
- Arabinósido de adenosina o vidarabina
- Ribavirina
- Aciclovir
- Ganciclovir
- Famciclovir/penciclovir
- Valaciclovir
- Cidofovir

Adamantanos

- Amantadina
- Rimantadina

Análogos de pirofosfatos

- Foscarnet

Interferones

Inhibidores de la neuraminidasa

- Zanamivir
- Oseltamivir

Inhibidores de la cápside

- Pleconaril

Antirretrovirales

o menos de 12 meses o si presenta enfermedad pulmonar o cutánea crónica. En dichos enfermos está indicado el tratamiento con aciclovir oral (80 mg/kg/día/6 h, dosis máx. 3.200 mg/día, durante 5 días). Algunos autores también recomiendan aciclovir oral en los contactos estrechos (convivientes) susceptibles, dado que suelen presentar un cuadro más grave que el caso primario. La varicela complicada, la varicela perinatal tardía, el herpes zoster oftálmico y el zoster generalizado, se tratarán con aciclovir iv (30 mg/kg/día/8 h en el niño menor de 12 meses y 1.500 mg/m²/día/8 h, durante 7 - 10 días, en el mayor de 1 año). Cuando se considere la administración oral de aciclovir, puede sustituirse por valaciclovir (2 x 500 - 3 x 1.000 mg/día), o famciclovir (2-3 x 500 mg/día), aunque las dosis pediátricas aún no están bien definidas, extrapolándose de las del adulto.

TABLA 2. Infecciones por VVZ que requieren tratamiento.

- Varicela perinatal tardía (varicela < 5d - > 2d parto)
- Varicela complicada con neumonitis, con dermatopatía o neumopatía de base, o en trat. con AAS
- Varicela en niños < 12 meses y > 12-14 años
- Varicela en el paciente inmunodeprimido
- Zoster generalizado
- Zoster oftálmico
- Zoster mucocutáneo localizado en el paciente inmunodeprimido

La infección por VVZ en el *paciente inmunodeprimido*, por su potencial gravedad, requiere siempre tratamiento IV a las dosis comentadas anteriormente.

En caso de infección por VVZ resistente a aciclovir, se realizará tratamiento con foscarnet.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLE (VHS)

Los virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2 son DNA-virus de la familia herpesvirus. El tipo 1 causa infecciones preferentemente en la cara y en la región cutánea situada por encima de la cintura y el tipo 2 suele ser el agente etiológico del herpes genital y por tanto del neonatal, aunque últimamente son frecuentes los casos de infección genital por VHS tipo 1.

La mayoría de infecciones primarias por VHS tipo 1 son asintomáticas y la gingivoestomatitis constituye la manifestación más frecuente en la infancia. La infección neonatal adquirida a través del canal del parto es mucho más frecuente en el caso de la infección genital materna primaria que en la recurrente, y suele ser un cuadro grave que puede presentarse como enfermedad diseminada con afectación multiorgánica, como enfermedad localizada en el SNC, o bien como infección localizada en piel y mucosa oral y ocular. Tras la infección primaria, el virus permanece latente, pudiendo presentar recurrencias. La encefalitis herpética, cuadro grave y de evolución fatal sin tratamiento, puede deberse tanto a infección primaria como a infección recurrente. En los pacientes inmunodeprimidos la infección por VHS puede causar cuadros locales graves y cuadros diseminados con afectación visceral.

El tratamiento de la infección por VHS pretende acortar la duración de la enfermedad y evitar su diseminación. La profilaxis en el paciente inmunodeprimido seropositivo intenta evitar su reactivación. Veamos las indicaciones terapéuticas en las diferentes formas de presentación clínica de la infección (Tabla 3).

TABLA 3. Infecciones por VHS: tratamiento.

Queratoconjuntivitis

Tratamiento tópico:

- Trifluridina, solución oftálmica al 1%
- Vidarabina, pomada oftálmica al 3%
- Aciclovir, pomada oftálmica al 3%

Tratamiento sistémico:

- Aciclovir vo/iv

Herpes mucocutáneo en inmunosupresión

- Aciclovir iv: 5 - 10 mg/kg/8h 7-14d
- Aciclovir vo: 1000 mg/día/8h 7-14d
- Valaciclovir vo: 2 x 500 - 3 x 1.000 mg/d 7-14d
- Famciclovir vo: 2-3 x 500 mg/d 7-14d

Encefalitis

- Aciclovir iv (inicio precoz):
 - < 12 años : 1.500 mg/m²/día/8h, 14-21 días
 - > 12 años: 50 mg/kg/día/8h (sin sobrepasar dosis anterior)
- Vidarabina iv: 10-15 mg/kg/día, 14-21 días

Herpes neonatal

- Aciclovir iv:
 - 20 mg/kg/8h, 21 días
- Vidarabina iv:
 - 15-30 mg/kg/día, perfundida durante 12 h, 10-20 días

Herpes genital

- Aciclovir :15 mg/kg/d/8h IV / 40-80mg/kg/d/8h vo, 5-7días

Profilaxis

- Aciclovir vo
- Valaciclovir
- Famciclovir

La mayoría de infecciones por VHS se tratan eficazmente con aciclovir. Sin embargo se ha descrito una prevalencia de resistencia en pacientes inmunodeprimidos cercana al 7% y entre los pacientes con trasplante alogénico de médula, de hasta un 30%. Dicha resistencia se asocia a mutaciones de la timidín-kinasa (TK) y es cruzada con otros fármacos TK-dependientes como penciclovir y famciclovir. Así pues, para tratar dichas infecciones deberemos recurrir a foscarnet y cidofovir.

Seguidamente estudiaremos cada uno de estos fármacos antivirales.

Trifluridina

Análogo de la timidina que actúa incorporándose al ADN vírico, impidiendo su replicación.

- *Espectro*: actividad frente a virus herpéticos incluido CMV y algunos adenovirus.

Se recomienda para el tratamiento de la queratoconjuntivitis herpética, siendo más eficaz que idoxuridina.

No presenta resistencia cruzada con aciclovir.

- *Dosis*: 1 gota cada hora hasta un máximo de 9 gotas/día

- *Efectos adversos*: lagrimeo, conjuntivitis y edema local.

- *Presentación*: solución oftálmica al 1%.

Vidarabina (arabinósido de adenosina)

Es un análogo de la adenina que actúa inhibiendo la ADN-polimerasa viral.

- *Espectro*: VHS 1 y 2, VVZ, VEB. Tiene iguales indicaciones que aciclovir.

- *Farmacocinética*: se convierte en arabinósido de hipoxantina por acción de la adenosín-desaminasa. Se fija a proteínas plasmáticas y difunde bien a LCR (50% del nivel sérico), eliminándose por vía renal en un 50% en forma de metabolito. Es poco soluble por lo que requiere una importante dilución en suero glucosado, lo cual limita su utilización en el tratamiento de la encefalitis herpética.

- *Dosis*:

- Adulto: 10-15 mg/kg/día administrados en 1.000 ml de suero glucosado, a lo largo de 8-12h iv.
- Niño: - en < 2 m : 15-30 mg/kg/día.
- En > 2 m: 10-15 mg/kg/día.

- *Situaciones especiales*: contraindicado durante la gestación. Precaución durante la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es < 50 ml/min.

- *Interacciones*: potencial toxicidad neurológica administrado con alopurinol.

- *Toxicidad*: náuseas, vómitos, toxicidad neurológica, queratitis, leucopenia, plaquetopenia.

- *Presentación*:

- Vial 1 g.
- Pomada oftálmica 3%.

Aciclovir

Es un análogo de la guanósina que actúa inhibiendo la ADN- polimerasa viral.

Se localiza selectivamente en las células infectadas ya que requiere que la tiamin kinasa del propio virus catalice la incorporación de su primera molécula de fosfato, lo cual implica escasa citotoxicidad. La tiamin kinasa es producida por VHS 1 y 2, virus varicela zoster (VVZ) y virus Epstein-Barr (VEB). Citomegalovirus (CMV) no codifica dicha enzima, pero sí una proteína cinasa que realiza dicha fosforilación tanto para aciclovir como para ganciclovir.

- *Espectro de acción*: VHS 1 y 2, virus varicela zoster, virus Epstein-Barr, citomegalovirus.

- *Farmacocinética*: se puede administrar por vía tópica, oral (vo) y endovenosa (iv). La biodisponibilidad oral es de un 30%, se une a proteínas plasmáticas en un 15%, al-

canza muy buenos niveles en LCR (50% de la concentración plasmática) y presenta una eliminación renal que oscila entre un 40 y un 70%.

- *Dosis iv:*

- En < 12 años : 750-1.500 mg/m²/día/8h.
- En > 12 años: 15-50 mg/kg/día/8h sin sobrepasar dosis anterior.

- *Dosis vo:*

- En < 2 años: 200 mg/4h (5 dosis, omitiendo dosis nocturna).
- En > 2 años: 400 mg/4h (5 dosis, omitiendo dosis nocturna).

- *Situaciones especiales:* no debe administrarse durante la gestación. Precaución durante la lactancia (concentración en leche, 3 veces superior a la del suero). Ajustar dosis si el filtrado glomerular es < 50 ml/min.

- *Interacciones:* potencia meperidina y metotrexato. Probenecid aumenta su vida media.

- *Toxicidad:* náuseas, vómitos, cefaleas, insuficiencia renal reversible.

- *Presentación:*

- Comprimidos de 200 y 800 mg.
- Viales de 250 mg.
- Crema 5%.

Valaciclovir

Se trata de un profármaco oral que es metabolizado a partir de una hidrolasa en hígado y pared intestinal, convirtiéndose en aciclovir y L-valina.

Mejora la biodisponibilidad de aciclovir conservando su misma capacidad de acción con una menor toxicidad renal, aunque el perfil de seguridad es muy parecido.

- *Espectro:* posee mayor actividad frente VVZ que aciclovir y la misma frente a VHS.

- *Farmacocinética:* la biodisponibilidad oral es buena, difunde bien a LCR y se elimina por vía renal.

- *Dosis:*

- Adulto: 1-3 g/día/8 h vo.
- Niño: 250 MG/12H vo.

- *Situaciones especiales:* contraindicado durante la gestación. Compatible con la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <50 ml/min.

- *Interacciones:* potencia la toxicidad renal de otros fármacos. Cimetidina y probenecid aumentan sus concentraciones plasmáticas.

Famciclovir / Diacetil-Deoxi-Penciclovir

Famciclovir, análogo de la guanosina, es un profármaco que constituye la forma oral de penciclovir, se absorbe rápidamente, se metaboliza en pared intestinal e hígado y se transforma en penciclovir- trifosfato, forma activa que actúa inhibiendo la replicación viral.

- *Espectro:* VHS 1 y 2, VVZ, VEB, CMV.

- *Farmacocinética:* la biodisponibilidad oral es de un 70%, se une a proteínas plasmáticas en un 20%, difunde bien a LCR y se elimina por vía renal.

- *Dosis:*

- Adulto: 250-500 mg/8h vo
- Niño: 250 mg/12h vo

- *Situaciones especiales:* contraindicado durante la gestación. Precaución durante la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <50 ml/min.

- *Interacciones:* potencia la vida media de la digoxina.

- *Toxicidad:* náuseas, vómitos, cefaleas, parestesias, fiebre.

- *Presentación:*

- Comprimidos de 250 mg.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Las manifestaciones de la infección por CMV varían con la edad y la situación inmunológica del huésped. La infección por CMV es la infección viral congénita más frecuente y también la que afecta más frecuentemente a los receptores de órganos y a otros pacientes inmunodeprimidos. En este grupo de pacientes, tanto la infección primaria como la reinfección o reactivación pueden tener serias consecuencias. La viremia constituye el principal indicador de riesgo de la enfermedad, especialmente de la infección pulmonar y gastrointestinal.

Los fármacos disponibles para la prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV son los siguientes: ganciclovir, foscarnet, cidofovir, valciclovir, valganciclovir.

Ganciclovir (DHPG)

Es un análogo de la guanina que actúa inhibiendo la ADN-polimerasa, impidiendo la replicación vírica. Su principal indicación es el tratamiento de las infecciones por CMV: retinitis, encefalitis, neumonía, infección gastrointestinal, etc., con resultados desiguales.

- *Espectro:* CMV, VEB, VHS, VVZ, VHH tipo 6. Las cepas resistentes conservan su sensibilidad a foscarnet, aunque se han descrito resistencias cruzadas. Tiene sinergia con foscarnet.

- *Farmacocinética:* presenta una mala absorción oral, se une a proteínas plasmáticas en un 1-2%, difunde bien a LCR y se elimina por vía renal en un 90%.

- *Dosis:*

- Adulto: 5-10 mg/kg/día /12h iv y 1 g/ 8 h vo
- Administración intravítrea: 0,4 mg en 0,1 ml 2 veces/semana durante 2 semanas y luego 1 dosis semanal de mantenimiento. También puede administrarse en implantes intraoculares conteniendo 6 mg y que durante 8 meses liberan 1 mcg/hora.
- Niño: 5-10 mg/kg/día /12h iv.

- *Situaciones especiales:* contraindicado durante la gestación y la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es < 80 ml/min.

- *Interacciones:* aumenta la absorción de didanosina.

- *Toxicidad:* en animales es teratogénico, altera el sistema reproductivo y produce atrofia testicular. Potencia la toxicidad renal de otros fármacos. Puede causar pancitopenia, temblor, convulsiones, trastornos gastrointestinales, transaminitis. Sus reacciones adversas se potencian con la administración conjunta con zidovudina.

- *Presentación:* cápsulas de 250 mg y viales de 500 mg.

La aparición de resistencia (27%) va ligada a mutaciones de la UL97 fosfotransferasa y se asocia a viremia y enfermedad en progresión. En estos casos se administrará foscarnet o cidofovir.

Valganciclovir

Es un éster L-valílico, profármaco de ganciclovir que incrementa la biodisponibilidad oral hasta doce veces, siendo del 60%.

- *Espectro:* CMV, VEB, VHS, VVZ, VHH – 6, 7, 8 y VHB.

- *Dosis:*

- Adulto: 900 mg /12h vo y como mantenimiento 900 mg/día
- Niño: uso compasivo. Dosis según superficie corporal.

- *Situaciones especiales:* contraindicado durante la gestación y la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es < 60 ml/min.

- *Interacciones:* aumenta la absorción de didanosina.

- *Toxicidad:* mismo patrón que ganciclovir.

- *Presentación:* comprimidos de 450 mg.

Cidofovir

Es un nucleótido, análogo de la citosina. Es activo únicamente cuando sufre una fosforilación celular incorporando dos moléculas de fosfato debido a la actividad de las enzimas celulares y no por fosforilasas virales, así que las mutaciones de éstas no crean resistencia. Actúa inhibiendo la DNA-polimerasa. Indicado en infecciones por CMV resistente a ganciclovir y foscarnet.

- *Espectro:* CMV (actividad hasta 10 veces superior a ganciclovir), VEB, VHS, VVZ (incluidas cepas resistentes), papilomavirus, poxvirus.

- *Farmacocinética:* se une a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal en un 90%.

- *Dosis:*

- Adulto: 5 mg/kg/día iv una vez por semana durante 2 semanas y luego una dosis cada 2 semanas como mantenimiento.
- Niño: igual dosis inicial y como mantenimiento, 3 mg/kg como única dosis semanal.

- *Situaciones especiales:* contraindicado durante la gestación y lactancia. Debe evitarse si el filtrado glomerular es < 50 ml/min.

- *Interacciones:* aumenta la absorción de didanosina.

- *Toxicidad:* destaca la importante toxicidad renal con insuficiencia renal dosis-dependiente. Se administran previamente 3 h antes: 2 g de probenecid y la misma dosis 2 y 8 horas después. También puede causar iritis y uveítis.

Foscarnet (fosfonoformato)

Es un análogo de pirofosfato. Inhibe la transcriptasa inversa y la DNA-polimerasa de los herpesvirus, sin necesidad de fosforilación previa. Está indicado para el tratamiento de las infecciones por CMV, VEB y virus herpéticos resistentes a ganciclovir y aciclovir. Tiene actividad sinérgica frente a CMV administrado conjuntamente con ganciclovir. Se han descrito cepas resistentes de VHS, VVZ y CMV.

- *Espectro:* CMV y también VEB, VHS, VVZ (incluidas algunas cepas resistentes a aciclovir) y VIH.

- *Farmacocinética:* no se absorbe por vía oral, requiriendo administración parenteral. Difunde bien a LCR y se elimina por vía renal sin metabolizar.

- *Dosis:*

- Niño y adulto: 20-30 mg/kg/dosis IV como 1ª dosis y luego 180-200 mg/kg/día/8-12h durante 1-4 semanas y luego 100-200 mg/kg/d en una dosis 5 días a la semana como mantenimiento.

- *Situaciones especiales:* no dar durante la gestación y la lactancia. Evitarlo si el filtrado glomerular es < 50 ml/min.

- *Interacciones:* aumenta la nefrotoxicidad de otros fármacos. Asociado a pentamidina ocasiona hipopotasemia. Sinérgico con ganciclovir frente a CMV y con zidovudina e interferón frente a VIH.

- *Toxicidad:* destaca la toxicidad renal y medular. Convulsiones. Trastorno metabólico fosfocálcico. Úlceras genitales. Trastornos digestivos.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

El virus de Epstein-Barr es un virus ADN que infecta las células B partiendo inicialmente del epitelio orofaríngeo. A partir de esta primera etapa controla y promueve la proliferación de células B determinando un aumento de las células B infectadas y la replicación viral.

El VEB, además de ser el responsable etiológico de la mononucleosis y de un cuadro de infección crónica activa, se asocia a diversos síndromes proliferativos malignos como son: la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X, el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin y linfoma de SNC, la enfermedad linfoproliferativa, la granulomatosis linfomatoide, la linfadenopatía angioinmunoblástica, el carcinoma gástrico y la

leucoplaquia oral vellosa y la neumonitis intersticial linfocítica (en el SIDA).

En cuanto a la enfermedad linfoproliferativa, existe evidencia de que se encuentra inducida por la primoinfección por VEB en el paciente seronegativo postrasplantado. Su presentación clínica es inespecífica y se requiere biopsia para su diagnóstico. Existen unos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad proliferativa en este grupo de pacientes inmunodeprimidos, que son los siguientes:

- Seronegatividad previa para VEB
- Mayor carga viral (determinada por PCR cuantitativa)
- Menor edad
- Menos de 6 meses de trasplante (también > mortalidad)
- Mayor inmunosupresión: especialmente en el tratamiento con OKT3

- Tipo de trasplante: hígado + riñón > corazón > hígado > pulmón > intestino > riñón

El tratamiento de dicha entidad consiste en:

- Disminución de la inmunosupresión
 - CMV-IgG
 - Aciclovir
 - Ganciclovir no efectivos frente a las formas latentes de las células B
 - IFN- α : incrementa el potencial lítico de las células NK e inhibe la replicación
 - Ac. monoclonales anti CD20
 - Quimioterapia: ciclofosfamida + prednisona
- La profilaxis se basa en la administración de:
- CMV-IgG
 - Aciclovir
 - Ganciclovir

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS INFLUENZA A Y B

La infección por virus influenza A, B y C, virus todos de la familia *Orthomyxoviridae*, produce la gripe, enfermedad predominantemente respiratoria de elevada morbilidad, y no desdeñable mortalidad, en la infancia. También causan graves cuadros en pacientes inmunodeprimidos.

Los fármacos destinados al tratamiento etiológico de dicha enfermedad son los siguientes:

Clorhidrato de amantadina

Fármaco antiviral que tiene indicación aprobada para uso pediátrico. La amantadina, del grupo de los adamantanos, es una amina tricíclica que actúa frente algunos micovirus inhibiendo su replicación.

- *Farmacocinética*: se absorbe el 90% por vía oral, se fija en un 60% a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal en un 90%.

- *Espectro*: junto con la rimantadina, otro adamantano, tienen eficacia en el tratamiento de la infección por influenza A en pacientes sanos; sin embargo, no queda de-

mostrada su eficacia en profilaxis en pacientes inmunodeprimidos.

No presentan efectos adversos importantes salvo en ancianos o en pacientes inmunodeprimidos (confusión, alucinaciones, retención urinaria, sequedad de boca). Están contraindicados durante el embarazo.

- *Dosis*:

- Adultos: 100 mg/12h
- Niños: 4-5 mg/kg/día, sin sobrepasar 150 mg/día

- *Presentación*:

- Comprimidos de 100 mg
- Jarabe de 5 mg/ml

Rimantadina

Amina tricíclica que inhibe la internalización del virus.

- *Espectro*: virus influenza A y paramixovirus

- *Farmacocinética*: se absorbe el 90% por vía oral, y se elimina por vía renal sólo en un 10%

- *Efectos adversos*: menos, pero similares a la amantadina

- *Dosis*:

- Adultos: 200-300 mg/24h
- Niños: 5 mg/kg/día (no superando los 150 mg/día)

Zanamivir

Análogo del ácido siálico, inhibe selectivamente la neuraminidasa de los virus influenza A y B, impidiendo la liberación de las partículas virales de las células infectadas.

- *Farmacocinética*: se absorbe mínimamente por vía oral, utilizándose la vía inhalatoria. Se fija < 10% a proteínas plasmáticas y se elimina vía renal en un 90%.

- *Espectro*: tiene eficacia en el tratamiento de la infección por influenza A y B. No presenta efectos adversos importantes salvo broncoespasmo en pacientes asmáticos.

- *Dosis*:

- Adultos y niños: 10 mg (2 inhalaciones) /12 h durante 5 días.

Oseltamivir

Análogo del ácido carbocíclico siálico, activo frente virus influenza A y B. La EMEA autorizó en Europa las siguientes indicaciones: tratamiento de la gripe en niños y adultos y profilaxis en adolescentes y adultos.

- *Efectos adversos*: poco importantes, únicamente náuseas y vómitos

- *Dosis*:

- Adultos: 75 mg /12h
- Niños: ajustar por superficie corporal

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR ADENOVIRUS

Los adenovirus pertenecen a la familia de los *Adenoviridae*. Pueden causar infecciones respiratorias, gastrointes-

tinales, urinarias, conjuntivitis y queratitis. La infección puede ser grave en el paciente inmunodeprimido causando meningoencefalitis, neumonía y hepatitis fulminante. En este grupo de pacientes está indicado el tratamiento con antivíricos, especialmente con *Cidofovir*.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO (VRS)

La infección por VRS es causa de importante morbi-mortalidad en la infancia y en especial durante los primeros meses de vida, causando cuadros de bronquiolitis y neumonía. Es discutida y discutible la eficacia de la ribavirina aerosolizada para el tratamiento y la de Palivizumab como profilaxis.

Ribavirina

Análogo de la purina cuya estructura es similar a la de la guanosina. Actúa a nivel del ARN m.

- *Espectro*: amplio, actuando sobre virus ADN y, sobre todo, ARN como los virus de la fiebre de Lassa, hepatitis A, B y C, VHS, VIH, influenza, parainfluenza, VRS, algunos adenovirus y bunyavirus, togavirus y arenavirus. Por vía iv ha reducido la mortalidad de la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica por hantavirus. Por aerosol se ha utilizado para el tratamiento de la infección respiratoria por VRS con diferentes resultados. Asociada a interferón se ha utilizado en el tratamiento de la hepatitis C con respuesta superior a su utilización en monoterapia.

- *Dosis*: aerosol de 20 mg/ml en 12-18 h /día en generador de aerosol SPAG-2 o en aerosol de 60 mg/ml en 2 h cada 8 h durante 3-7 días. En dosis oral: adultos: 600-1.200 mg/12 h y en niños 200 mg/24 h.

- *Efectos secundarios*: deterioro de la función respiratoria en la administración en aerosol y anemias en la administración sistémica, también vómitos, erupciones, cefalea, insomnio.

- *Interacciones*: la asociación con foscarnet, ddi, e interferón, es sinérgica frente VIH. La administración con zidovudina puede ser antagonista y los digitálicos pueden potenciar su acción.

- *Presentación*: comprimidos de 200 mg y viales de 6 g para aerosol.

Palivizumab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F del VRS. Está indicado en la prevención de la infección grave en niños de alto riesgo.

- *Efectos secundarios*: nerviosismo, vómitos, diarrea, elevación de transaminasas, fiebre, dolor local en zona de inyección.

- *Dosis*: 15 mg/kg im cada 30 días, 5 dosis.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR PICORNAVIRUS

Esta familia engloba enterovirus y rinovirus. La infección por enterovirus puede ser grave en el paciente inmunodeprimido, provocando infecciones diseminadas de elevada mortalidad. Recientemente se dispone de pleconaril, anti-picornavírico de amplio espectro que presenta estudios de eficacia muy alentadores en el tratamiento de infecciones graves por enterovirus.

Pleconaril

Antipicornavirus que actúa como inhibidor de la cápside. Tiene buena absorción oral, es bien tolerado, y alcanza niveles elevados en LCR y en secreciones nasales. En los estudios disponibles ha demostrado eficacia y seguridad, no obstante se requieren estudios en mayor número de pacientes.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS

La infección por papilomavirus puede causar condilomas acuminados en el área ano-genital, papilomas laríngeos (por contagio a través del canal del parto) e infección por *Molluscum contagiosum*. La infección por *Molluscum* es autolimitada y se resuelve espontáneamente; sin embargo, los condilomas y papilomas laríngeos suelen requerir tratamiento. En los condilomas se puede utilizar curetaje quirúrgico y/o:

- Podofilina tópica
- Interferón- α -2b intralesional
- Interferón- α -3 intralesional

En el papiloma laríngeo, interferón y/o cidofovir

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

El virus de la hepatitis B es un virus DNA hepatotrofo causante de hepatitis aguda y crónica, desconociéndose la causa determinante de esta cronificación. La infección aguda no requiere tratamiento etiológico ya que no se dispone de ninguno que haya demostrado eficacia en evitar la cronificación. En cuanto a la infección crónica, los tratamientos de los que disponemos en la actualidad no consiguen la curación pero sí pueden modificar favorablemente la evolución de la enfermedad en algunos casos y se basan en la utilización de interferón alfa y diversos antivirales: *lamivudina*, *entecavir*, *adefovir* y *tenofovir*. También se han ensayado *clevidina*, *DAPD*, *emtricitabina*, *lobucavir*.

Los tratamientos referidos a continuación tienen su indicación únicamente en pacientes en fase replicativa.

Interferones

Los interferones son glucoproteínas liberadas por las células animales frente a determinados estímulos como, por

ejemplo, la infección viral. Son productos específicos de especie y que actúan únicamente en la misma especie en que se han originado. Existen diferentes tipos de interferones, con potente actividad antiviral, que actúan alterando la replicación viral de forma inespecífica, es decir, su actividad va dirigida a cualquier antígeno viral. El mecanismo de acción consiste en la modificación del metabolismo celular impidiendo la síntesis y ensamblaje de los componentes virales. Los interferones recombinantes se obtienen mediante clonación de uno de los genes responsables expresados en *E. coli*.

Interferón alfa

El interferón alfa es el producido por los leucocitos en respuesta a la infección viral. Se ha obtenido por tecnología recombinante y según el tipo genético de los leucocitos se dispone de dos variedades, INF- α 2a y INF- α 2b.

- *Espectro*: virus influenza, parainfluenza, rinovirus, coronavirus, papilomavirus, virus herpéticos, VHB, VHC, VIH.

- *Dosis*: 5 M UI/día o 10 M UI/días alternos durante 4 semanas

- *Indicaciones*:

- Intranasal aerosolizado en el tratamiento de infecciones por rinovirus
- Tópico: en verrugas y condilomas
- Parenteral: tratamiento de las hepatitis crónicas por VHB y VHC. Profilaxis infección por CMV en pacientes reno-trasplantados, en el tratamiento de la papilomatosis laríngea.

- *Farmacocinética*: tiene una vida media de 8 h, pasa mal a LCR y tiene una eliminación renal menor del 2%. El interferón α 2 a se ha modificado recientemente uniéndolo a polietilenglicol, con lo que se ha logrado aumentar la vida media.

- *Interacciones*: asociado a zidovudina, foscarnet, zalcitabina, o ribavirina, es sinérgica frente a VIH. Potencia la toxicidad de la vidarabina y la mielotoxicidad de la zidovudina. Puede reducir el aclaramiento de fármacos metabolizados a través del sistema citocromo P-450.

- *Efectos secundarios*: fiebre, cefaleas, mialgias, vómitos. También se ha descrito mielotoxicidad, cardiotoxicidad, ototoxicidad, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, neurotoxicidad, tiroiditis, alopecia.

- *Situaciones especiales*: no se disponen de datos para su administración en insuficiencia renal o hepática. No debe administrarse durante gestación y lactancia.

- *Presentación*: ampollas con 3,5 y 30 M de UI.

Lamivudina (3TC)

Análogo de la citidina que tiene actividad frente al VIH impidiendo su replicación y frente al VHB, pero no frente a otros virus.

- *Dosis*:

- Adulto de más de 50 kg: 150 mg/12 h. Si el peso es < 50 kg: 2 mg/kg/12 h vo
- Niño: 4 mg/kg/12 h vo

- *Situaciones especiales*: cruza la placenta y se excreta por la leche materna. Modificar dosis si FG < 50%

- *Efectos adversos*: su toxicidad es mínima.

Se detectan mutantes resistentes (mutantes YMDD) muy rápidamente, en un 18% de casos durante el primer año de tratamiento, en un 40 y 45% a los dos y tres años respectivamente.

Adefovir dipivoxil

Análogo nucleótido (adenina) diseñado para evitar la replicación viral en el VIH a dosis de 60 a 120 mg en el paciente adulto. Para el tratamiento de la infección por VHB se han ensayado dosis de tan sólo 10 mg, que resultaron eficaces evitando la toxicidad renal existente con dosis más elevadas. Actualmente su principal indicación es el tratamiento de la infección por VHB resistente a lamivudina. También es eficaz frente a herpesvirus incluidos CMV y VEB. También se han presentado estudios que sugieren eficacia frente al virus de la viruela, lo cual tendría gran interés en caso de bioterrorismo. Está contraindicado su uso simultáneo con tenofovir y con fármacos nefrotóxicos y hepatotóxicos.

Tenofovir

Análogo nucleótido de adenosina monofosfato, inhibidor de la TI del VIH (NtRTI) que también ha demostrado eficacia frente al VHB.

El profármaco tenofovir disoproxil fumarato se transforma en tenofovir por acción de las esterasas séricas y tisulares.

Su semivida es de 12-18 h, permitiendo una dosificación en el adulto de 300 mg al día/dosis única.

No es sustrato para CYP 450 por lo que no presenta interacciones relevantes. Ha demostrado buena tolerancia. Las resistencias son poco frecuentes y de desarrollo lento.

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

El VHC es la principal causa de hepatitis vírica crónica. Se estima que en España tiene una prevalencia de un 2-3% de la población afectada, de la cual aproximadamente un 85% evolucionarán a hepatitis crónica. Los objetivos del tratamiento consisten en mantener una viremia indetectable y unos valores normales de transaminasas. Para ello se utiliza esencialmente la asociación de *interferón alfa pegilado* y *ribavirina oral*, fármacos que se han comentado anteriormente.

TERAPIA ANTIVÍRICA: PERSPECTIVAS DE FUTURO

Hasta aquí se ha intentado repasar la actualidad en terapia antiviral. Sin embargo, existen aún muchas soluciones pendientes. Aparecerán nuevos virus de otras especies, nuevas mutaciones genéticas resistentes, aumentarán los tratamientos que comporten inmunosupresión y mientras no se resuelva el grave problema que supone la incapacidad de erradicación de la infección latente y la citotoxicidad de los fármacos, mientras los virus constituyan una posible arma biológica, la importancia y gravedad de las infecciones virales requerirán nuevos enfoques terapéuticos. Nuevas vacunas, nuevos inmunomoduladores y nuevos esquemas terapéuticos combinados podrían constituir la base de la nueva terapia antivírica, para la cual los avances en biología molecular resultan imprescindibles. Es probable que muchos de los fármacos ensayados o diseñados para el tratamiento de la infección por VIH puedan jugar un papel importante en el tratamiento de otras infecciones víricas.

Creemos que el enfoque de la terapia antiviral en todas sus modalidades debe diseñarse por equipos multidisciplinarios en los que no puede faltar el infectólogo. Sin duda la clave del enfoque terapéutico de la mayoría de las infecciones virales más problemáticas y aún no controladas podría basarse en conceptos similares a los que han con-

ducido al control de la más reciente y atroz pandemia que ha afectado al mundo: el SIDA

BIBLIOGRAFÍA

1. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N England J Med* 2000; 343,24: 1778-85.
2. Breese C. Respiratory Syncytial virus and Parainfluenza virus. *N England J Med* 2001; 344,25: 1917-24.
3. Whitley RJ. Herpes simplex virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 6-11.
4. Reusser P. Management of viral infections in immunocompromised cancer patients. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 374-78.
5. Huraux JM. Perspectives in antiviral chemotherapy. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4: 357-72.
6. Focher F, Spadari S, Maga G. Antivirals at the mirror. *Curr drug Targets Infect Disord* 2003; 3: 41-53.
7. Naesens L, De Clerq E. Recent Developments in herpesvirus therapy. *Herpes* 2001; 8: 12-6.
8. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N England J Med* 343 7: 481-90.
9. Stiver G. The treatment with influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003; 168: 49-57.
10. Programa Control de Calidad de la SEIMC. Publicaciones electrónicas de la SEIMC.
11. Viral Diseases. *Infectious Diseases*. Harrison's Online.
12. Red Book 2003. 26th Edition.

Avances en el tratamiento del *shock* séptico en pediatría

J. Casado Flores

Servicios de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario del Niño Jesús.
Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

El *shock* séptico representa, a pesar de los avances en antibioterapia, inmunoterapia y medidas de soporte vital, una importante causa de morbilidad y mortalidad en cualquier grupo de edad, posiblemente porque su detección es tan tardía, que las medidas terapéuticas no pueden frenar la respuesta inflamatoria sistémica del huésped a los microbios o a sus partes. La susceptibilidad a la infección depende de la edad y de la existencia de factores facilitadores tales como desórdenes inmunológicos, neutropenia, cáncer, ser portador de sondas o catéteres, pérdida de la barrera cutánea (quemadura) o intestinal (isquemia intestinal). Muchos de los niños con sepsis (5-30%) desarrollan *shock* séptico y, cuando éste persiste o no es reversible, evolucionan a fracaso multiorgánico (síndrome de disfunción multiorgánica-SDMO) que les conduce en más de la mitad de los casos a la muerte.

La sepsis/*shock* séptico representa la principal causa de muerte en las UCIs, tanto de niños como de adultos. En estos, la mortalidad (28%) es muy superior a la de los niños (9%)⁽¹⁾ y ocurre generalmente en el contexto del fracaso multiorgánico. La tasa de mortalidad de los niños con *shock* séptico ha descendido en los últimos años y depende de diferentes variables:

1. *Soporte inotrópico* que precise un agente inotrópico (mortalidad 0%), múltiples drogas inotrópicas (42,9%).

2. *Tipo de paciente, oncológico*, sin trasplante de médula ósea (TMO) (5,5% mortalidad), con TMO (38,5%); existencia o no de fracaso multiorgánico (mortalidad 18,6% versus 0%)⁽²⁾.

El *shock* aparece cuando el sistema circulatorio es incapaz de mantener una adecuada perfusión tisular. Esto se produce porque los mediadores endógenos, activados por la infección, producen un efecto tóxico que altera el funcionamiento microcirculatorio y cardíaco, la termorregulación y el metabolismo. El *shock* séptico es un *shock* distributivo caracterizado en la fase precoz por disminución de las resistencias periféricas, vasodilatación y, en ocasiones, hipotensión arterial.

DEFINICIÓN DE SHOCK

Shock frío, shock caliente

En niños el *shock* séptico puede ser reconocido, antes de que la hipotensión ocurra, a través de diferentes signos clínicos que incluyen hipertermia o hipotermia, alteración del estado de conciencia y vasodilatación periférica (*shock* caliente) o vasoconstricción periférica (*shock* frío) objetivado por alargamiento del relleno capilar mayor de 2 segundos y frialdad⁽³⁾. En ambas situaciones la diuresis está disminuida (< 1 ml/kg/hora). En el *shock* caliente, la TA diastólica está descendida, mientras que en el *shock* frío está elevada, porque las resistencias arteriales periférica está disminuida y aumentada, respectivamente (Fig. 1)^(3,4).

- *Shock refractario a fluidos-resistencia a dopamina*. *Shock* que persiste después de la administración en la primera hora ≥ 60 ml/kg de fluidos y dopamina 10 μ g/kg/min.

- *Shock resistente a catecolaminas*. *Shock* que persiste después del tratamiento con catecolaminas, adrenalina o noradrenalina.

- *Shock refractario*. Es el que persiste después de la administración de fluidos, drogas inotrópicas, presoras o vasodilatadoras y del tratamiento de la homeostasis metabó-

Palabras Clave: Shock séptico; Agentes inotrópicos; soporte hemodinámico.

Correspondencia: J. Casado Flores. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo 65. 28009 Madrid
Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):48-57

Precoz <i>shock</i> caliente	Clinica Fiebre Taquicardia Obnubilación/Irritabilidad Disminución perfusión capilar Retardo relleno capilar Disminución de diuresis	Tardío <i>shock</i> frío
Saltones	Pulsos	Debiles
Grande	Gradiente arterial (diferencia TA sistólica/diastólica)	Pequeño (pinzamiento arterial)
Calientes	Extremidades	Frías (piel moteada)

FIGURA 1. Clínica del *shock* séptico.

lica (glucosa y calcio) y hormonal (tiroides e hidrocortisona)⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO

Hasta tanto, puede modularse la excesiva respuesta inflamatoria del huésped a la infección, responsable de los cambios fisiopatológicos, de la clínica y de la mortalidad; el tratamiento se realiza sobre cuatro pilares básicos:

1. Terapia antimicrobiana y eliminación del foco séptico.
2. Mantener la presión de perfusión de los tejidos por encima de un nivel crítico, mediante:
 - Expansión del volumen circulante mediante fluidos.
 - Administración de drogas vasoactivas, presoras, inotrópicas o inodilatadoras.
3. Medidas de soporte vital, consistentes en oxígeno, intubación traqueal y ventilación mecánica (cuando el *shock* está establecido o el estado de conciencia está muy disminuido); administración de factores de la coagulación (plasma fresco congelado), cuando su descenso, por consumo, conduce a hemorragias; mantenimiento de los electrolitos (sobre todo del Ca iónico).
4. Existen tratamientos controvertidos y otros experimentales.

Terapia antimicrobiana

Debe ser precedida de la recogida de muestras biológicas para cultivos en medios apropiados; éstos dependerán de la sospecha etiológica. Se recogerán dos hemocultivos, cultivo de orina y, cuando se sospeche infección del SNC, del LCR. Este último procedimiento puede demorarse cuando existan signos de hipertensión intracraneal, hasta la realización de una TAC craneal. Tampoco se realizará punción lumbar (PL) en el *shock* séptico inestable hemodinámicamente, con sospecha de meningitis, ya que la PL puede desestabilizar hemodinámica y respiratoriamente al paciente. Se iniciará la antibioterapia sin la confirmación diagnóstica de meningitis. Otras muestras biológicas, es-

puto, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, líquido pleural, peritoneal o colecciones purulentas, se recogerán para la realización de Gram y cultivo. Cuando se sospeche sepsis fúngica las muestras se cultivarán en medios apropiados.

Como la antibioterapia se inicia inmediatamente después de recoger las muestras para cultivos, sin esperar el resultado de éstos, su elección se realiza inicialmente de manera empírica. Para ello es necesario tener en cuenta la edad, factores individuales (inmunosupresión, antibioterapia previa, enfermedad crónica, examen de los fluidos, sospecha diagnóstica), factores epidemiológicos y patrones de resistencias de los gérmenes locales a la antibioterapia. La antibioterapia empírica se resume en la tabla 1. Cuando exista sospecha de infección por anaerobio, se asociará metronidazol o clindamicina y, cuando se sospeche infección fúngica, se administrará anfotericina. Las dosis de antibióticos y los intervalos de administración deben corregirse cuando la función renal está alterada.

Recientemente ha sido descrito que el fluconazol reduce claramente la mortalidad en adultos con *shock* séptico precoz de origen bacteriano (sepsis de origen abdominal) probablemente por mejoría de la actividad bactericida de los neutrófilos, inhibiendo su adhesión y migración⁽⁵⁾.

Mantenimiento de la perfusión tisular

La perfusión de los tejidos es dependiente directamente de la presión de perfusión tisular (PPT) e inversamente de las resistencias. La presión de perfusión es la diferencia entre la presión arterial media (TAM) y la presión venosa. Cuando esta diferencia es elevada (≥ 60 mmHg) el órgano está bien perfundido. Algunos órganos (cerebro, riñón) tienen un sistema de autorregulación vascular que permite mantener el flujo sanguíneo en situaciones de baja TAM. El resto de los órganos precisan mantener el flujo necesario con adecuado PPT. La reducción de la PPT por debajo de un nivel crítico necesario para mantener adecuadamente perfundido un órgano depende, por tanto, de la TAM y de la presión venosa. Cuando ésta es elevada, por ejemplo, aumento de la presión intraabdominal por ascitis, aumenta la presión venosa central (PVC) y, en consecuencia, es necesario incrementar la TAM para asegurar adecuado PPT en los órganos abdominales. La PPT es, por tanto, la diferencia entre la TAM y la PVC (cuando ésta se desconoce se asume 5 cmH₂O) y representa uno de los objetivos principales del tratamiento del *shock* séptico. Más importante que normalizar la presión arterial sistólica (TAS) o la TAM es normalizar la PPT. La *Task Force* para el soporte hemodinámico de los niños con *shock* séptico ha establecido los niveles normales de PPT que se resumen en la tabla 2⁽⁴⁾.

Expansión del volumen circulante mediante fluidos

Los pacientes con sepsis grave tienen el volumen circulante deplecionado, por una parte, por aumento de las pér-

TABLA 1. Etiología más frecuente de las sepsis y *shock* séptico en pediatría. Antibioterapia empírica recomendada.

Edad	Probable microorganismo	Antibioterapia recomendada
Neonato	Enterobacterias Streptococo grupo B (agalactiae) Enterococo <i>Listeria monocitogenes</i> Si infección nosocomial	Ampicilina + Cefotaxima (si se sospecha meningitis) o Ampicilina + Gentamicina Añadir vancomicina
Lactante menor de 3 meses	Enterobacterias <i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>L. monocitogenes</i>	Ampicilina – Cefotaxima o Ampicilina – Ceftriaxona + Vancomicina (si se sospecha <i>S. pneumoniae</i>)
3 meses – 5 años	<i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Estafilococo	Cefotaxima o ceftriaxona + Vancomicina (si es portador de catéter venoso o sospecha <i>S. pneumoniae</i>)
Mayor de 5 años	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> Estafilococo Estreptococo	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina (si es portador de catéter venoso o si se sospecha <i>S. pneumoniae</i>)
Situación especial		
Imunocomprometido y neutropénico febril	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> Gérmenes Gram-	Ceftazidima + Aminoglucósido + Vancomicina (si es portador de catéter)
Infección invasiva	Estreptococo grupo A	Penicilina + Clindamicina

TABLA 2.

Años	Frec. Card. (Lpm)	PPT (TAM-PVC) cmH ₂ O
≤ 1	120-180	60
≤ 2	120-160	65
≤ 7	100-140	65
≤ 15	90-140	65

didadas insensibles (fiebre, sudoración, vómitos, diarrea) y por la disminución de la ingesta de líquidos. Por otra parte, el líquido circulante es secuestrado en los capilares dilatados, escapándose al intersticio por el incremento de la permeabilidad endotelial. La depleción del volumen, junto con la dilatación vascular generalizada y la disfunción miocárdica, conducen al *shock* séptico, definido por hipotensión arterial, aunque en pediatría el reconocimiento del *shock* séptico puede realizarse antes de que aparezca hipotensión arterial⁽⁴⁾. Además, algunos niños no tienen hipotensión por recibir drogas presoras y/o inotrópicas.

Los niños con *shock* séptico tienen dificultad para la obtención de una vía venosa periférica. Por ello, se canalizará una vía venosa central, femoral, yugular interna o subclavía y, cuando se demore o sea imposible, se utilizará una o dos vías intraóseas, hasta que la expansión del volumen circulante permita su sustitución. En ningún caso se demorará la infusión de fluidos.

La reanimación cardiocirculatoria inicial puede realizarse con cristaloides o coloides, indistintamente. Existe controversia sobre la utilización de uno u otro expansor, no existiendo estudios suficientes que evalúen los efectos de los coloides en niños con esta patología^(6,7). Los cristaloides precisan de mayor volumen (2-4 veces) y son más baratos; los coloides pueden producir reacción alérgica. Como no existe diferencia demostrada de uno sobre otro, muchos autores empíricamente comienzan con cristaloides, 2-3 sobrecargas de volumen, seguido de coloides, de persistir las necesidades de fluidos. Los cristaloides más usados son el suero salino al 0,9% (SSF) y el Ringer lactato. El lactato que contiene el Ringer lactato es metabolizado rápidamente y no interfiere en las medidas del lactato arterial, indicador

de la perfusión tisular. Los coloides más utilizados son: *albúmina* al 5% (una parte de albúmina al 20% diluida en 3 partes de SSF); *hidroxietilalmidón* al 6% coloide sintético, que permanece en el espacio intravascular 24 horas y que puede alargar el tiempo de protrombina y disminuir la actividad del Factor VIII de la coagulación; otros coloides utilizados son las gelatinas y dextranos. El plasma fresco congelado es un excelente expansor que sólo puede emplearse para aportar factores de la coagulación cuando coexiste coagulopatía de consumo. La transfusión de concentrado de hematíes (CH) se indicará cuando exista anemia, aunque se desconoce cuál es la Hb o el Hcto óptimo en el *shock* séptico. Existe sin embargo consenso en mantener en adultos una Hb de 10 g/dL. Un estudio realizado en adultos con *shock* séptico a los que se les mantuvo la saturación de O₂ de la vena cava superior o aurícula derecha (Svc O₂) >70% con transfusión de concentrado de Hb y drogas vasoactivas, consiguió un descenso de la mortalidad del 50% comparado con otro grupo en los que la TAM-PVC fue mantenida sin atención de la Svc O₂⁽⁸⁾. Debe esperarse un descenso de la Hb de 1-3 g después de la administración de coloides o cristaloides.

- *Primera hora de reanimación cardiocirculatoria*. Los objetivos son tres: mantenimiento de la vía aérea, oxigenación y ventilación. Mantenimiento de la circulación, definida como PPT y TA normales para la edad. Mantenimiento de la frecuencia cardíaca dentro de los rangos de normalidad (Tabla 2) ya que el gasto cardíaco en los niños es dependiente básicamente de la frecuencia cardíaca.

Estos objetivos precisan de la infusión de fluidos y drogas vasoactivas. Se administrará suero salino fisiológico, Ringer lactato o seroalbúmina al 5% a la dosis de 20 ml/kg en pocos minutos, dosis que se repite cuando los signos de *shock* no mejoran (estado de conciencia, perfusión capilar, diuresis y TA). Se denomina *shock* refractario a fluidos a la persistencia del *shock* después de la administración de 60 ml/kg en la primera hora. Aunque lo aconsejable será disponer de PVC para conocer el volumen de expansión de volemia, hasta lograr PVC 10-12 mmHg, esta medida no siempre está disponible en los primeros momentos, por lo que las dosis deben repetirse, hasta que se consiga la mejoría clínica. La administración de fluidos debe interrumpirse si aparece ritmo de galope, crecimiento del hígado o estertores crepitantes en las bases pulmonares o PVC superiores a 14 mmHg. Algunos niños responden con 40-60 ml/kg de fluidos en la primera hora y otros necesitan hasta 160-200 ml/kg^(4,9,10).

- *Después de la primera hora*. Cuando la respuesta a las primeras sobrecargas de fluidos es inadecuada, es aconsejable en la siguiente hora la inserción de un catéter flotante en la arteria pulmonar para medir la presión de enclavamiento. Esto, técnicamente difícil de realizar en los niños pequeños, previene el desarrollo de edema pulmonar. En

adultos el empleo de esta monitorización no ha demostrado claramente que disminuya la mortalidad⁽¹¹⁾. La *Task Force*⁽⁴⁾ recomienda la inserción de un catéter en la arteria pulmonar sólo en seleccionados casos. En niños puede emplearse un sistema de monitorización del gasto cardíaco por termodilución a través de una arteria periférica más fácil y menos invasivo que la anterior (método PICCO). La correlación entre ambos métodos de monitorización del gasto cardíaco es muy elevado⁽¹²⁾. La monitorización de la perfusión del área esplácnica, el primer órgano que sufre la hipoperfusión en situaciones de bajo gasto cardíaco, a través de la tonometría gástrica, ha demostrado ser útil⁽¹³⁾.

Los objetivos después de la primera hora de soporte hemodinámico mediante fluidos y drogas vasoactivas son cuatro: a) mantener una buena perfusión tisular (PPT o TA) adecuada para la edad; b) perfusión clínica adecuada (relleno capilar < 2 seg, pulsos llenos sin diferencia entre pulso central y periférico, extremidades calientes, diuresis > 1 ml/kg/hora, sensorio despejado); c) cifras de Svc O₂ superior a 70% (cifras inferiores indican excesiva extracción tisular de O₂ por insuficiencia circulatoria); d) gasto cardíaco adecuado – Índice cardíaco superior a 3,3 L/min/m² e inferior a 6,0 L/min/m².

Las complicaciones más temidas de la reanimación con fluidos son el edema pulmonar y el cerebral, aunque la administración en niños de grandes volúmenes de fluidos no ha sido seguido de distrés respiratorio agudo (SDRA) ni de edema cerebral⁽⁹⁾. Ambos edemas están producidos por el aumento de la permeabilidad capilar, incremento de la presión hidrostática y disminución de la presión oncótica del plasma. Estas complicaciones pueden minimizarse titulando el volumen de fluidos mediante la monitorización clínica y hemodinámica de los niños con *shock* séptico.

Drogas vasoactivas

Las drogas vasoactivas con efecto vasopresor y/o inotrópico deben iniciarse cuando los fluidos no consiguen mantener, normalizar la TA y la perfusión capilar. Las drogas inotropas son necesarias para mejorar la disfunción miocárdica y mejorar el gasto cardíaco, al aumentar la contractilidad miocárdica y/o la frecuencia cardíaca. Como la respuesta individual es variable, unos niños necesitan sólo drogas presoras; otros soportes inotrópicos, y, otros, ambos; algunos pacientes precisan para mejorar el gasto cardíaco sólo una droga y otros una combinación de ellas. Su administración se realiza en perfusión continua en vena, preferiblemente utilizando una vía venosa central sólo para su infusión. Las drogas que más se utilizan son la dopamina, adrenalina, noradrenalina y los inhibidores de la fosfodiesterasa (Tabla 3).

La dopamina tiene efectos diferentes dependiendo de la dosis aplicada. A dosis bajas (inferior a 5 µg/kg/min predominan los efectos beneficiosos, vasodilatadores de la per-

TABLA 3. Dosis y efectos de los principales agentes inotrópicos.

Droga	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Efecto
Dopamina	2-5 5-15 > 15	Vasodilatador renal y esplácnico Beta-1 agonista, efecto inotrópico Beta-1, alfa agonista (alfa > beta) Vasoconstricción periférica. Arritmias Aumento de la resistencia vascular pulmonar
Dobutamina	1-40	Beta 1 agonista, inotrópico Beta 2 agonista. Vasodilatador Taquicardia, extrasístole
Adrenalina	< 0,2 > 0,3-3	Alfa, beta 1'2 agonista (beta > alfa) Alfa agonista Inotrópico. Vasoconstricción renal Taquicardia. Arritmias
Noradrenalina	> 0,05-2	Alfa, beta 1 agonistas (alfa > beta) Inotrópico. Potente vasoconstrictor

fusión renal, esplácnica y lecho coronario. A dosis de 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, los efectos predominantes producen aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca. Con dosis superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ predominan los efectos α -adrenérgicos, lo que provoca vasoconstricción arterial y elevación de la TA. Cuando el *shock* persiste después de la administración de fluidos (60 ml/kg) y dopamina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en la primera hora, se denomina *shock* refractario a fluidos, resistente a dopamina.

Se comienza con dopamina a dosis bajas (5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) que se aumenta hasta 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Cuando la respuesta no es adecuada (normalización TA, mejoría de la perfusión, acortamiento del relleno capilar, mejoría del nivel de conciencia), se asocia adrenalina (0,05-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) como segunda droga^(3,4,14), pudiendo aumentarse hasta 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La adrenalina aumenta la tensión arterial media, el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica, y disminuye el flujo sanguíneo esplácnico. La administración de adrenalina ha sido asociada al aumento del lactato sanguíneo. Estos dos últimos efectos, descenso del flujo sanguíneo gástrico y esplácnico, y elevación del lactato, justifica que algunos autores utilicen esta droga sólo cuando otras (dopamina, noradrenalina) han fracasado. La adrenalina puede revertir el *shock* resistente a dopamina (o a dobutamina)⁽¹⁴⁾. La adrenalina se utiliza más en niños que en adultos porque el *shock* séptico en niños se caracteriza por bajo gasto cardíaco, contrariamente a adultos, que suelen tener alto gasto cardíaco. En el *shock* frío, algunos utilizan como primera droga pequeñas dosis de adrenalina, en vez de dopamina. En adultos la dobutamina se emplea también como droga inotrópica de primera línea^(8,14).

Algunos niños necesitan mayor acción presora, bien porque la TA no puede normalizarse o porque sufre episodios de hipotensión arterial. La noradrenalina aumenta la tensión arterial por la vasoconstricción, teniendo pocos efectos sobre el gasto y la frecuencia cardíaca. La noradrenalina puede iniciarse cuando la administración de fluidos y la dopamina no consiguen normalizar la TA, especialmente en los pacientes vasodilatados con TA diastólica muy descendida. Se inicia a dosis de 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, aumentando en los pacientes sépticos, incluso hasta 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La noradrenalina se utiliza muy frecuentemente en adultos, también en niños con *shock* caliente. En niños, sólo el 22% de los *shock* séptico cursan con disminución de las resistencias vasculares periféricas⁽¹⁴⁾, mientras que en adultos con *shock* séptico la parálisis vasomotora es la responsable de la mayor causa de mortalidad⁽¹⁵⁾ y por ello precisan más drogas presoras como la noradrenalina.

Los pacientes con *shock* séptico pueden precisar otras drogas inotrópicas ya que la disfunción miocárdica contribuye poderosamente a la refractariedad del cuadro. La disfunción miocárdica está producida por la endotoxina, una gran variedad de mediadores inflamatorios y por la hipoperfusión de las arterias coronarias. La dobutamina (5-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) incrementa significativamente el gasto cardíaco, aunque puede producir en algunos pacientes hipotensión arterial por vasodilatación y taquicardia. La asociación de dosis altas de dopamina (efecto presor) y dobutamina (efecto inotrópico) ha sido utilizada con éxito.

Cuando el aumento de la postcarga cardíaca contribuye a la disfunción miocárdica, puede administrarse un inhibidor de la fosfodiesterasa⁽¹⁶⁻¹⁸⁾: milrinona (50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}$,

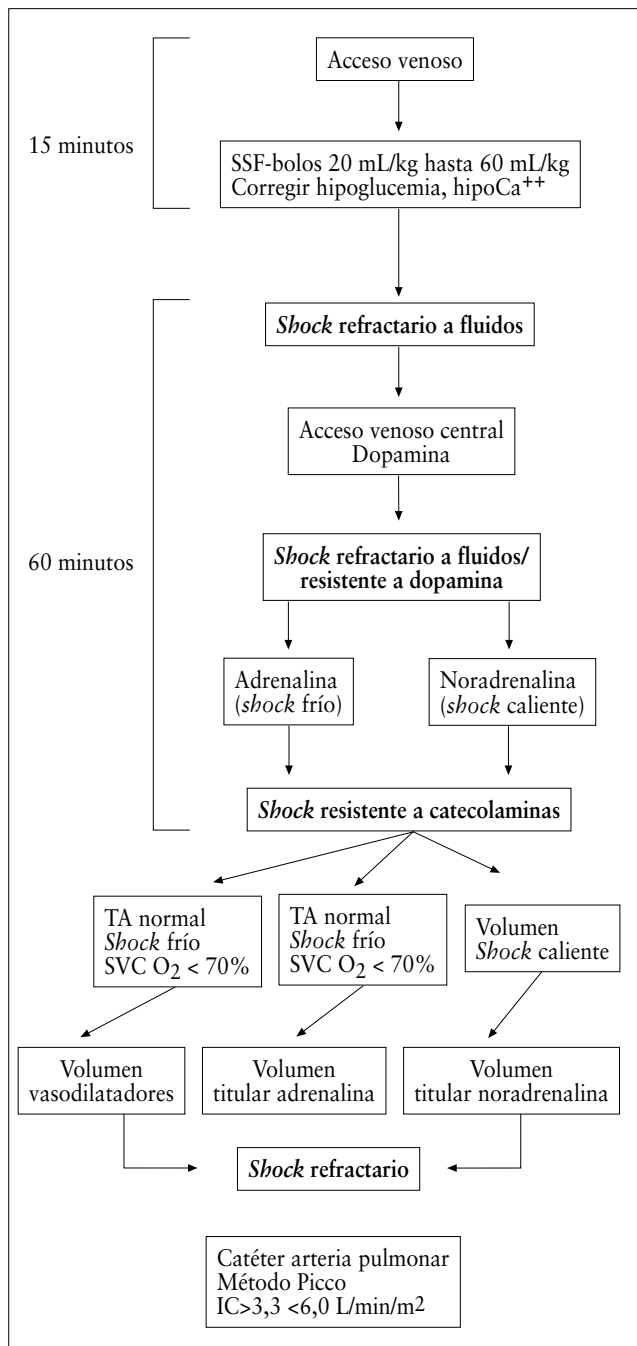


FIGURA 2. Algoritmo del soporte hemodinámico del *shock* séptico (SSF: suero fisiológico; TA: tensión arterial; SVC: saturación venosa central [arteria pulmonar o vena cava superior]; IC: índice cardíaco; método Picco: método de monitorización del IC por termodilución a través de la arteria femoral. *Shock* refractario a fluidos: cuando no cede a la administración de ≥ 60 ml/kg en la primera hora. *Shock* resistente a dopaminas: *shock* que persiste tras la administración de ≥ 10 mg/kg de dopamina. *Shock* resistente a catecolaminas: *shock* que no cede a dopamina, adrenalina, noradrenalina. *Shock* refractario: *shock* que persiste después de la administración de fluidos, drogas presoras, vasodilatadores, inotrópicos, corticoides y corrección de hipocalcemia). Carcillo JA, Fields AL, Task Force Committee Members. Crit Care Med 2002; 30: 1365-78.

dosis de carga, en 10-60 min, seguida de una perfusión de 0,5-1 $\mu\text{g/kg/min}$), cuyos efectos inotrópicos y vasodilatadores pueden evitar el *shock* refractario. La milrinona se emplea una vez que los fluidos y las drogas presoras e inotrópicas han sido utilizadas.

Una vez logrado el efecto deseado y si el paciente está estable, se debe intentar el descenso de dopamina (hasta 3-5 $\mu\text{g/kg/min}$), por su efecto beneficioso sobre la perfusión renal y esplácnica. La retirada del resto de las drogas vasoactivas debe comenzarse muy lentamente, en las siguientes horas o días.

Glucosa, calcio y tiroides

Es importante mantener la homeostasis metabólica y hormonal ya que las alteraciones de la glucosa y el calcio son frecuentes en el curso del *shock* séptico. La hipoglucemia puede ser rápidamente detectada y corregida y la hipocalcemia es una causa reversible de disfunción miocárdica⁽¹⁹⁾. La administración de calcio iv es necesario hasta la normalización del Ca iónico.

El hipotiroidismo puede acompañar a los niños con trisomía 21 o con enfermedad del SNC. En estos debe determinarse los niveles de T₃ y T₄, administrando hormona tiroidea vía iv.

En la figura 2 se esquematiza las normas para el soporte hemodinámico de los niños con *shock* séptico⁽⁴⁾.

Medidas de soporte de otros órganos

Muchos paciente con sepsis/*shock* séptico evolucionan hacia disfunción multiorgánica (SDMO), definida como el fracaso o disfunción de alguno de los órganos o sistemas de la economía. La disfunción de los órganos no aparece simultáneamente ya que, mientras uno inicia la disfunción, otro puede estar en fracaso. Los primeros que se afectan son el respiratorio, cardiocirculatorio y el renal. También sufren disfunción/fracaso el SNC, hígado y hematológico⁽²⁰⁾. La detección precoz y soporte, cuando sea posible, de los órganos fracasados, forma parte del tratamiento de los pacientes con *shock* séptico.

- *Soporte respiratorio.* La disfunción respiratoria se asocia con mucha frecuencia al *shock* séptico. Aparece polipnea, aumento del trabajo respiratorio e hipoxemia y muchos desarrollan fracaso respiratorio agudo (SDRA), que precisan intubación y ventilación mecánica. La intubación traqueal selectiva está indicada en todos los niños con *shock* refractario. La oxigenoterapia con gafas nasales o mascarilla (con FiO₂ suficiente para asegurar Sat O₂ superiores a 92-95%) es obligada en las fases iniciales del *shock*. La ventilación mecánica más adecuada es la menos agresiva, controlada por volumen con PEEP mínimo, picos de presión bajos y volumen tidal normal-bajos (6-8 ml/kg) para prevenir barotrauma y volutrauma. Una pequeña hipercarbia puede ser tolerable. Si las necesidades de FiO₂ aumentaran

por encima de 0,6 se aumentará el PEEP a 5-10 cm H₂O y se buscará el PEEP óptimo. La oxigenación de los niños con SDRa mejora en decúbito prono⁽²¹⁾. Todos los pacientes deben estar sedados y, en ocasiones, relajados.

- *Soporte renal*. La disfunción renal acompaña con frecuencia al *shock* séptico. Debuta inicialmente con disminución de la diuresis y oliguria, que pueden remitir con la expansión del volumen circulante. Cuando la hipotensión arterial es más intensa o prolongada, la perfusión renal desciende, produciéndose isquemia renal que conduce a necrosis tubular o cortical. En estos casos aparece oliguria intensa seguida de anuria y aumento de la urea y creatinina sérica. Esta complicación precisa de un balance de líquidos muy riguroso, depuración extrarrenal y vigilancia de las drogas nefrotóxicas así como dosificaciones corregidas de los fármacos de eliminación renal. La depuración extrarrenal más adecuada en estos casos es la hemofiltración veno-venosa o venoarterial, por la menor repercusión hemodinámica que la diálisis peritoneal. Cuando aquella no sea posible, se utilizará diálisis peritoneal.

La mejor prevención del daño renal es el mantenimiento de un buen gasto cardíaco, mediante el empleo de fluidos y drogas vasoactivas. Después de producirse el daño renal es necesaria una política adecuada de líquidos que evite tanto la sobrecarga como la depleción, así como la prevención de toxicidad renal o sistémica mediante la corrección de fármacos nefrotóxicos o de eliminación renal. La depuración extrarrenal es muchas veces imprescindible para el manejo adecuado de estos pacientes.

- *Soporte hematológico*. Muchos pacientes necesitan terapia transfusional, concentrado de hematíes o plasma fresco congelado. Se desconoce la Hb y el Hcto óptimo de los pacientes con *shock* séptico, pero se acepta como adecuada una Hb de 10 g en niños y 8-10 en adultos. La disminución de la Hb está producida fundamentalmente por descenso de la eritropoyesis y por hemodilución. La anemia relativa es bien tolerada en la mayoría de los pacientes, al permitir compensar los cambios reológicos que aparecen en el *shock* séptico, aumentando el flujo sanguíneo capilar por el descenso de la viscosidad sanguínea. Además, la transfusión de concentrado de hematíes ha sido asociado al descenso del pH intramural gástrico (pHi). La transfusión de sangre debe realizarse cuando el paciente no tolera la anemia (taquicardia, acidosis metabólica, disfunción miocárdica) o cuando es intensa. EL cálculo del volumen a transfundir se realizará para conseguir una Hb final en torno a 10 g/100 ml.

El plasma congelado es, además de un excelente expansor del espacio vascular, la forma de administrar factores de la coagulación, consumidos por la coagulopatía de consumo (CID) que acompaña al *shock* séptico. Está indicado su empleo en la CID clínica (sangrado por puntos de venopunción, hemorragias cutáneas) o analítica. El plasma fres-

co congelado debe administrarse lentamente, no en bolo, porque puede producir hipotensión arterial causada por *kinina*/vasoactivas⁽⁴⁾.

- *Soporte nutricional*. El aporte de nutrientes es fundamental para la prevención del fracaso multiorgánico. Los pacientes con *shock* séptico necesitan altos aportes calóricos (50-100% más que las necesidades basales) y proteicos (50-100% más) que deben ser administrados por vía enteral o parenteral. La vía enteral continua es más apropiada porque previene la hemorragia gástrica, la atrofia de las vellosidades intestinales y la translocación bacteriana, esta última implicada en el desarrollo del fracaso multiorgánico.

La nutrición debe iniciarse lo antes posible, cuando la hemodinámica se estabiliza, habitualmente 24-48 horas después de iniciado el cuadro. Aunque la vía enteral es la más adecuada, muchas veces los pacientes no la toleran durante los primeros días, por lo que hay que utilizar la nutrición parenteral exclusiva o mixta.

Tratamientos controvertidos

Corticoides

En el pasado los corticoides fueron uno de los pilares del tratamiento del *shock* séptico, después fueron proscritos y en la actualidad podrían ser resucitados⁽²³⁾. Los estudios de Schumer⁽²⁴⁾, que demostraron una disminución significativa de la mortalidad de los pacientes con *shock* séptico tratados con dosis suprafisiológicas de corticoides, aconsejaron que éstos fueran empleados de rutina en la década de los 70 y 80. Sin embargo, en 1987, dos amplios estudios controlados, aleatorizados, multicéntricos, demostraron la inutilidad de los corticoides en la sepsis y *shock* séptico^(25,26). Un metaanálisis posterior confirmó su ineficacia sugiriendo incluso su efecto dañino⁽²⁷⁾. Desde entonces, los glucocorticoides quedaron proscritos del arsenal terapéutico del *shock* séptico aunque publicaciones con pequeñas series sugieren la mejora hemodinámica tras la administración de hidrocortisona^(28,29). Los corticoides quedaron durante la última década como droga controvertida, utilizada por algún intensivista sólo ocasionalmente y en las situaciones de *shock* séptico refractario.

Recientemente, un estudio controlado doble ciego ha demostrado que la administración de dosis moderadas de hidrocortisona a los pacientes en *shock* séptico tardío, dependientes de drogas presoras, tiene un efecto beneficioso, mejorando tanto la hemodinámica como la mortalidad (22% versus 63%, pacientes tratados y grupo placebo, respectivamente)⁽³⁰⁾. Estos efectos beneficiosos no parecen relacionados con la insuficiencia suprarrenal, sino con la resistencia de los receptores tisulares a los corticoides, inducidos por la excesiva actividad de las citoquinas⁽³¹⁾ ya que, desde hace muchos años, se conoce que los pacientes que fallecen por *shock* séptico tienen el cortisol y ACTH plasmático muy

elevados^(32,33). Efectivamente, aunque los niveles de ACTH y cortisol están elevados en el plasma de los pacientes con *shock* séptico, éstos no pueden utilizarlos por las resistencias del órgano diana al cortisol endógeno. La utilización de glucocorticoides exógenos en dosis moderadas y de manera prolongada mejora la hemodinámica y reduce significativamente las concentraciones de citoquinas proinflamatorias circulantes y de cortisol, eleva las concentraciones de citoquinas antiinflamatorias y mejora la mortalidad^(30,34).

Proteína C activada

La proteína C es una glucoproteína vitamina K dependiente que, una vez activada, actúa como un anticoagulante natural que limita la coagulación, aumenta la fibrinólisis y tiene efectos antiinflamatorios. Ha sido demostrado que los pacientes con sepsis meningocócica que fallecen tienen niveles de proteína C en plasma inferior a los que sobreviven. Aunque existe poca experiencia, la administración de concentrado purificado de proteína C durante la fase precoz de púrpura fulminante asociado con sepsis meningocócica ha sido útil, tanto en niños^(35,36), como en modelo animal⁽³⁷⁾, y recientemente en adultos⁽³⁸⁾; en éstos la administración de 100 UI/kg de concentrado purificado de proteína C cada 6-8 horas, mejora la intensidad de la coagulopatía, la isquemia periférica y las manifestaciones de fracaso multiorgánico y SDRA, sin efecto secundario alguno. En otro estudio, la infusión de proteína C para mantener los niveles plasmáticos entre 8,8 y 1,2 UI/ml combinado con hemofiltración se asoció con la supervivencia de los 12 pacientes⁽³⁹⁾. La administración de una forma recombinante de la proteína C activada humana (drotrecogina alfa) ha mostrado ser eficaz en adultos con sepsis grave tras la infusión de 24 µg/kg/h durante 96 horas, reduciendo el riesgo de muerte a los 28 días en un 19,4%⁽⁴⁰⁾. En niños con sepsis no existe experiencia en la actualidad hay un estudio controlado que dilucidará si reduce, como en adultos, la mortalidad.

Activador del plasminógeno tisular

La terapéutica trombolítica con activador del plasminógeno tisular recombinado ha mostrado mejorar la perfusión tisular y la hemodinámica de pacientes con púrpura fulminante y *shock* meningocócico. Desafortunadamente el número de pacientes tratados es pequeño^(41,42) y el riesgo de hemorragia hace todavía desaconsejable esta terapéutica.

La normalización de los niveles circulantes de AT-III y proteína C pueden realizarse con grandes volúmenes de plasma fresco congelado o con pequeños volúmenes de concentrados de AT-III y proteína C⁽³⁶⁾.

Terapias extracorpóreas

La *exanguinotransfusión* ha sido empleada con éxito en series pequeñas de neonatos y lactantes pequeños con sep-

sis y *shock* séptico⁽⁴³⁾. La *plasmaféresis* también ha sido utilizada para corregir el déficit de factores de la coagulación y el desequilibrio entre factores profibrinolíticos y anti-trombóticos en pacientes sin sobrecarga de fluidos, habiéndose obtenido, en grupos pequeños, tasas de supervivencia del 90%⁽⁴⁴⁾.

La *oxigenación con membrana extracorpórea* (ECMO) ha sido empleada en neonatos^(45,46) y niños⁽⁴⁷⁾ con *shock* séptico refractario al tratamiento, presumiblemente de evolución fatal, con tasas de supervivencia del 50%.

La *hemofiltración* veno-venosa continua es un técnica relativamente sencilla que permite depurar citoquinas circulantes proinflamatorias⁽⁴⁸⁾, especialmente IL-1 y TNF- α , lo que mejora la estabilidad hemodinámica, pudiendo prevenir el fracaso multiorgánico. El aumento de IL-1 y TNF- α en el plasma de los pacientes con *shock* séptico⁽⁴⁹⁾ se correlaciona con un peor pronóstico, por lo que ha sido empleado como tratamiento de estas patologías.

Terapias con inmunomoduladores

En los últimos años se están investigando diferentes tratamientos destinados a modular la respuesta inflamatoria exagerada del huésped a la infección. Se han utilizado anticuerpos antiendotoxina (HA-1A) con resultados negativos, incluso con aumento de la mortalidad^(50,51); también han sido empleados anticuerpos monoclonales anti-TNF en amplios estudios aleatorizados doble ciego sin encontrarse mejoría en la supervivencia ni en la rapidez de la recuperación^(52,53). La administración de una proteína fabricada mediante la fusión de receptores de TNF con la porción Fc de IgG₁ tampoco ha demostrado utilidad, aumentando la mortalidad al hacerlo la dosis⁽⁵⁴⁾.

La administración de ibuprofeno con el objetivo de disminuir la activación del ácido araquidónico, incrementado en el *shock* séptico, tampoco mejoró la supervivencia, aunque disminuyó la fiebre, la taquicardia y el consumo de oxígeno⁽⁵⁵⁾. Resumidamente, las terapias para frenar la respuesta inflamatoria no han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con *shock* séptico, por lo que su uso no está justificado.

En conclusión, el *shock* séptico de cualquier etiología continúa teniendo una alta morbimortalidad en cualquier edad de la vida, mayor en adultos que en niños. El tratamiento se basa en medidas de soporte y reanimación cardiocirculatoria con fluidos cristaloides o coloides, drogas vasoactivas y presoras, antibióticos y drenaje del foco séptico, si lo hubiera. La agresividad terapéutica del *shock* séptico depende de la situación clínica y de la severidad del cuadro. Las técnicas extracorpóreas de depuración de mediadores inflamatorios parecen mejorar la mortalidad, aunque todavía no se dispone de experiencia suficiente para recomendar su empleo. Los corticoides utilizados en el pasado, proscritos después, pa-

rece que pueden desempeñar un papel terapéutico en el *shock* séptico, aunque también son necesarios más estudios para recomendar su uso rutinario. Todos los intentos por modular la respuesta inflamatoria del huésped a la infección han fracasado o están en vías de investigación, por lo que su empleo no está en la actualidad justificado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angus DC, Linde Zwirble WT, Liddicker J, Clermont G, Carcillo JA, Pinsky MRI. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated cost care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
2. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatric Care Med* 2003; 4: 333-7.
3. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* 2003; 19: 413-40.
4. Carcillo JA, Fields AI and Task Force Committee Members of ACCCM. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.
5. Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF. Fluconazol improves survival in septic shock: A randomized double blind prospective study. *Crit Care Med* 2003; 31: 1938-46.
6. Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers BMJ* 1998; 317: 235-40.
7. Boldt J, Heesen M, Welters I. Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 1995; 75: 740-6.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and shock. *N Engl J Med* 2001; 346: 1368-77.
9. Carcillo JA, Davis AI, Zarilsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266: 1242-5.
10. Wilson MA, Chou MC, Spain DA, Downard PJ, Quian Q, Cheadle WG, et al. Fluid resuscitation attenuates early cytokine mRNA expression after peritonitis. *J Trauma* 1996; 41: 622-7.
11. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus statement. *Crit Care Med* 1997; 25: 910-25.
12. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med* 1997; 23: 987-91.
13. Casado Flores J, Mora E, Pérez-Corral F. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998; 26: 1123-7.
14. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei JF, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102: e19.
15. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and non-survivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-9.
16. Barton P, García J, Kovatli A, Kikchen L, Zorka A, Lindsay CA, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109: 1302-12.
17. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, Kitchen L, Zorka A, Garcia J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132: 329-34.
18. Irazustu JE, Pretzlaff RK, Rowin ME. Amrinone in pediatric refractory shock: An open label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2: 24-8.
19. Cárdenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, Nussbaum SR, Todres ID. Hypocalcemia in critically children. *J Pediatr* 1989; 114: 946-51.
20. Casado Flores J, Mora E. Fracaso de varios órganos. Disfunción multiorgánica. En *Urgencias y Tratamiento del niño grave*. Casado Flores J, Serrano A (Eds.). Madrid: Ergon 2000. p. 832-9.
21. Ruiz López MJ, González Bravo MN. Síndrome de distrés respiratorio tipo adulto en el niño. En: *Niño críticamente enfermo*. Casado Flores J, Serrano A (Eds.). Díaz de Santos 1996. p. 53-66.
22. Casado Flores J, Martínez Azagra A, Ruiz López MJ, Ruiz M, Serrano A. Pediatrics ARDS: effect of supine-prone postural changes on oxygenation. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1792-6.
23. Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock : Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1988; 26: 627-30.
24. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184: 333-41.
25. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and sepsis shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
26. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group : Effect of high-dose glucocorticoid therapy in mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
27. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid for sepsis : A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-9.
28. Briegel J, Forst H, Hellinger H, Haller M. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991; 338: 507-8.
29. Schneider AJ, Voerman HJ. Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med* 1991; 17: 436-7.
30. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-50.
31. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, Sher ER, Leung DY. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993; 151: 3460-6.
32. Melby JC, Spink WW. Comparative studies on adrenal cortical functions and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with shock due to infection. *J Clin Invest* 1958; 37: 1791-8.

33. Melby JC, Egdahl RH, Spink WW. Secretion and metabolism of cortisol after injection of endotoxin. *J Lab Clin Med* 1960; 56: 50-62.
34. Meduri U, Kanangat S. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: Time for a critical reappraisal. *Crit Care Med* 1998; 26: 630-3.
35. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG, Golden E. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated coagulation: Treatment with protein C concentrate, *Pediatrics* 1993; 91: 418-22.
36. Rivard GE, David M, Farrel C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatrics* 1995; 126: 646-52.
37. Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Blick KE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *E. coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79: 918-25.
38. Rintala E, Seppälä OP, Kotilainen P, Pettilä V, Rasi V. Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease. *Crit Care Med* 1998; 26: 965-8.
39. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 350: 1590-3.
40. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SO, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-700.
41. Zenz W, Muntean W, Gallist S, Zobel G, Grubbauer HM. Recombinant tissue plasminogen activator treatment in two infants with fulminant meningococemia. *Pediatrics* 1995; 96: 144-8.
42. Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS, Boxer RA. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 1997; 25: 1079-82.
43. Hagsisawa M, Ogino G, Goto R. Endotoxin clearance by exchange blood transfusion in septic shock neonates. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 87-91.
44. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, Gorlin J, Galacki D, Humphreys D, et al. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apheresis* 1995; 10: 171-7.
45. Hocker JR, Simpson PM, Rabalais GP, Stewart DL, Cook LN. Extracorporeal membrane oxygenation early-onset group B streptococcal sepsis. *Pediatrics* 1992; 89: 1-4.
46. McCune, Short BL, Miller MK, Lotze A, Anderson KD. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in neonates with septic shock. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 479-82.
47. Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994 ; 93: 726-9.
48. Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis remove cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 522-6.
49. Marks JD, Marks CB, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, Metz CA, Murray JF. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 :94-97.
50. McCloskey RV, Straube RC, Sander C, Smith SM, Smith CR and Chess Trial Study Group. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A : A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 1-5.
51. Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody antiendotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 25: 994-1006.
52. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273: 934-41.
53. Abraham E, Anzueto A, Gutiérrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial monoclonal antibody to human necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998; 351: 929-33.
54. Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697-702.
55. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA. The effects of Ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-8.

Tratamiento antibiótico de las infecciones del tracto respiratorio superior

P. Rojo Conejo, J. Ruiz Contreras

Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio superior o vías respiratorias superiores engloban, no sólo el catarro de vías altas sino también: la faringoamigdalitis, la otitis media, la sinusitis y la laringitis. Son las enfermedades más prevalentes de la infancia. Por término medio, los niños contraen entre tres y ocho infecciones respiratorias superiores (IRS) al año, pudiendo duplicarse esta cifra en el caso de los lactantes que acuden a guardería.

Las IRS están causadas fundamentalmente por virus, entre los que se encuentran los rinovirus, el parainfluenza, el virus respiratorio sincitial, los coronavirus, adenovirus, enterovirus y virus de la gripe. El tratamiento en el niño, en estos casos, debería ser sintomático, sin embargo en un alto porcentaje se utilizan antibióticos. En Estados Unidos el 46% de los niños con infecciones respiratorias superiores reciben antibióticos⁽¹⁾. En España la situación no es muy diferente, un estudio realizado en los servicios de urgencias pediátricas de 11 hospitales ha demostrado que el 37% de las prescripciones de antibióticos en infecciones respiratorias son inapropiadas⁽²⁾. La sobreutilización de los antibióticos es uno de los factores que más contribuyen a la aparición y desarrollo de las resistencias bacterianas. Los antibióticos deben reservarse para los procesos de demostrado o muy probable origen bacteriano; múltiples estudios

han demostrado que una reducción en la utilización de un antibiótico se acompaña posteriormente de una disminución de la tasas de resistencias para dicho antibiótico^(3,4). Las infecciones del tracto respiratorio superior que con más frecuencia van a precisar tratamiento antibiótico son: la faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A, la otitis media aguda y la sinusitis aguda.

FARINGOAMIGDALITIS AGUDA POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A

El estreptococo β hemolítico del grupo A (EGA) es el causante de aproximadamente el 15-50% de todas las faringitis agudas en la infancia⁽⁵⁾. Su importancia radica en el riesgo de que desarrolle complicaciones supuradas (p. ej., absceso periamigdalino o retrofaringeo) y no supuradas (fiebre reumática, glomerulonefritis y trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes). Otras bacterias que con relativa frecuencia causan faringitis son los estreptococos del grupo C y G, no asociados a fiebre reumática, y el *Arcanobacterium haemolyticum*, que suele aparecer en adolescentes y puede asociar un exantema escarlatiniforme.

La faringoamigdalitis aguda por EGA ocurre con mayor frecuencia en invierno o primavera. Afecta preferentemente a los niños en edad escolar, entre los 5 y 15 años, y su presencia en los menores de 3 años es excepcional. De forma característica, comienza de forma brusca y se manifiesta por los signos y síntomas que se exponen en la tabla 1. Se ha intentado basar el diagnóstico en escalas clínicas pero los resultados no han sido satisfactorios puesto que cuando se consigue una combinación de síntomas y signos muy específica su sensibilidad es baja por lo que quedarían sin tratamiento muchos pacientes con faringitis por EGA. Por el contrario, las combinaciones con sensibilidad muy alta tienen especificidad muy baja y conducen a un sobretratamiento innecesario de muchos pacientes con faringitis viral. Algunos signos han sido identificados como de especificidad alta: la adenitis cervical dolorosa,

Palabras Clave: Antibióticos; Infecciones; Tracto respiratorio superior.

Correspondencia: Dr. Pablo Rojo Conejo.
Dpto. de Pediatría. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid
Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):58-62

TABLA 1. Características de la faringitis por estreptococo del grupo A.

Presentación en invierno o primavera
Niños de 5-15 años de edad
Comienzo brusco
Fiebre elevada
Cefalea
Odinofagia intensa
Nauseas, vómitos y dolor abdominal
Inflamación de faringe y amígdalas
Exudado amigdalares blanquecino
Adenitis cervical dolorosa
Petequias en el paladar
Exantema escarlatiniforme

el exantema petequeal en paladar, el exudado faríngeo o el exantema escarlatiniforme. El exudado faríngeo que en muchas ocasiones se utiliza casi como sinónimo de faringitis por EGA por su alta especificidad en niños mayores tiene mucho menor valor en los niños menores de 5 años en los que la causa más frecuente de faringitis exudativa son las infecciones por virus, especialmente por el adenovirus. La afectación de varias mucosas (conjuntivitis, rinitis, estomatitis, tos, ronquera o diarrea) orientan más a una etiología vírica.

El patrón diagnóstico es el cultivo del frotis faríngeo, habitualmente en agar sangre. Un cultivo positivo no diferencia, sin embargo, entre una persona con faringitis por EGA verdadera y un portador del EGA que además padece una faringitis viral. El inconveniente del cultivo faríngeo es que tarda al menos 24-36 horas, por ésta razón se han comercializado varios tests de detección rápida que permiten realizar el diagnóstico en 30-60 minutos. Dichos tests se basan en la identificación del carbohidrato específico del EGA. La especificidad de los tests oscila entre el 95-98% y la sensibilidad está en torno al 80%. Esto significa que un test rá-

pido negativo no excluye la infección, por lo que en estos casos es preciso confirmar la negatividad mediante cultivo.

La faringoamigdalitis por EGA es una enfermedad autolimitada que se resuelve espontáneamente en 3 o 4 días, sin tratamiento antibiótico. La prevención de las complicaciones, especialmente la tan temida fiebre reumática, es el motivo que indica el tratamiento antibiótico. Además se consigue un acortamiento del periodo sintomático y se previene la transmisión del EGA a otros. El antibiótico de elección continúa siendo la penicilina (Tabla 2). No existen hasta la fecha resistencias del EGA a la penicilina, es el único antibiótico que ha demostrado la prevención de la fiebre reumática y además presenta un espectro antimicrobiano “estrecho” y tiene un precio bajo. Está demostrado que el tratamiento con penicilina se puede postponer hasta nueve días tras el inicio de los síntomas y todavía prevenir la fiebre reumática. Para la Academia Americana de Pediatría el tratamiento con penicilina oral durante 10 días continúa siendo el tratamiento de elección⁽⁶⁾. En el caso de no tolerancia oral se puede administrar penicilina intramuscular en dosis única y en caso de alergia a betalactámicos la mejor alternativa es la eritromicina. Algunos pacientes en ocasiones presentan episodios repetidos de faringoamigdalitis por EGA en unos pocos meses o años. La clindamicina ha demostrado una tasa elevada de erradicación del EGA en estas circunstancias.

OTITIS MEDIA AGUDA

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades más frecuentes durante la infancia, y la causa más frecuente de prescripción de antibióticos en el ámbito ambulatorio⁽⁷⁾. El diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado van a resultar fundamentales para la resolución del cuadro, pero también va a ser muy importante para controlar las resistencias bacterianas. Uno de los factores que más han influido en el incremento de las resistencias ha sido el tratamiento antibiótico indiscriminado de las infecciones respiratorias de vías altas⁽⁸⁾.

TABLA 2. Recomendaciones del tratamiento antibiótico de la faringitis por estreptococo del grupo A.

Indicación	Antibiótico	Dosis	Duración
Tratamiento inicial	Penicilina oral	< 12 años: 250 mg/ 12 h > 12 años: 500 mg/ 12 h	10 días 10 días
Incumplimiento del tratamiento oral	Penicilina benzatina IM	< 25 kg: 600.000 U > 25 kg: 1.200.000 U	1 dosis 1 dosis
Alergia a penicilina	Eritromicina	40 mg/kg/d	10 días
Episodios recurrentes	Clindamicina	20-30 mg/kg/d q8h	10 días

El diagnóstico de la OMA no es sencillo, se sabe que es una enfermedad que está sobrediagnosticada hasta en un 60%. El enrojecimiento timpánico aislado tiene una muy baja especificidad pues también aparece en los catarros de vías altas y como consecuencia del llanto. Se define como OMA la presencia de exudado en la cavidad media del oído asociado a síntomas o signos de enfermedad aguda local o sistémica tales como: otalgia, otorrea, abombamiento timpánico o fiebre. El síntoma más frecuente es la otalgia, que puede ser intenso y acompañado de llanto y gritos, o más sutil, con irritabilidad y alteraciones del sueño⁽⁹⁾. La fiebre, que sólo aparece en aproximadamente un 25% de los casos, es más frecuente en lactantes. El signo otoscópico más importante para el diagnóstico y el que mejor se correlaciona con un cultivo positivo para bacterias en el oído medio es el abombamiento timpánico⁽¹⁰⁾, que se define por la falta de la proyección del martillo sobre el tímpano. Otros signos otoscópicos frecuentes aunque menos específicos son: el enrojecimiento timpánico, la falta de reflejo luminoso o la opacidad del tímpano. La presencia exclusiva de exudado en el oído medio no es diagnóstico de OMA sino de otitis media con derrame, una entidad distinta para la cual no se recomienda en la actualidad tratamiento antibiótico de inicio.

La etiología de la OMA es diferente según la zona geográfica donde se estudie. En España, un estudio reciente realizado mediante cultivo tras timpanocentesis ha encontrado lo siguiente: neumococos un 33% (40% de ellos resistentes a la penicilina), *Haemophilus influenzae* no tipificables un 27%, estreptococos del grupo A un 5% y no aislamiento bacteriano en un 34%⁽¹¹⁾. Un estudio ha identificado algún virus en el oído medio en el 41% de niños diagnosticados de OMA⁽¹²⁾ (fundamentalmente virus respiratorio sincitial, parainfluenza e influenza). No queda todavía claro, sin embargo, si tiene un papel como causante de la OMA o se trata simplemente de un aislamiento sin efecto patógeno.

Existe una serie de factores que aumentan el riesgo de padecer una OMA y que han sido bien estudiados. La mayoría de las OMA ocurren en el seno de una infección viral de vías altas, apareciendo generalmente a los tres o cuatro días del inicio de los síntomas respiratorios⁽¹³⁾. Se cree, por tanto, que la aparición y generalización de vacunas frente a los virus respiratorios podrían reducir la incidencia de la OMA, como ya se ha demostrado con la vacuna antigripal. Otros factores descritos que aumentan el riesgo de OMA son: la lactancia artificial, la exposición al tabaco, la asistencia a guardería y el uso del chupete.

La otitis media aguda (OMA) se cura espontáneamente, sin antibióticos, en más de un 80% de los casos⁽¹⁴⁾. Esto, unido al importante sobrediagnóstico de la OMA y a la preocupación por el aumento de las resistencias bacterianas, ha hecho que algunos expertos planteen la necesidad de una aproximación más racional al tratamiento antibió-

tico de la OMA. Muchos autores siguen recomendando el tratamiento antibiótico inicial en la OMA sobre la base de los estudios que reflejan una evolución más favorable en los pacientes tratados con antibióticos⁽¹⁵⁾ y en la esperanza, no apoyada por estudios, de que se disminuyan las complicaciones graves y las secuelas. Las guías americanas basan su propuesta en mejorar el diagnóstico de la OMA, para no tratar cualquier cuadro de otitis con derrame sino sólo las que presenten signos clínicos de infección sugerentes de OMA⁽¹⁶⁾. Las guías holandesas recomiendan tratamiento antibiótico inicial sólo en los niños menores de 6 meses; en los niños entre 6 meses y 2 años recomiendan tratamiento sintomático y revisión a las 24 horas y en los niños mayores de 2 años, tratamiento sintomático y revisión a los tres días utilizando los antibióticos en caso de que el niño no presente mejoría. Esta práctica se basa en estudios que demuestran que la reducción de la sintomatología es pequeña en los niños tratados con antibióticos⁽¹⁷⁾, y que además no han encontrado un aumento en las complicaciones.

Debido al aumento de resistencias bacterianas la elección del antibiótico a utilizar va a ser importante. En Estados Unidos se constituyó un grupo para el manejo de la infección por *S. pneumoniae* resistente que ha publicado unas recomendaciones para el manejo de la OMA⁽¹⁸⁾. En base a los patógenos más frecuentes en la OMA en España y las resistencias existentes dichas recomendaciones pueden trasladarse a nuestro entorno, manteniendo como antibiótico de primera elección la amoxicilina (Tabla 3). La amoxicilina cubre bien el estreptococo beta hemolítico del grupo A, el *H. influenzae* no productor de β -lactamasas y a dosis altas es el betalactámico oral más potente frente al neumococo con resistencia intermedia o alta a penicilina⁽¹⁹⁾. Para el tratamiento empírico de la OMA que no ha evolucionado favorablemente se recomienda la amoxicilina-clavulánico, la cefuroxima o la ceftriaxona intramuscular que presentan buena actividad frente a los gérmenes productores de betalactamasas.

Otro tema a debate en la literatura es la duración del tratamiento de la OMA. Los primeros trabajos establecieron una duración de 10 días, probablemente extrapolado del tratamiento de la faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A. La mayoría de los autores en la actualidad recomiendan un tratamiento de 5 días de duración en la OMA no complicada pues tiene una eficacia similar a uno de 8-10 días⁽²⁰⁾. En los niños menores de 2 años, sin embargo, el tratamiento corto no parece ser tan eficaz como los tratamientos más largos⁽²¹⁾, por lo que se recomienda excluir este grupo de edad de los tratamientos de corta duración. Los niños con otros factores de riesgo u otitis medias de repetición precisarán también tratamientos de 7-10 días de duración.

La vacuna neumocócica conjugada parece tener muy poco efecto sobre la OMA, disminuyendo sólo levemente su

TABLA 3. Tratamiento empírico de la OMA.

Indicación	Antibiótico	Dosis	Duración
Tratamiento inicial	< 6 m: amoxicilina	80 mg/kg/d q8h	10 días
	6 m-2 a: amoxicilina o no atb y revisión a las 24 h	80 mg/kg/d q8h	10 días
	> 2 a: amoxicilina o no atb y revisión a las 48-72 h	80 mg/kg/d q8h	5 días
Tratamiento de rescate	Amoxicilina-clavulánico	80 mg/kg/d q8h de amoxicilina con preparaciones 8:1	10 días
	Ceftriaxona	50 mg/kg/d q24h IM	3 días
Alergia a betalactámicos	Claritromicina	15 mg/kg/d q12h	10 días
	Azitromicina	10 mg/kg/d q24h	10 días

Atb: antibióticos.

incidencia en los niños vacunados (un 6-7%). La vacuna antigripal inactivada ha demostrado disminución de la OMA en niños que acuden a guardería⁽²²⁾. La vacuna antigripal intranasal de virus vivos inactivados, todavía no aprobada, ha mostrado en un estudio en niños la disminución de la OMA febril en un 30%⁽²³⁾.

SINUSITIS AGUDA

La sinusitis aguda o rinosinusitis aguda es otra de las infecciones respiratorias de vías altas de etiología muy frecuentemente bacteriana. En los niños suele precederse, hasta en un 80%, de una infección viral de vías respiratorias altas, que se convierte en una verdadera sinusitis vírica con inflamación y congestión rinosinusal⁽²⁴⁾. La producción excesiva de moco y el edema favorecen la falta de aclaramiento ciliar y drenaje sinusal, lo que facilita el sobrecrecimiento bacteriano.

Los agentes causales de la sinusitis son similares a los de la OMA (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y estreptococo del grupo A). Las resistencias bacterianas van a ser también si-

milares, hasta un 40% de los neumococos presentan una resistencia intermedia o alta a la penicilina. El *Staphylococcus aureus* y los anaerobios no son gérmenes frecuentes en la sinusitis aguda en la infancia. Se estima que hasta un 10% podrían tener una etiología exclusivamente viral.

El diagnóstico en la práctica diaria es clínico y se basa fundamentalmente en la persistencia de una rinorrea purulenta o un drenaje posterior durante varios días. Si la rinorrea es aislada se considera sinusitis aguda cuando persiste y no mejora tras 10-14 días. Basta con 7 días de rinorrea si se acompaña de otros signos asociados como: dolor facial, congestión nasal, fiebre elevada o cefalea. Un signo que no es diagnóstico de sinusitis aguda es la secreción que cambia de color, de la mucosidad acuosa y transparente a la mucosidad purulenta. Este fenómeno se produce por la migración de los polimorfonucleares a la secreción nasal y ocurre durante el curso natural de las infecciones respiratorias virales de vías superiores⁽²⁵⁾. Cuando la infección dura entre un mes y tres meses se denomina sinusitis subaguda y cuando persiste durante más de tres meses se denomina sinusitis crónica.

TABLA 4. Tratamiento antibiótico de la sinusitis aguda.

Indicación	Antibiótico	Dosis	Duración
Tratamiento inicial	Amoxicilina	80 mg/kg/d q8h	10-14 días
Tratamiento de rescate	Amoxicilina-clavulánico	80 mg/kg/d q8h de amoxicilina con preparaciones 8:1	10-14 días
Alergia a betalactámicos	Claritromicina	15 mg/kg/d q12h	10-14 días
	Azitromicina	10 mg/kg/d q24h	10-14 días

La evaluación radiológica en la sinusitis aguda no complicada no es necesaria⁽²⁶⁾. Debe reservarse para los casos en los que se sospeche una complicación intracraneal o introrbitaria, en cuyo caso la técnica de elección es el TAC. La radiografía de senos es una técnica diagnóstica poco útil puesto que las infecciones virales de vías respiratorias altas pueden mostrar también un engrosamiento de la mucosa y una opacidad sinusal.

Debido a que la etiología y las resistencias bacterianas son semejantes a la OMA, el tratamiento va a ser también similar (Tabla 4). El tratamiento de primera elección es la amoxicilina a altas dosis y como segunda elección, la amoxicilina-clavulánico o la cefuroxima. En los pacientes alérgicos a los beta lactámicos se recomienda la utilización de macrólidos. El tratamiento debe mantenerse al menos de 10 a 14 días o mantenerlo durante 7 días tras la mejoría de los síntomas. Es controvertida la utilización de tratamientos complementarios. La utilización de lavados con suero fisiológico pueden producir mejoría sintomática al licuificar las secreciones, los mucolíticos, sin embargo, no han demostrado mejoría como terapia coadyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

- Nyquist AC, Gonzalex R, Seiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis. *JAMA* 1998; 279: 875-9.
- Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, and the Spanish study group on antibiotic treatments. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 751-8.
- Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1075-8.
- Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helienius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6.
- Gerber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 51-5.
- Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Dowell SF. Pharyngitis-Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998; 101: 171-4.
- Watson RL, Dowell SF, Jayaraman M, Keyserling H, Kolczak M, Schawartz B. Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parenteral beliefs. *Pediatrics* 1999; 104: 1254-7.
- Ruiz Contreras J. Estrategias para neutralizar el impacto de las resistencias bacterianas. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (supl 1): 59-64.
- Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media: back to basics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1105-13.
- Rodley OF, Hoover HA, Earle R. Physical examination for otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 673.
- Del Castillo F, García-Perea A, Baquero-Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: a prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 541-3.
- Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999; 340: 260-4.
- Chonmaitree T, Heikkinen T. Viruses and acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1005-7.
- Balter SE, Dowell SF. Update on acute otitis media. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 165-70.
- Scholoss MD. Otitis media: to treat or not to treat? *Can Respir J* 1999; 6: 51A-53A.
- Dowell SF, Marcy MS, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media-principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 165-71.
- Damoiseaux R, Van Balen F, Hoes A, et al. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000; 320: 350-4.
- Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance-a report from the drug-resistant Streptococcus pneumoniae therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1-9.
- Cohen R, Ovetchkine P, Géhanno P. Current approaches to otitis media. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 337-42.
- Kozyrskj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1736-42.
- Cohen R, Levy C, Boucherat M, et al. Five vs. Ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 458-63.
- Clements DA, Langdon L, Bland C, Emmanuel W. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-7.
- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.
- O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA. Acute Sinusitis-Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998; 101: 174-7.
- Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: S1-S32.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and committee on quality Improvement: Clinical practice guideline: Management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
- Conrad DA, Jenson HB. Management of acute bacterial rhinosinusitis. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 86-90.

Neumonías adquiridas en la comunidad en niños

J. Ruiz Contreras, P. Rojo Conejo

Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid

DEFINICIÓN

Se considera neumonía adquirida en la comunidad (NAC) la que afecta a niños no hospitalizados en los 8 días previos, o la que aparece en las 48 horas siguientes a su hospitalización.

Cada año ocurren en Europa alrededor de 2,5 millones de NAC⁽¹⁾, lo que supone una morbilidad muy elevada y un enorme gasto económico. Sin embargo, en los países desarrollados, la mortalidad de la NAC en los niños es muy baja. Concretamente, en varios estudios europeos la mortalidad de la NAC fue nula⁽¹⁾.

La situación es distinta en los países subdesarrollados donde la neumonía es la primera causa de mortalidad en los niños. Cada año se producen más de dos millones de muertes por infecciones respiratorias agudas y neumonías, lo que supone alrededor del 20% de los más de 10 millones de muertes anuales en niños menores de 5 años^(2,3). Un gran número de los casos de neumonías en los países en vías de desarrollo está ligado al sarampión. Se ha estimado que entre un 50 y un 80% de los casos graves de sarampión en algunos de estos países se acompañan de neumonía o diarrea⁽³⁾. La elevada mortalidad en los países pobres se debe a enfermedades que causan inmunosupresión o debilitamiento del niño como la malnutrición, malaria, SIDA y otras. La deficiencia de vitamina aumenta hasta un 20-24% la

mortalidad de algunas enfermedades, mientras que la deficiencia de cinc lo hace un 13-21%⁽³⁾.

En los países desarrollados, la máxima incidencia de neumonía ocurre en niños menores de 5 años de edad (35-40 casos/1.000 niños/años), disminuyendo a 1-16 episodios en niños entre 5 y 14 años de edad^(1,4,5).

ETIOLOGÍA

La NAC del niño puede estar causada por una gran variedad de microorganismos (Tabla 1). Las variaciones en la etiología que se encuentran en los diferentes estudios dependen de factores como: criterios de inclusión, situación epidemiológica, edad de los niños estudiados y métodos diagnósticos utilizados. En un porcentaje que oscila entre el 25-60% de los casos no se llega al diagnóstico^(1, 4-9). Entre otros posibles factores, esto se debe a la imposibilidad de obtener en los niños muestras de esputos, a la baja rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos y a la tendencia a no realizar pruebas diagnósticas invasoras en estos grupos de edad. Sin embargo, algunos estudios recientes han logrado demostrar la etiología de la NAC de los niños hasta en un 65%⁽¹⁰⁾ y un 85%⁽¹¹⁾ de los casos, utilizando métodos serológicos para detectar anticuerpos frente al neumococo (anti-neumolisina, anti-polisacárido C, e inmunocomplejos que contienen uno de estos anticuerpos); anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* no tipables y frente a *Moraxella catarrhalis*; serología para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*; y cultivos virales y PCR para virus. Sin embargo, en otros estudios que utilizan métodos diagnósticos similares sólo se llega a determinar la etiología en el 43%⁽⁹⁾ y en el 56%⁽⁸⁾.

La utilización de estos métodos diagnósticos ha permitido conocer que la etiología es mixta en el 8-40% de las NAC⁽⁴⁻¹²⁾. Lo más frecuente es la combinación de neumococo con virus respiratorio sincitial (VRS) o *M. pneumoniae*^(9-11,13,14), que se ha constatado en un 25-50% de las neumonías neumocócicas diagnosticadas por serología. Inversamente, casi la mi-

Palabras Clave: Neumonía adquirida; Comunidad de niños.

Correspondencia: Dr. Jesús Ruiz Contreras.
Dpto. de Pediatría. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4.
28041 Madrid

Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):63-69

TABLA 1. Agentes etiológicos más frecuentes en las neumonías adquiridas en la comunidad de niños.

Virus	
Virus respiratorio sincitial	Método diagnóstico
Influenza A y B	
Parainfluenza 1, 2 y 3	
Adenovirus	
Rinovirus	Detección rápida en aspirado nasofaríngeo (enzimoinmunoensayo o inmunofluorescencia), cultivos celulares y PCR
Otros	PCR en secreciones nasofaríngeas
Mycoplasma	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	IgM en suero en la fase aguda, PCR en secreciones nasofaríngeas o crioaglutininas a títulos $\geq 1: 128$
Chlamydia	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	PCR, cultivo o detección de antígenos en secreciones nasofaríngeas
Bacterias	
Neumococo	Hemocultivo, cultivo de líquido pleural. Serología para detectar antígenos e inmunocomplejos en sangre (no de rutina)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Hemocultivo, cultivo de líquido pleural
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Hemocultivo, cultivo de líquido pleural
<i>Haemophilus influenzae</i> no tipables	Cultivos, serología (investigación)
<i>Bordetella pertussis</i>	PCR, inmunofluorescencia directa y cultivo de aspirado nasofaríngeo

tad de los pacientes con neumonía por VRS, rinovirus, virus parainfluenza y adenovirus, tiene evidencia serológica de infección concomitante por neumococo⁽¹¹⁾. Otras posibles, pero menos frecuentes, asociaciones son las infecciones dobles bacterianas y las infecciones dobles víricas⁽⁴⁻¹²⁾.

La etiología neumocócica de la neumonía ha sido tradicionalmente difícil de demostrar. Los hemocultivos y los cultivos de líquido pleural son positivos en sólo el 1-10% de las NAC^(1,5,7). Sólo uno de 125 niños hospitalizados por NAC tuvo un hemocultivo positivo⁽¹¹⁾, mientras que no fue positivo en ninguno de 168 niños con NAC tratados ambulatoriamente⁽⁹⁾. La utilización de nuevos métodos serológicos, particularmente la determinación de inmunocomplejos circulantes que contienen anticuerpos frente al polisacárido C o frente a la neumolisina⁽¹⁵⁾, han permitido establecer la etiología neumocócica de muchas NAC, y en la actualidad se sabe que es la bacteria que con más frecuencia produce NAC, estando implicada, sola o acompañada de otros patógenos, entre el 25 y el 37% de todas las NAC^(8-11,13). Sin embargo, la importancia del neumococo varía entre las diferentes series, e incluso en algunas de ellas que utilizan la serología como método diagnóstico lo encuentran con una frecuencia

muy baja⁽¹⁶⁾. Una limitación de estos métodos es que son muy poco sensibles en los lactantes, además de no estar extendidos en la práctica clínica rutinaria.

Mycoplasma pneumoniae es el agente causal, solo o acompañando al neumococo o virus del 10-40% de las neumonías de los niños^(1,4-8).

Los estudios serológicos han demostrado también que las cepas no tipables de *H. influenzae* son más importantes en la etiología de las NAC de lo que hasta ahora se había considerado: están implicadas hasta en el 6-15% de las neumonías de los niños^(1,10).

Los virus son responsables del 25-60% de las neumonías de los niños^(1,10,11,13,16). El virus respiratorio sincitial (VRS) causa el 10-60% de todas las neumonías de los niños, dependiendo del momento epidemiológico y de la edad^(7,10,11,13,16). Recientemente, se ha demostrado que el rinovirus, el agente del resfriado común, se detecta, por PCR, en un 10-25% de las NAC, aunque su papel no se ha definido⁽¹⁾. Otros virus implicados son: parainfluenza 1, 2 y 3, influenza A y B, adenovirus, y coronavirus.

La etiología está influenciada, de manera muy notable, por la edad. Así, las neumonías víricas ocurren preferente-

mente por debajo de los 4 años de edad, y son bastante raras a partir de esta edad^(9,13). Por el contrario, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* aparecen, sobre todo, en niños de 5 o más años de edad, mientras que el neumococo aparece en todas las edades^(5-7,9,11,13). Sin embargo, algunos estudios han encontrado que la incidencia de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en la etiología de la NAC no varía significativamente desde los 3 a los 12 años⁽¹⁷⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aproximación diagnóstica basada en las manifestaciones clínicas en un niño con fiebre y tos exige conocer el valor de cada uno de los síntomas y signos⁽¹⁸⁾. Además de la tos y la fiebre, los síntomas que aumentan la probabilidad de neumonía, y que por tanto deberían ser investigados por el médico, son: dificultad respiratoria; retracción torácica; respiración ruidosa; dificultad para la alimentación; fiebre; ansiedad e inquietud⁽¹⁸⁾.

La taquipnea es el signo clínico más fidedigno para diferenciar la infección de vías respiratorias altas y vías respiratorias bajas en niños con fiebre^(1,18) y ha sido recomendado por la OMS, en los países subdesarrollados, como el signo más útil de neumonía en los niños⁽¹⁹⁾, ya que es un signo objetivo y fácil de detectar. Un estudio llevado a cabo en 618 niños ha demostrado que la sensibilidad de la taquipnea para detectar neumonía oscila entre el 50-81% y la especificidad entre el 54 y el 70%, dependiendo, probablemente, de la edad de los niños estudiados⁽¹⁾. Otro estudio más reciente, realizado en niños menores de 5 años, ha encontrado que la taquipnea tiene una sensibilidad del 74% y una especificidad del 67% para detectar neumonía confirmada radiológicamente, con un 69% de los casos diagnosticados correctamente⁽²⁰⁾. Sin embargo, en la enfermedad de menos de 3 días de duración la sensibilidad y especificidad son menores. Otro hallazgo importante de este estudio es que, al añadir en la valoración la retracción torácica y los estertores crepitantes a la taquipnea, la identificación correcta de los casos no aumentó significativamente⁽²⁰⁾. Un meta-análisis realizado en 1998 demostró que la presencia de taquipnea aumenta entre 2 y 8 veces la probabilidad de padecer neumonía⁽¹⁸⁾. Visto de la forma contraria, el mejor signo individual para descartar una neumonía es la ausencia de taquipnea, con un valor predictivo negativo que oscila entre el 60 y el 88%^(18,21).

Para que la frecuencia respiratoria sea medida de forma objetiva, es necesario contar las respiraciones antes de iniciar la exploración física, mientras el niño está en el regazo de su madre. Además, el recuento debe extenderse durante un minuto, ya que se ha observado que si se hace durante tiempos inferiores tiende a sobrevalorarse la frecuencia respiratoria⁽¹⁸⁾. Dependiendo de la edad del niño se utilizan las siguientes definiciones de taquipnea: más de 60

respiraciones/min en niños < de 2 meses; más de 50 respiraciones/min en niños de 2-12 meses; más de 40 respiraciones/min. en niños > 12 meses⁽¹⁸⁾.

La observación del trabajo respiratorio es también importante para estimar la gravedad. Entre otros signos deben observarse las retracciones de los músculos respiratorios, el aleteo nasal y el quejido espiratorio.

Un estudio ha demostrado que la sensibilidad de la auscultación es muy baja, detectando sólo el 33% de las consolidaciones demostradas en la radiografía de tórax⁽²²⁾. Los estertores crepitantes son un signo muy importante de neumonía, pero su sensibilidad es baja, oscilando entre el 43 y 76%⁽¹⁾. Además, existe una gran variabilidad (y falta de acuerdo) entre los diferentes autores en la valoración de los ruidos que se oyen a la auscultación, excepto en las sibilancias espiratorias en las que el acuerdo es alto pero no total⁽¹⁸⁾.

La presencia de otros signos como las retracciones de músculos torácicos, el quejido espiratorio, el aleteo nasal, y los hallazgos auscultatorios apunta a una mayor probabilidad de neumonía, pero su ausencia no la excluye⁽¹⁸⁾.

Se ha sugerido que en los países subdesarrollados, donde la prevalencia de neumonía es más alta que en los desarrollados, la utilización de un signo positivo puede ayudar al clínico para determinar si un niño tiene una neumonía. Por el contrario, en los países desarrollados, donde la prevalencia de neumonía bacteriana es mucho más baja, el médico debería utilizar varios signos clínicos, cuya ausencia excluiría el diagnóstico⁽¹⁸⁾.

Las sibilancias son poco frecuentes y su presencia va en contra de neumonía^(1,5,8). El dolor torácico y dolor abdominal aparecen en un 10 y 13% de las NAC, respectivamente⁽¹⁾.

Como resumen de lo anterior, la Guía de la Sociedad Británica del Tórax para tratamiento de la NAC en los niños⁽⁵⁾ establece que debería sospecharse neumonía en niños menores de 3 años de edad con fiebre > 38,5 °C, retracción torácica y frecuencia respiratoria > 50/minuto. La presencia de sibilancias hace improbable, por el contrario, la neumonía improbable⁽⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas no permiten predecir la etiología de la neumonía⁽⁸⁾. Aunque en las neumonías por *Mycoplasma pneumoniae* el comienzo es gradual con síntomas que se extienden durante días o semanas, como cefalea, tos no productiva, malestar y fiebre, con relativa conservación del estado general, el solapamiento de síntomas con la neumonía neumocócica no permite la diferenciación. La presencia de manifestaciones extrapulmonares como artralgias, mialgias, síntomas neurológicos y exantemas sugiere a *M. pneumoniae* como agente causal.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax es la piedra angular sobre la que descansa el diagnóstico de neumonía. Sin embargo, no hay acuerdo general sobre las circunstancias en que se debe ob-

tener una radiografía de tórax en un niño para descartar una neumonía. En un estudio realizado en niños menores de 5 años con una temperatura \geq de 39 °C y recuento leucocitario \geq 20.000 mm³, con fiebre sin foco y sin síntomas respiratorios, la radiografía de tórax detectó neumonía en un 25% de los casos⁽²³⁾. Sin embargo, otros estudios han demostrado que sólo el 6% de lactantes menores de 3 meses con fiebre, taquipnea y en ausencia de otros síntomas respiratorios tienen neumonía. Considerando lo anterior, algunas guías sobre el tratamiento de las NAC recomiendan realizar una radiografía de tórax en niños con fiebre > 39 °C sin foco y leucocitosis, si no existen signos de bronquiolitis^(5,21).

La radiología tampoco sirve para diferenciar las neumonías de etiología bacteriana y vírica^(1,8,9,16). La mayoría de las neumonías lobares son neumocócicas, pero muchas neumonías neumocócicas no tienen un patrón lobar⁽²⁴⁾. Los patrones radiológicos (intersticial o alveolar) de las neumonías, aunque pueden ser de ayuda, tampoco sirven para diferenciar con seguridad la etiología viral de la bacteriana. En los niños con patrón intersticial son posibles la etiología viral y bacteriana, mientras que el patrón alveolar incrementa la probabilidad de etiología bacteriana^(1,9,16). Los infiltrados alveolares tienen una sensibilidad del 41% y una especificidad del 42% para diferenciar la neumonía neumocócica de otras neumonías⁽¹⁾.

Una revisión sistemática reciente de la literatura no ha encontrado utilidad en la radiografía de tórax para diferenciar entre neumonía bacteriana y neumonía viral, aunque la carencia de pruebas para detectar de forma fidedigna la etiología limita la validez de estudio⁽²⁵⁾.

La radiografía de control post-tratamiento no es necesaria en neumonías no complicadas, a no ser que exista alguna atelectasia en la primera radiografía o se trate de una neumonía redonda que pueda confundirse con una masa tumoral⁽⁵⁾.

LABORATORIO

El recuento leucocitario, la VSG y la proteína C reactiva (PCR) se utilizan para diferenciar la etiología viral de la bacteriana. Aunque la mayoría de los trabajos publicados demuestran que la probabilidad de una causa bacteriana aumenta cuando el recuento leucocitario es mayor de 15.000-20.000 mm³, especialmente en la presencia de fiebre alta⁽²¹⁾ hay otros estudios que no lo hacen^(1,9). Sin embargo, aunque los valores de estos tres parámetros suelen ser más altos en las neumonías bacterianas que en las víricas, en la mayoría de los estudios se solapan por lo que su utilidad es limitada⁽⁸⁾. Incluso hay estudios que ni siquiera encuentran diferencias en los leucocitos, VSG y PCR entre las neumonías bacterianas y víricas^(9,13,16).

Algunos virus, como adenovirus y los virus de la gripe, son capaces de causar enfermedad invasora y desencadenan en el huésped una respuesta similar a las bacterias.

Por todas estas razones, algunas guías^(5,21) recomiendan no determinar, de forma rutinaria, los reactantes de fase aguda en las neumonías.

Aunque la determinación de antígenos neumocócicos en orina (Binax®) tiene una buena sensibilidad y especificidad en adultos, no es útil en niños por los falsos positivos que se producen en los portadores nasofaríngeos de neumococos muy frecuentes en la infancia^(26,27).

TRATAMIENTO

Una vez diagnosticada la neumonía, es necesario tomar algunas decisiones como: tratar o no con antibióticos; tipo de antibiótico que se utiliza y vía de administración; cuándo cambiar al tratamiento oral; y duración del tratamiento⁽⁵⁾.

Además del gasto económico que suponen, los tratamientos antibióticos innecesarios producen incomodidad y posibles efectos secundarios en el paciente, y contribuyen a la selección de resistencias bacterianas. Más que por la apariencia radiológica, el tratamiento debe estar guiado por la gravedad y la edad del niño (Tabla 2). En los niños menores de 3 semanas, los agentes que más frecuentemente causan neumonía son el estreptococo del grupo B, bacterias Gram negativas, enterococo y *L. monocytogenes*. El tratamiento se realiza con una combinación de ampicilina más gentamicina o cefotaxima con o sin ampicilina. A partir del mes de edad y hasta los 5 años, el tratamiento de la NAC de gravedad moderada o intensa debe dirigirse frente al neumococo, especialmente si el niño ha sido vacunado frente a *H. influenzae* tipo b, en cuyo caso esta etiología es muy improbable. En los niños que no ingresan y que tienen buena tolerancia oral, el tratamiento puede hacerse con amoxicilina oral. Dada la elevada frecuencia de cepas de neumococos con susceptibilidad disminuida o resistentes a penicilina en nuestro país⁽²⁸⁾, se recomiendan dosis altas de amoxicilina entre 80-120 mg/kg/día, repartidos cada 8 horas. En los niños que ingresan en el hospital o que no toleran antibióticos orales, el tratamiento se realiza por vía intravenosa con ampicilina a dosis de 150 mg/kg/día, repartidos cada 6 horas, penicilina G sódica 100.000-150.000 U/kg/día cada 6 horas, cefotaxima (para los casos más graves) a dosis de 100-150 mg/kg/día repartidos cada 6-8 horas) o ceftriaxona. Si el niño no ha sido vacunado frente a *H. influenzae* tipo b el tratamiento puede hacerse con amoxicilina-ácido clavulánico intravenoso a dosis de 100 mg/kg/día cada 8 horas, o cefotaxima a dosis de 100-150 mg/kg/día cada 6-8 horas. El mecanismo de resistencia de neumococo frente a macrólidos en España consiste, sobre todo, en una resistencia constitutiva (fenotipo MLS_B) por alteración de su diana, es decir, el ribosoma de la bacteria, mediante la producción de una metilasa ribosómica codificada por el gen *ermAM*. Este mecanismo condiciona unas concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) elevadas, ade-

TABLA 2. Tratamiento empírico de las neumonías adquiridas en la comunidad de los niños.

Edad	Etiología	Tratamiento
0-1 mes	Estreptococo del grupo B, enterobacterias, Menos frecuentes: <i>Listeria monocytogenes</i> , neumococo, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipables	Ampicilina + gentamicina por vía iv Alternativa: cefotaxina iv Dosis: dependiendo de la edad gestacional y días de vida
>1-3 meses	Neumococo, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>Haemophilus influenzae</i> no tipables	Ampicilina ⁽¹⁾ 100-150 mg/kg/día iv cada 6h Alternativas: Amoxicilina/clavulánico 100 mg/kg/día cada 8 horas Cefotaxima 100-150 mg/kg/día iv cada 6-8 h ⁽²⁾ Ceftriaxona 100 mg/kg/día iv cada 24 h ⁽²⁾ Eritromicina (30-40 mg/kg/día oral cada 6-8 horas), o claritromicina oral (15 mg/kg día o azitromicina oral (10 mg/kg/día en una sola dosis) ⁽³⁾
3 m- 5 años	Neumococo, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ⁽¹⁾ , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipable, <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Pacientes ambulatorios: Amoxicilina oral 80-100 mg/kg/día cada 8 horas Amoxicilina/clavulánico (8/1) ⁽⁴⁾ Pacientes ingresados o con intolerancia oral: Ampicilina ⁽⁵⁾ 100-150 mg/kg/día iv cada 6 horas Alternativas ⁽²⁾ : Cefotaxima 100-150 mg/kg/día iv cada 6-8 horas Ceftriaxona 100 mg/kg/día iv cada 24 h
5-15 años	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> Neumococo	Amoxicilina 80-100 mg/kg/día oral cada 8 horas . Si se sospecha <i>M. pneumoniae</i> o <i>C. trachomatis</i> eritromicina (30-40 mg/kg/día oral cada 6-8 horas), o claritromicina oral (15 mg/kg día o azitromicina oral (10 mg/kg/día en una sola dosis) Pacientes ingresados: Ampicilina 100-150 mg/kg/día iv cada 6 horas ± macrólido Alternativas ⁽²⁾ : Cefotaxima 100-150 mg/kg/día iv cada 6-8 horas ± macrólido Ceftriaxona 100 mg/kg/día iv cada 24 h ± macrólido

⁽¹⁾Se utiliza ampicilina si el niño está correctamente vacunado frente a *H. influenzae* tipo b. Si no es así, se utiliza amoxicilina/clavulánico activo frente a las cepas productoras de β lactamasa.

⁽²⁾La cefotaxima y la ceftriaxona se reservan para los casos más graves.

⁽³⁾Si se sospecha *C. trachomatis* (tos crónica, neumonitis afebril, eosinofilia, aumento de IgM).

⁽⁴⁾La proporción de 8/1 de amoxicilina clavulánico permite administrar dosis altas con mejor tolerancia gástrica.

más de un amplio espectro de resistencias cruzadas frente a todos los macrólidos, lincosaminas y streptograminas. Por tanto, en nuestro país, no se deberían utilizar los macrólidos en el tratamiento empírico de la neumonía en la que se sospeche etiología neumocócica^(12,28). El fracaso del tratamiento debe plantear la posibilidad de infección mixta (en

este caso se recomienda añadir un macrólido) o infección por otras bacterias resistentes como *S. aureus*. La neumonía por *S. aureus* es, en la actualidad, poco frecuente en los países desarrollados, pero debiera sospecharse en las siguientes circunstancias: neumonía lobares en lactantes menores de 12 meses que no responden a los tratamientos re-

TABLA 3. Indicaciones para el ingreso de niños con neumonía en el hospital.

Lactantes

Hipoxemia (saturación de O₂ ≤ 92% respirando aire ambiente), cianosis

Edad inferior a 3 semanas

Frecuencia respiratoria > 70/minuto

Dificultad respiratoria

Apnea intermitente, quejido

Incapacidad para la alimentación oral

Incapacidad de la familia para proporcionar los cuidados apropiados

Niños mayores

Saturación de O₂ ≤ 92%, cianosis

Frecuencia respiratoria > 50/minuto

Dificultad respiratoria

Quejido

Signos de deshidratación

Incapacidad de la familia para proporcionar los cuidados apropiados

feridos anteriormente; después del sarampión, varicela o gripe; malnutrición; situaciones de inmunodepresión; y, cuando en la radiografía de tórax aparecen neumatoceles, empiema o pnoneumotórax.

En los niños menores de 3 meses con tos crónica, neumonitis afebril, buen estado general y eosinofilia, el agente causal puede ser *Chlamydia trachomatis*, por lo que deberían tratarse con macrólidos.

En los niños mayores de 5 años, siempre que exista la sospecha de etiología neumocócica se deberá utilizar amoxicilina oral a las dosis citadas más arriba. Si el enfermo tiene afectación del estado general y está indicado el ingreso, el tratamiento se llevará a cabo con penicilina, ampicilina, cefotaxima o ceftriaxona intravenosas. Si se sospecha etiología por *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*, se administra un macrólido (eritromicina, claritromicina o azitromicina).

Cuando después de 48 horas de tratamiento antibiótico el paciente sigue febril hay que pensar en la posibilidad de que el paciente no esté recibiendo el tratamiento adecuado (tipo o dosis de antibiótico), la aparición de complicaciones (derrame pleural, empiema, etc.) o la posibilidad de etiología mixta.

No hay estudios que comparen la eficacia del tratamiento dependiendo de la duración del mismo, pero la mayoría de las guías recomiendan 7-10 días de tratamiento^(5,21).

La decisión o no de ingresar a un niño con NAC depende de la gravedad y de la capacidad del niño para tolerar un tratamiento oral (Tabla 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Sem Respir Infect* 1999; 14: 163-72.
2. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 25-32.
3. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361: 2226-34.
4. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-37.
5. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57: 1-24.
6. Gupta A, Doull I. Management and complications of bacterial pneumonia. *Curr Pediatr* 2003; 13: 382-7.
7. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 4-7.
8. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345-52.
9. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 94-104.
10. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-99.
11. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivanen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-8.
12. Esposito S, Principi N. Emerging resistance to antibiotics against respiratory bacteria: impact on therapy of community-acquired pneumonia in children. *Drug Resist Updates* 2002; 5: 73-87.
13. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 399-402.
14. Toikka P, Juvén T, Virkki R, Leinonen M, Mertsola J, Ruuskanen O. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2000; 83: 413-4.
15. Korppi M, Leinonen M. Pneumococcal immune complexes in the diagnosis of lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 992-5.
16. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumonia – a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000; 83: 408-12.
17. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-7.

18. Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? JAMA 1998; 279: 308-13.
19. World Health Organization. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. Programme Control Acute Respir Infect 1991; ARI: 90.5
20. Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. Arch Dis Child 2000; 82: 41-5.
21. Cincinnati Childrens's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline. Community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=2654&nbr=1880&cs=6.
22. Dirlwanger M, Krahenbuhl JD, Fanconi S, Vaudaux B, Gehri M. Community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 5 years: application of the WHO guidelines in a developed country setting (Switzerland). Eur J Pediatr 2002; 161: 460-1.
23. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leucocytosis. Ann Emerg Med 1999; 33: 166-73.
24. Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 1998; 102: 1369-75.
25. Swingler GH. Radiological differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. Clin Pediatr 2000; 39: 627-33.
26. Adegbola RA, Obaro SK, Binney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax Now *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. Pediatric Infect Dis J 2001; 20: 718-9.
27. Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS, Yang YH. Evaluation of Binax Now, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. Clin Infect Dis 2001; 32: 824-5.
28. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1.648 *Streptococcus pneumoniae* and 2.039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-40.

Estado actual del tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría

S. Málaga Guerrero¹, J.M. Fernández Menéndez²

¹Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias).

²Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias)

INTRODUCCIÓN

La denominación *infección del tracto urinario* (ITU) engloba un amplio espectro de síndromes clínicos que tienen en común el hallazgo de un urocultivo positivo y significativo, practicado en una orina recogida en condiciones adecuadas. Hasta el momento actual no se ha conseguido consensuar una clasificación universalmente aceptada de estos distintos síndromes clínicos. La más sencilla y habitualmente utilizada en pediatría recoge únicamente tres tipos de ITU: a) *de vías altas o pielonefritis*, indicativa de que la infección afecta al parénquima renal, suele cursar con fiebre alta; b) *de vías bajas o cistitis*, que implica que la infección se halla localizada en vejiga y tracto urinario inferior. Habitualmente es afebril y cursa con sintomatología de vías bajas; c) *bacteriuria asintomática*, en ausencia de síntomas sugestivos de afectación del aparato urinario.

En población adulta se acostumbra a agrupar a las ITU en dos grandes apartados: *complicadas* (las que ocurren en sujetos con anomalías estructurales o funcionales en su aparato urinario o presentan alguna enfermedad de base predisponente) y *no complicadas* (las que asientan en individuos con un aparato urinario estructuralmente normal y mecanismos de defensa intactos), términos que también comienzan a ser utilizados en la literatura pediátrica.

Palabras Clave: Desarrollo inmunitario; Desarrollo inmunitario fetal; Desarrollo inmunitario del recién nacido y del lactante.

Correspondencia: Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n 33006 Oviedo. Asturias. e-mail: smalaga@hca.es

Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):70-75

En nuestro medio las ITU son, después de las del aparato respiratorio, las infecciones más frecuentes en la práctica pediátrica diaria. Suponen la patología bacteriana demostrada más habitual en el lactante con fiebre. A pesar de estas constataciones, no se conoce con exactitud la verdadera incidencia de la ITU durante la infancia. De un lado, su expresividad clínica es tan variable e inespecífica, que analizar la orina de todos los niños cuyos síntomas pudieran ser la manifestación inicial de una ITU resulta imposible. Por otra parte, ya que el diagnóstico de ITU es obligadamente bacteriológico, disponer de muestras de orina de niños pequeños adecuadas para cultivo no siempre es sencillo. Por todo ello, el número de ITU diagnosticadas en una comunidad depende, en gran medida, de la frecuencia con la que se investigue su presencia. Estas premisas explican por qué las cifras de prevalencia encontradas en estudios recientes son significativamente más elevadas que las comunicadas en el pasado. Se cree, ahora, que las ITU afectan a más del 10% de la población infantil⁽¹⁾. El predominio femenino es una constante en todas las series publicadas sobre ITU en niños, si bien en recién nacidos y lactantes pequeños la incidencia es mayor en varones, produciéndose la inversión en la distribución por sexos en torno al sexto mes de vida.

A pesar de su cotidianidad, son múltiples los interrogantes que se plantean en torno a las ITU y todavía multitud de aspectos básicos permanecen sin respuesta. La auténtica transcendencia de las ITU radica, no sólo en su alta frecuencia y en las molestias que comportan en la fase aguda, sino, especialmente, en su capacidad para inducir cicatrices renales en el parénquima renal, responsables de complicaciones a medio o largo plazo, como la hipertensión y/o el descenso del filtrado glomerular.

En 1960, Hodson y Edwards⁽²⁾ constataron la coincidencia entre presencia de *reflujo vesicoureteral* (RVU) y hallazgos de pielonefritis crónica, y efectuaron la inferencia inductiva de la estrecha relación entre ambos fenómenos.

Bailey, hace ya treinta años⁽³⁾, acertó a proponer el término de *nefropatía por reflujo (NR)* para resumir el estado del conocimiento en aquella época sobre las relaciones entre ITU, RVU y pielonefritis crónica. Dotó a la comunidad científica de un paradigma común: la detección y tratamiento del RVU debe ser el eje sobre el que gire toda la estrategia de diagnóstico y tratamiento de las ITU en la edad infantil. Este *paradigma reflujo centrado* ha sido el dominante desde entonces.

Inmersos en este paradigma, se ha aceptado universalmente la recomendación de que los pacientes pediátricos con ITU documentada deben ser sometidos a determinados estudios de imagen. El objetivo teórico es tratar de identificar a aquellos niños con riesgo potencial de desarrollar posteriormente cicatrices renales y evitar su aparición o minimizar sus consecuencias mediante un seguimiento y tratamiento adecuados. Ya desde hace años^(4,5), y cada vez con mayor énfasis⁽⁶⁻⁸⁾, se ha cuestionado este planteamiento.

El concepto de NR está atravesando un prolongado período de crisis, de ahí la infinidad de protocolos de estudio de los niños con ITU. Mientras no surja una teoría alternativa, mejor estructurada y con más evidencia científica, los niños seguirán siendo sometidos a un sinnúmero de exploraciones complementarias de dudosa utilidad.

Sólo las ITU que afectan al parénquima renal entrañan riesgo de ocasionar posteriormente cicatrices. Por ello, con vistas al abordaje terapéutico, es esencial distinguir entre ITUs altas y bajas. Sin embargo, esta diferenciación puede ser, sobre todo en lactantes, muy difícil de llevar a cabo. En los últimos años se considera que la gammagrafía cortical renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con Tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc) es el procedimiento más útil para establecer el diagnóstico de pielonefritis⁽⁹⁾. No obstante, la diferenciación entre lesiones gammagráficas agudas y crónicas no siempre es posible⁽¹⁰⁾. Además, realizar una gammagrafía DMSA en fase aguda a todos los niños afectados de ITU, ni es viable, ni está justificado.

Nosotros, en un reciente estudio prospectivo de cohorte, tan sólo detectamos anomalías gammagráficas precoces (en los 10 días siguientes al debut clínico) en 77 de 158 niños con criterios clínico-biológicos altamente sugestivos de pielonefritis⁽¹¹⁾. Analizando la influencia del factor tiempo sobre los hallazgos escintigráficos en fase aguda, pudimos comprobar que, categorizando la dilación terapéutica para un punto de corte de 48 horas, la asociación entre retraso terapéutico y lesión gammagráfica inicial era estadísticamente significativa ($p < 0,005$). En nuestra cohorte, la media del tiempo de demora terapéutica en los niños con gammagrafía DMSA inicial patológica era de 19,4 horas, superior que la de aquellos con gammagrafía DMSA inicial normal. Dicho de otro modo, el tiempo transcurrido hasta que se instaura el tratamiento influye decisivamente en la posibilidad de que la gam-

magrafía DMSA practicada en fase aguda presente o no hallazgos patológicos.

Por tanto, si la variable tiempo influye en los hallazgos gammagráficos, resulta dudoso que éstos, por sí mismos, permitan establecer el diagnóstico de adscripción topográfica de las ITU. De nuestros resultados se desprende que lo importante es *efectuar con prontitud un diagnóstico y tratamiento correctos*. Entendemos que sólo en situaciones excepcionales, como pueden ser aquellos pacientes pediátricos con síndrome febril sin foco, en los que hayan sido descartados razonablemente otras posibles causas de su fiebre y en los que, por antibioticoterapia previa u otras razones, los urocultivos planteen dificultades de interpretación, estará indicada la realización de gammagrafía DMSA en fase aguda.

En relación con el interés de los marcadores inflamatorios habituales (recuento leucocitario, VSG, PCR, etc.) para precisar la localización topográfica de las ITU, se produce una situación, en cierto modo, paradójica: su significación estadística es elevada y su utilidad clínica, escasa. Estos marcadores inflamatorios son variables cuantitativas. Cuando se manejan como variables continuas, y se procede a su comparación mediante la prueba t de Student, en todos los casos es superior el valor obtenido en niños con pielonefritis. Sin embargo cuando, como debe hacerse con las pruebas diagnósticas cuyos resultados se miden en escalas continuas, se intenta establecer un punto de corte que permita discriminar entre los resultados positivos y negativos, único modo de evaluar su auténtica validez, los resultados son tremendamente insatisfactorios. Recientemente se han comunicado resultados mucho más alentadores con la procalcitonina⁽¹²⁻¹⁴⁾, pero hasta que nuevos estudios confirmen estos hallazgos y la determinación de procalcitonina esté al alcance de todos los clínicos, creemos firmemente que la forma más simple y práctica de actuar es basarse en la presencia o ausencia de fiebre y considerar potenciales pielonefritis todas las ITU febriles. Esta reflexión deja fuera al período neonatal en el que la expresividad clínica de las ITU es, con frecuencia, diferente.

Como ya se ha señalado, las ITU engloban un amplio espectro de síndromes clínicos que tienen en común el hallazgo de un urocultivo positivo y significativo, practicado en una orina recogida en condiciones adecuadas. Es precisamente esta recogida de orina la mayor dificultad con que tropieza el pediatra para poder establecer con precisión el diagnóstico de ITU, sobre todo en recién nacidos y lactantes. El método tradicionalmente más utilizado ha sido la bolsa perineal estéril autoadhesiva. Sin embargo, en el momento actual, existe un amplio consenso en considerar que las muestras de orina obtenidas por bolsa son fiables únicamente para descartar la ausencia de infección, pero nunca para establecer el diagnóstico de ITU por la alta incidencia de falsos positivos que proporcionan^(15,16). En todo caso, al día de hoy carecemos de tests rápidos capaces de

TABLA 1. Antibióticos recomendados para el tratamiento de pacientes con pielonefritis aguda que requieran hospitalización.

Antibiótico	Dosis mg/kg/día	Frecuencia	Vía administración
Cefotaxima	150	3 dosis	iv
Ceftriaxona	50-75	2 dosis	iv
Tobramicina	5-7	1 dosis	iv
Ampicilina*	100	4 dosis	iv
Gentamicina	5-7	1 dosis	iv o im

*En lactantes con sospecha de sepsis, asociada a cefotaxima o tobramicina.

detectar precozmente una ITU en la edad pediátrica, sobre todo en los grupos de menor edad (0-2 años), con una mayor prevalencia e importancia clínica⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico de certeza de ITU es siempre bacteriológico. Una dificultad añadida es decidir qué se entiende por urocultivo positivo y significativo, problema complejo, aún no resuelto satisfactoriamente. Los criterios para distinguir una infección de una contaminación, es decir, a partir de qué recuento de colonias resulta significativo el urocultivo, son operativos, no absolutos. El punto de corte elegido depende de la técnica de recogida y se fundamenta en estudios no siempre superponibles a la realidad clínica, por lo que, en cierto modo, es arbitrario. Por ello sucede que, con excepción de la orina obtenida por punción suprapúbica, en las demás situaciones ni siquiera un urocultivo cuantitativo con un recuento por encima del punto de corte define con seguridad infección. También puede suceder, y de hecho sucede, la situación contraria: recuentos insuficientes para considerar el urocultivo como significativo sí están traduciendo, en cambio, una auténtica ITU⁽¹⁸⁾. Estos inconvenientes explican por qué interpretar los resultados del urocultivo no resulta siempre una tarea sencilla, hasta el extremo de que, en el caso de la orina obtenida mediante sondaje vesical, no existe acuerdo en la literatura pediátrica respecto a cuál deba ser el recuento de colonias que defina al urocultivo como significativo.

GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA

Con el tratamiento de la ITU se trata de prevenir la aparición de las cicatrices renales, aliviar la sintomatología y evitar las recurrencias.

Ante un paciente con sospecha de ITU, es fundamental decidir precozmente si es subsidiario de *ingreso hospitalario*. Actualmente se consideran indicaciones de ingreso la sospecha de pielonefritis aguda o ITU complicada, especialmente cuando se trata de lactantes con fiebre alta, vómitos y afectación del estado general, ya que son estos pa-

TABLA 2. Antibióticos recomendados para el tratamiento de pacientes con pielonefritis aguda que no requieran hospitalización.

Antibiótico	Dosis mg/kg/día	Frecuencia	Vía administración
Cefixima	8	1 dosis	Oral
Ceftibuteno	9	2 dosis	Oral
Cefaclor	40 - 50	3 dosis	Oral
Fosfocina	100 - 200	4 dosis	Oral
Amoxicilina	40 - 45	3 dosis	Oral

cientes los que tienen mayor posibilidad de desarrollar daño renal parenquimatoso. Los niños mayores de 2 años con pielonefritis aguda y buena tolerancia oral pueden tratarse de forma ambulatoria⁽¹⁹⁾.

En una encuesta realizada a médicos de atención primaria, pediatras y nefrólogos pediátricos sobre la conveniencia de hospitalizar a los niños con pielonefritis aguda⁽²⁰⁾, se comprobó que estos últimos recomendaban con mayor frecuencia el ingreso hospitalario (69%) que los médicos generalistas (20%) y los pediatras (17%).

En términos generales la *vía de tratamiento* recomendada es la parenteral de inicio en los pacientes ingresados y oral en los pacientes con manejo ambulatorio. La elección del *antibiótico* empírico inicial, antes de conocer el resultado del urocultivo, se basa en la cobertura de los gérmenes más frecuentes y en las resistencias observadas en cada medio asistencial. Las tablas 1 y 2 recogen los antibióticos recomendados por la Asociación Española de Nefrología Pediátrica para administración parenteral y oral, respectivamente y que han sido publicadas recientemente en los Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría editados por la Asociación Española de Pediatría⁽²¹⁾. Una vez conocido el resultado del urocultivo, se continuará el tratamiento con el antibiótico de menor espectro al que sea sensible el germen.

La *duración del tratamiento* de una pielonefritis aguda varía entre 10 y 14 días. En lactantes o niños de mayor edad con criterios de ingreso se recomienda la vía parenteral las primeras 48-72 horas, completando posteriormente el tratamiento por vía oral en régimen ambulatorio. Las ITU de vías bajas se tratarán no más de 2-4 días. Los niños menores de 2 años o aquellos a los que se les va a realizar cistouretrografía miccional seriada (CUMS) continuarán tratamiento profiláctico (Tabla 3) hasta conocer el resultado del estudio de imagen⁽²¹⁻²⁴⁾.

SEGUIMIENTO Y ESTUDIO DE PACIENTES AFECTOS DE ITU

La realización de estudios de imagen se lleva a cabo con vistas a detectar la presencia de malformaciones que pue-

TABLA 3. Profilaxis de infección urinaria.

	Dosis mg/kg/día	Frecuencia	Vía administración
Asociación trimetoprim sulfametoxazol	A razón de 2 mg de trimetoprim	1 dosis nocturna	Oral A partir de 8 semanas de edad
Trimetoprim	2	1 dosis nocturna	Oral A partir de 8 semanas de edad
Nitrofurantoina	1-2	1 dosis nocturna	Oral A partir de 8 semanas de edad
Cefalexina	10	1 dosis nocturna	Oral
Amoxicilina	10	1 dosis nocturna	Oral. En menores de 2 meses de edad

dan haber facilitado la infección, así como evaluar la posible repercusión sobre el parénquima renal. Aunque no existe acuerdo unánime en el protocolo a seguir, la conducta más extendida actualmente, en base a los hallazgos encontrados en la ecografía renal, se recogen en la figura 1⁽²¹⁻²⁴⁾.

La gammagrafía renal Tc99-DMSA realizada al menos 6 meses después del episodio agudo permite identificar las posibles secuelas en forma de cicatrices renales^(25,26).

La práctica de CUMS en lactantes con una primera ITU permite identificar la existencia de RVU. Actualmente puede realizarse a los 3-4 días de iniciado el tratamiento antibiótico ya que la tasa de detección de RVU no se incrementa cuando la CUMS se realiza durante la primera semana del proceso agudo cuando se compara con los niños a los que se les ha practicado 4-6 semanas después⁽²⁷⁾.

APORTACIONES RECIENTES DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA AL MANEJO DE LA INFECCIÓN URINARIA

Los nuevos modelos de gestión de nuestro Sistema de Salud obligan al pediatra a justificar el gasto sanitario según la *medicina basada en la evidencia (MBA)*. El coste de la prevención de una ITU de vías altas que llegue a progresar a insuficiencia renal crónica se ha estimado en 5 millones de dólares en el Reino Unido y 15 en EE.UU.⁽²⁸⁾. Por este motivo, cada vez con mayor frecuencia, están apareciendo estudios sobre el manejo de la ITU en la edad pediátrica de acuerdo con la MBE.

Referentes al diagnóstico

La Academia Americana de Pediatría⁽²⁹⁾ recomienda sospechar ITU en los lactantes entre 2 meses y 2 años que con-

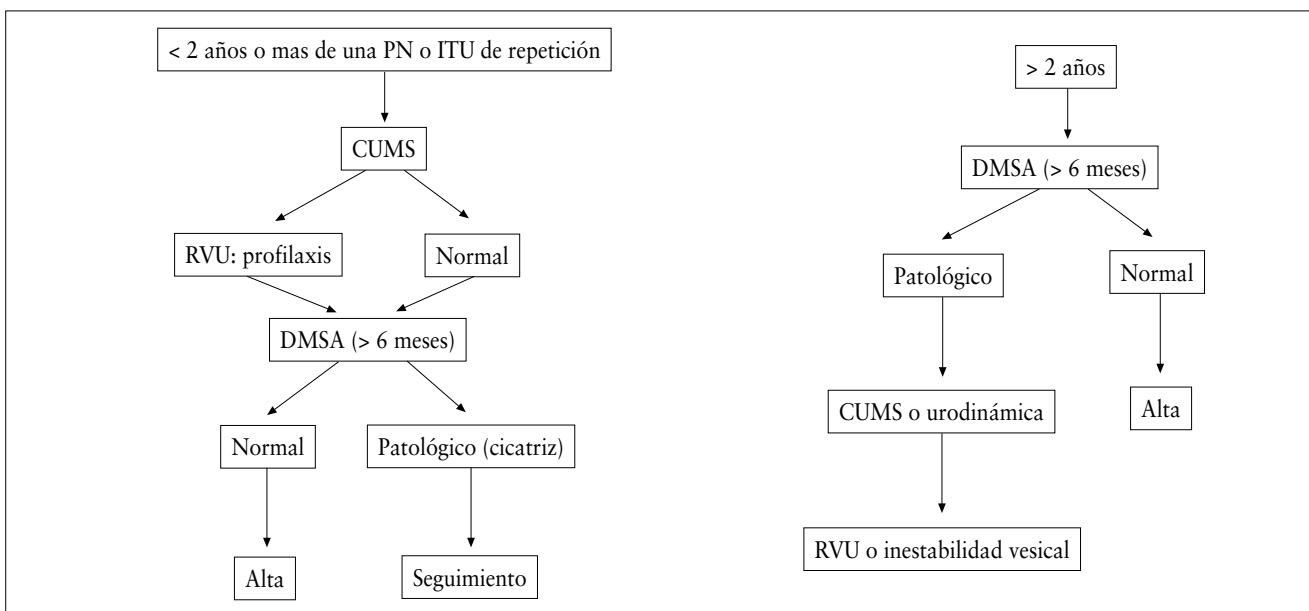


FIGURA 1. ITU con ultrasonografía renal normal.

sulten por fiebre sin foco, obligando a la recogida de orina por punción suprapúbica o sondaje vesical para realizar urocultivo antes de iniciar el tratamiento empírico. En ningún caso se puede diagnosticar ITU en esta edad sin un recuento de gérmenes considerado como positivo en el urocultivo obtenido de acuerdo con esta metodología.

Referentes al tratamiento

La Academia Americana de Pediatría⁽²⁶⁾ recomienda tratamiento hospitalario por vía parenteral a los lactantes entre 2 meses y 2 años con sospecha de ITU y signos de afectación grave del estado general. Si la respuesta al tratamiento a las 48 horas no fuera satisfactoria, debe realizarse un nuevo urocultivo. Los niños con criterios para iniciar tratamiento parenteral pueden completarlo (7-14 días) por vía oral. Tras haber completado el tratamiento deben recibir quimioprofilaxis hasta completar los estudios de imagen. Sin embargo, recientes estudios de metaanálisis han demostrado que, con los datos actuales, no hay evidencias para recomendarla^(30,31).

Acaba de ver la luz una Revisión Cochrane para determinar los beneficios y complicaciones de las diferentes pautas antibióticas empleadas en el tratamiento de la pielonefritis aguda durante la infancia (recién nacido-18 años) tratados tanto hospitalaria como ambulatoriamente⁽³²⁾. Al comparar la pauta de tratamiento con cefixima oral durante 14 días, con la administración parenteral de ceftriaxona durante 3 días, seguida de cefixima oral hasta completar 14 días de tratamiento, no se encontraron diferencias en cuanto a la duración de la fiebre y presencia de daño renal parenquimatoso en la gammagrafía renal DMSA a los 6 meses del episodio infeccioso agudo si bien, debido a los amplios intervalos de confianza en este último aspecto, los resultados son imprecisos.

Sin embargo, el tratamiento endovenoso exclusivo resultó significativamente más costoso que cuando se empleó combinado con la vía oral (7.382 vs 3.630 dólares EE.UU.). Permanece por dilucidar si los lactantes con pielonefritis aguda deben ser tratados de entrada con cefixima oral, como ha sido defendido recientemente⁽³³⁾, y la influencia que la presencia de RVU de alto grado puede tener en la respuesta terapéutica.

Cuando hubo necesidad de emplear aminoglucósidos, no se observaron diferencias significativas en su eficacia terapéutica entre la administración de una única dosis diaria y la administración cada 8 horas, con similar o reducida toxicidad y menor coste.

La comparación de la eficacia de los diferentes regímenes antibióticos no ha comprobado ventajas o desventajas de unos regímenes sobre otros. Los más aceptados son las cefalosporinas de 3ª generación por vía oral o parenteral, los aminoglucósidos, amoxicilina clavulánico y cotrimoxazol.

Sigue sin alcanzarse un consenso acerca de la duración óptima del tratamiento de las pielonefritis infantiles, aunque clásicamente se recomienda la administración antibiótica entre 7 y 14 días.

Recientemente ha aparecido un metaanálisis^(34,35) sobre el tratamiento, con un mismo antibiótico por vía oral, de las ITU de vías bajas en niños y adolescentes hasta los 18 años, comparando la modalidad de tratamiento corto (2-4 días) con la convencional (7-14 días). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al hallazgo de bacteriuria persistente al final del tratamiento ni recurrencias de ITU en los 15 meses siguientes al episodio inicial en ambas modalidades terapéuticas. Basados en estos hechos el estudio concluye afirmando que el tratamiento corto (2-4 días) ofrece una opción razonable de tratamiento de las ITU de vías bajas.

Los pacientes escolares con bacteriuria asintomática no deben recibir tratamiento antibiótico ya que no presentan mayor riesgo de enlentecimiento del crecimiento renal ni deterioro de la función renal.

Sin embargo, otros dos metaanálisis sobre el mismo tema ofrecen resultados discrepantes. El llevado a cabo por Tran y cols.⁽³⁶⁾ incluye estudios con diferentes pautas antibióticas. En la modalidad de tratamiento largo y corto con amoxicilina, encuentra mayores tasas de curación (basada en la negativización del cultivo) con el tratamiento estándar (5 o más días) que con el corto (1-4 días). Sin embargo, no encuentra diferencias entre los tratamientos corto y largo con trimetoprim-sulfometoxazol, por lo que concluye que la pauta de tres días con este fármaco resulta más efectiva.

Keren y cols.⁽³⁷⁾ confirmaron, en este mismo sentido, que el tratamiento largo da lugar a un menor número de fracasos terapéuticos sin incremento de las reinfecciones y que no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento corto.

Como conclusión, debemos insistir en que un adecuado manejo de las ITU durante la infancia requiere asegurar una correcta recogida de la muestra de orina, que nos permitirá seleccionar con rigurosidad y prontitud a los pacientes candidatos a un tratamiento antibiótico sin tardanza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 309-13.
2. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clin Radiol* 1960; 11: 219-31.
3. Bailey RR. The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132-41.
4. Köllermann MW. Überbewertung der pathogenetischen Bedeutung des vesiko-ureteralen refluxes im Kindesalter. *Zschr Urol Bd* 1974; 67: 573-7.

5. Dick PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *J Pediatr* 1996; 128: 15-22.
6. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30: 587-93.
7. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Wolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 739-44.
8. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88: 688-94.
9. Harbert JC, Andrich MP, Peller PJ. The Genitourinary System. En: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD (Eds). *Nuclear Medicine, Diagnosis and Therapy*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 1996. p. 713-43.
10. Piepsz A, Colarinho P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, et al. Guidelines for ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: BP37-41.
11. Fernández-Menéndez JM, Málaga S, Matesanz JL, Solís G, Alonso S, Pérez-Méndez C. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Pædiatr* 2003; 92: 21-6.
12. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid test for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 507-11.
13. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 438-42.
14. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J, and the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 895-903.
15. Al-Orifi F, Mc Gillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr* 2000; 137: 221-6.
16. Latorre C, Noguero M, Mira A. Evaluación de la tira reactiva para el diagnóstico de infección urinaria en niños y adultos. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 286-9.
17. Doley A, Nelligan M. Is a negative dipstick urinalysis good enough to exclude urinary tract infection in paediatric emergency department patients? *Emerg Med* 2003; 15: 77-80.
18. Hansson S, Brandström P, Jodal U, Larsson P. Low bacterial counts in infants with urinary tract infection. *J Pediatr* 1998; 132: 180-2.
19. Downs SM. Technical report urinary tract infections in febrile infants and young children. *AAP. Pediatrics* 1999; 103: 1-60.
20. Cornu C, Cochat P, Collet JP, Delair S, Haugh MC, Rolland C. Survey of the attitudes to management of acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 275-7.
21. Loris C, Carpena R, Escribano J, Málaga S. Infección urinaria. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos nefrourología pediátrica*. Delgado A, Málaga S eds. AEP. Madrid 2001; p. 165-74.
22. Chon CH, Lai FC, Dairiki LM. Pediatric Urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1441-59.
23. Espinosa Román L. Infección urinaria. En: *Nefrología Pediátrica*. García Nieto V, Santos F eds. Madrid: Aula Médica, 2000. p. 205-16.
24. Espino M. Guías de actuación clínica: Infección urinaria. XIV Curso Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica. Oviedo, mayo 2003.
25. Hoberman A, Charrón M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348: 195-202.
26. Stapleton B. Imaging studies for childhood urinary tract infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 251-2.
27. Mahant S, To T, Friedman J. Timing of voiding cystourethrogram in the investigation of urinary tract infection in children. *J Pediatr* 2001; 139: 568-71.
28. Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigation routines. *Paediatric Nephrology* 1997; 11: 174-7.
29. AAP Committee on Quality Improvement: Practice Parameter: The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-51.
30. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal*. 2002; 163: 523-9.
31. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001; 138: 868-74.
32. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Sys Rev* 2003; (3): CD003772.
33. Hoberman A, Wald E, Hickey R, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79-86.
34. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Sys Rev* 2003; (1): CD003966.
35. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002; 87: 118-23.
36. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infection in children: A meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr* 2001; 139: 93-9.
37. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized controlled trial comparing short and long course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002; 109: E70-0.

Actitud terapéutica ante la patología infecciosa pediátrica en Atención Primaria: tratamiento empírico o tratamiento basado en la evidencia

J.E. García Sánchez¹, B. Pérez Gorricho²

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las enfermedades infecciosas, como el de otras patologías, tanto en la edad pediátrica como en otros momentos ulteriores de la vida, debe basarse en datos probados científicamente. Ni las opiniones personales sin sustrato científico, ni la costumbre, ni la transmisión oral, ni la información de estudios observacionales –sin pasar por el tamiz de la crítica– son métodos válidos de selección terapéutica.

A la hora de establecerse un tratamiento adecuado, se puede optar por uno de las siguientes opciones: en los principios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) –o en sus pruebas– o en los de la Terapia Empírica. En cualquier caso, la terapéutica antiinfecciosa suele ser en general, empírica.

Hay muchas razones que justifican este empirismo. Un porcentaje importante de estas razones son de índole microbiológica, por la dificultad en la disponibilidad de laboratorios y especialistas en microbiología. A ello se agrega la falta de calidad en la obtención de la muestra adecuada; muestras no representativas, mal recogidas o tomadas después de instaurarse el tratamiento con antibióticos. Mala conservación y transporte. Todos estos aspectos conllevan a un error diagnóstico y, en consecuencia, un tratamiento incorrecto. Si la muestra no es representativa los pasos ul-

teriores no tienen sentido, es decir, si se cultiva saliva y no secreción respiratoria baja, los resultados reflejarán la microbiología oral y nunca la de la neumonía. Por otra parte, si el transporte y conservación de las muestras falla durante el envío, los microorganismos pueden perder viabilidad, proliferar o quedar enmascarados por el crecimiento de la flora acompañante, invalidando cualquier resultado. Además, hay un hecho clave, el paciente no siempre puede esperar a que se le administre un tratamiento o hasta que el pediatra reciba el resultado del estudio microbiológico, cuya duración con el sistema tradicional vigente puede retrasarse varios días. La práctica obliga a la obtención de las muestras adecuadas y a la instauración del tratamiento empírico adecuado, bien basado en la MBE o en el empirismo tradicional. Si fuera necesario, la decisión terapéutica se ajustará a los resultados microbiológicos, pero esta posibilidad de corrección no excluye la alternativa a un tratamiento adecuado como primera elección, ya que en muchas ocasiones será vital para el paciente. Los métodos microbiológicos de diagnóstico rápido, cada vez más numerosos y cercanos a la clínica, pueden ser la solución, particularmente si en un futuro pueden incluir, además, datos de sensibilidad o resistencia⁽¹⁾.

La terapia antibiótica que se emplee con un criterio de selección u otro debe ser racional, es decir, sólo en infecciones bacterianas o fúngicas, con una dosificación y duración adecuadas y teniendo en cuenta interacciones y toxicidad. En la edad pediátrica, un factor limitante es precisamente el de los fenómenos adversos. Los efectos adversos comprobados como los debidos a tetraciclinas, o presuntivos como los de las fluorquinolonas. Estos hechos condicionan totalmente la introducción de los nuevos antibióticos hasta que no se disponga de estudios suficientes en adultos para entonces administrarlos a niños. La edad pediátrica abarca un amplio período cronológico de la vida, período en el que su uso puede condicionar la utilidad futura de los antibióticos en el paciente y en su comunidad.

Palabras Clave: Infecciones pediátricas; Medicina basada en la evidencia; Atención Primaria.

Correspondencia: Beatriz Pérez Gorricho.
Hospital Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo 65.
28009 Madrid
Recibido: Diciembre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(1):76-80

Lo que diferencia el *tratamiento empírico basado en la evidencia del empirismo tradicional* son los criterios de selección de los antimicrobianos.

¿CÓMO DEFINIMOS LA MBE?

La MBE se define como “*la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor prueba científico-clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales*”⁽²⁾. La aplicación de este sistema en los cuidados que recibe el paciente implica el paso del sistema de acceso tradicional al paciente-problema, por un nuevo sistema donde el profesional debe utilizar la información de la literatura de mayor evidencia (validez de los artículos, comprensión de los resultados), para complementar los conocimientos en ciencia y la experiencia clínica acumulada. Se estructura básicamente en tres escalones lógicos, coherentes y rigurosos. El primero, aparentemente sencillo pero no exento de dificultad, es *saber qué queremos*, formularnos una pregunta clínica bien estructurada que, desde un punto de vista académico es, *la pregunta*. Preguntas sobre conocimientos previos y sobre resultados evolutivos. Su representatividad y adecuación son fundamentales ya que marcarán de forma definitiva todo el proceso y su validez. Al igual que las muestras clínicas, una pregunta inadecuada no resolverá nuestro problema o lo hará de una forma errónea.

A esta formulación le sucede un segundo escalón que implica la búsqueda de respuestas a esa pregunta, respuestas que deben ser concretas y cuantificables y que sólo pueden provenir de las mejores *pruebas científico-clínicas* existentes. La calidad (las mejores) hay que evaluarla (tercer paso del proceso) y no asumirla, tan sólo por el hecho de haber sido publicada, por el prestigio de los firmantes o porque aparece en tal base de datos. Cuando asumimos como principio inherente a la ciencia la honestidad científica y por tanto dar por supuesto un principio básico de la ciencia, como será la reproducibilidad, nos encontramos también el “clonaje mental” provocado, en muchas ocasiones, por la ambición curricular⁽¹⁾.

En cuanto a *la pregunta*, existen dos elementos básicos, el *paciente* y la *enfermedad*, en este caso *enfermedad infecciosa*, y puede ir orientada hacia la eficacia terapéutica, la aparición de efectos adversos, el desarrollo de resistencias, el pronóstico, la relación coste/efectividad, etc.

La *búsqueda* de las *mejores pruebas científico-clínicas* puede ser complicada, es necesario disponer de recursos electrónicos (ordenadores capaces, conexiones adecuadas a la red, suscripción para determinadas fuentes electrónicas) y de tiempo para realizarla y analizarla, y adicionalmente de una suficiente formación en métodos de investigación e idioma. Los clínicos deben recibir una formación adecuada para encontrar, evaluar y aplicar la mejor evidencia. Esta práctica requiere tiempo y esfuerzo. En lo que respecta a ser “usuarios de la evidencia”⁽³⁾, requiere consultar revisiones

de temas que respondan a preguntas de aspectos clínicos muy específicos. Medline y PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/) nos brindan metaanálisis y revisiones que organizan la información, o bien en revisiones y en bases de datos como Cochrane Library, en temas de prevención y terapéutica. La publicación Evidence-Based Medicine es un recurso de mucha calidad y muy útil para el clínico en la integración de información y organización de datos esenciales para la práctica clínica de cabecera en lo que respecta a aspectos diagnósticos y pronósticos.

La integración de todos estos recursos será el máximo alcanzable en la información basada en la evidencia y, aunque en el momento actual la metodología del análisis es aún deficitaria, promete para el futuro mejoras muy importantes que la acercarán al ideal.

En cuanto a la *validez de las pruebas*, dada la dificultad de evaluación, se han establecido una serie de niveles de calidad con la finalidad de ayudar al facultativo que utiliza esta práctica médica en el proceso de selección. Así, se consideran de *buena calidad* los metaanálisis y los ensayos clínicos controlados, aleatorios y de muestra grande (o proporcional a la prevalencia). Son de *calidad moderada* los ensayos clínicos prospectivos y no aleatorios, los estudios de corte y los estudios caso-control, y de *mala calidad* las series clínicas no controladas, los estudios descriptivos, los informes de comités de expertos, las conferencias de consenso y los casos. Así, la regla de oro de la MBE es el ensayo clínico. La importancia del ensayo clínico en las enfermedades infecciosas queda manifestado en un hecho singular: el primer ensayo clínico realizado fue el que probó la eficacia de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis⁽⁴⁾.

LÍMITES DE LA MBE EN SU APLICACIÓN EN PATOLOGÍA INFECCIOSA

Una vez asumidas todas las dificultades anteriores, ¿qué validez tienen las pruebas cuando las aplicamos a las enfermedades infecciosas? Cuando consideramos el tratamiento de enfermedades no infecciosas, la MBE valora implícita y explícitamente al paciente y el fármaco, y se establece una corriente bidireccional que incluye farmacocinética por un lado y eficacia, toxicidad e interacciones, por otro (Fig. 1). Sin embargo, cuando se aplica a las enfermedades infecciosas y, utilizando el clásico triángulo de Davis, entra en juego un tercer factor en discordia, el microorganismo causal, con lo que, de entrada, la corriente bidireccional se triplica y ello antes de contemplar la enorme plasticidad del microorganismo con relación al fármaco, fenómeno que conocemos como sensibilidad o resistencia (Fig. 2)⁽¹⁾.

En este sentido, existe un *principio básico*, al menos desde un punto de vista microbiológico: una infección producida por una *bacteria altamente resistente* a un antimicrobiano, cuando se trata con él, si la infección se cura es por

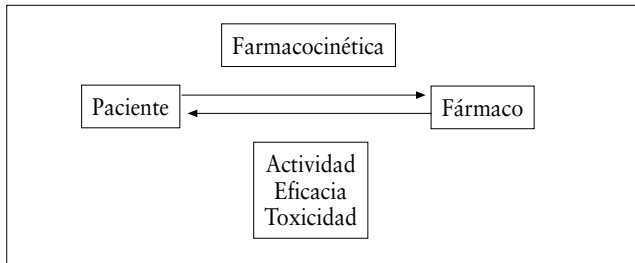


FIGURA 1. Medicina basada en la evidencia y terapéutica. Enfermedades no infecciosas.

las defensas del huésped, nunca por el antimicrobiano. Este factor es el mayor limitante de la MBE en las enfermedades infecciosas junto con la escasez de datos publicados sobre nuevos antibióticos. La MBE tiene un valor enorme cuando se emplea en infecciones en que los patógenos tienen una sensibilidad similar en los distintos países o en patógenos concretos, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, etc.

Existe controversia entre este concepto de sensibilidad/resistencia y eficacia clínica. En Atención Primaria e infección respiratoria, a pesar de los niveles de resistencia se obtienen con elevada frecuencia buenas respuestas clínicas, aun cuando se han tratado con antimicrobianos con altas probabilidades de ser ineficaces. La explicación es muy sencilla y viene dada por la simulación de eficacia de los antimicrobianos en infecciones víricas y bacterianas autolimitadas. Más aún, centrándonos en las únicas infecciones susceptibles de tratamiento antimicrobiano, las infecciones producidas por bacterias, es obligado señalar que muchas pueden curar espontáneamente (otitis, sinusitis aguda, neumonías, ITU no complicadas). Dos ejemplos pueden ser ilustrativos: a) el retraso en la instauración de un tratamiento antibiótico para las otitis medias sólo condiciona la necesidad de mayor vigilancia y más consumo de analgésicos⁽⁵⁾, y b) las neumonías en pacientes jóvenes sin comorbilidad suelen tener buen pronóstico⁽⁶⁾. Si se trata una infección con antibióticos específicos de germen y eficaces, éstos logran erradicar, acortar la duración, evitar complicaciones inmediatas (extensión, bacteriemia...) y tardías (fiebre reumática), evoluciones desfavorables y obviar un seguimiento meticuloso (fines de semana, viajes, carga asistencial...). La necesidad de pruebas de sensibilidad es obligada en infecciones graves, y tanto más cuanto más inmunodeprimido se encuentre el paciente.

Es necesario recordar también que no debemos exagerar las bondades de los antibióticos pues, si bien son muy eficaces, no son fármacos inocuos, sino que tienen multitud de efectos negativos (efectos secundarios, interacciones, desequilibrios ecológicos de la flora, inducción y selección de resistencias, etc.). Así, si se administra un antimicrobiano ineficaz, además de no curar estamos favoreciendo la aparición de efectos negativos. En el supuesto

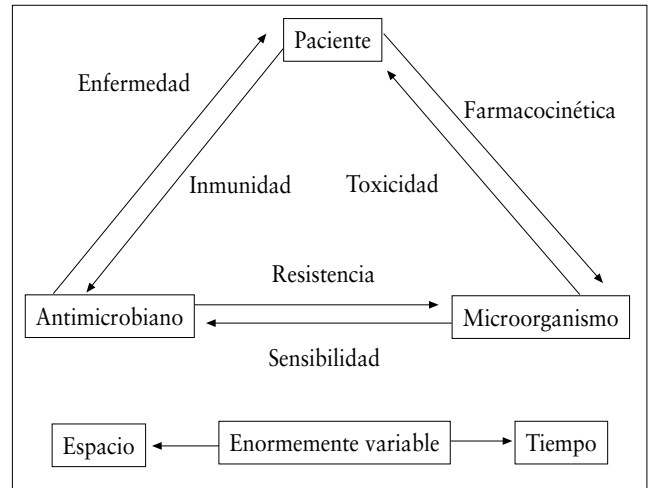


FIGURA 2. Medicina basada en la evidencia y terapéutica. Enfermedades infecciosas.

caso de que en un paciente concreto no se produzcan los efectos negativos “clásicos” del antibiótico, su mera utilización contribuirá a la “riqueza antibiótica” del ambiente y actuará sobre las bacterias de la flora contribuyendo, en último término, a la temida amenaza de la antibioterapia, la resistencia.

Un aspecto que con frecuencia se olvida es que la MBE está orientada a resolver un problema de un paciente concreto, aunque es incuestionable que la práctica rutinaria de este procedimiento tiene un impacto sobre un amplio colectivo de pacientes. Esto lleva implícito, no sólo sus características fisiológicas y patológicas individuales, sino la epidemiología de la sensibilidad/resistencia en su comunidad, hecho trascendente pues determinará las alternativas terapéuticas reales o, mejor dicho, los antibióticos eficaces aplicables a ese paciente.

La resistencia cambia de un país a otro y muestra una tendencia creciente; por lo tanto, si consideramos los ensayos clínicos de alta calidad, como la prueba científica ideal de la MBE, sólo serán útiles si son locales y actuales, y esto, en muchas ocasiones, no es sencillo⁽¹⁾.

Un ejemplo que puede hacer fácilmente entendible el tema que tratamos es una simulación de un problema frecuente y, en ocasiones “complicado”, como es el tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). Al buscar respuestas de calidad (ensayos clínicos) en los últimos 6 años (1997-2002) empleando MEDLINE (Pubmed) –fuente primaria dependiente de la Biblioteca Nacional de los EE.UU. con acceso gratuito a resúmenes y en ocasiones a textos completos, en la que la información se localiza fácilmente mediante palabras clave y que permite poner filtros metodológicos–, obtenemos 129 registros. Si centramos la búsqueda a España, ¡no hay datos! Esta es la principal limitación de la MBE en enfermedades infecciosas: no

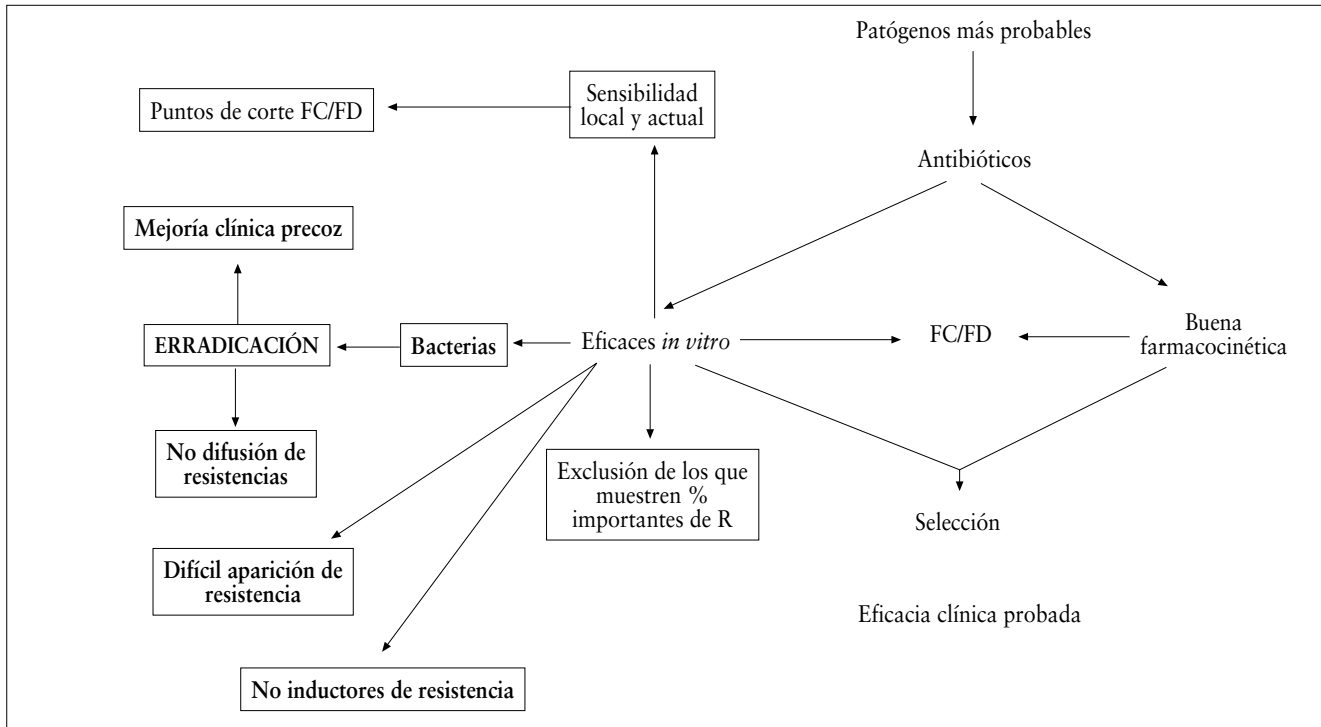


FIGURA 3. Tratamiento empírico actual.

hay datos de nuestro medio y los datos de otras latitudes, si existen, reflejan situaciones de sensibilidad/resistencia –para bien o para mal– diferentes a las nuestras y, por tanto, no es posible extrapolar datos ni sacar conclusiones válidas. Analizando la información publicada sobre enfermedades infecciosas para salud infantil en *Evidencia Clínica Concisa*, por ejemplo, en otitis media, los datos existentes solo prueban que los antibióticos son mejores que el placebo, pero no existen diferencias entre ellos⁽⁸⁾.

Un aspecto prioritario es ser crítico con la información. Con frecuencia las valoraciones institucionales o de ciertos colectivos, con relación a los nuevos antibióticos, de utilización infrecuente en pediatría, señalan que éstos no tienen ventaja sobre fármacos previamente existentes, claro está, con estudios clínicos que no consideran nuestra realidad de resistencia y que no se corresponden con lo que ocurre posteriormente con el uso. Por otra parte, es cierto que no todos los nuevos antibióticos superan a los más antiguos como, por ejemplo, en la infección respiratoria sucede con la amoxicilina más ácido clavulánico.

La medicina basada en la evidencia, sin embargo, puede ser muy útil en otros parámetros de la antibioterapia como duración, momento de la instauración o efectos secundarios⁽⁷⁾.

El *tratamiento empírico antiinfeccioso tradicional* parte de un razonamiento mental muy sencillo: en esta infección, ¿qué patógenos pueden estar implicados? ¿Cuál es su sensibilidad probable a los antibióticos? (microbiología). ¿Cuáles

llegan adecuadamente al foco de infección? (farmacodinámica). De acuerdo con estos datos, seleccionar el antimicrobiano que haya demostrado eficacia clínica (clínico). Aquí también hay que ser cuidadoso. Es frecuente que en ciertas informaciones se incluyan datos de antibióticos de eficacia clínica de otros países y en otros datos de sensibilidad de bacterias que no se corresponden con nuestra microflora.

Sin embargo, el tratamiento empírico actual va mucho más allá. En cuanto a los aspectos farmacológicos, no sólo se analiza que el antimicrobiano llegue o no al foco sino que en general tenga una buena cinética antiinfecciosa. En cuanto a la eficacia *in vitro*, da un paso más allá de la sensibilidad y se valora la sensibilidad local y actual empleando puntos de corte farmacocinéticos/farmacodinámicos y se excluyen aquellos antimicrobianos que muestren una alta resistencia, principio fundamental del tratamiento: sólo se debe tratar con antimicrobianos eficaces *in vitro* o que *in vivo* sufran transformaciones que aumenten su actividad (pirazimamida y tuberculosis) (Fig. 3). Además, deben ser: a) si es posible bactericidas, condiciona una erradicación que se traduce por una mejoría clínica precoz y una mayor dificultad en la difusión de la resistencia; b) de difícil adquisición de resistencia (para ello se han desarrollado técnicas que permiten predecir su aparición como la concentración que previene la mutación). En este punto, no es necesario ir a antimicrobianos muy modernos para encontrar esta propiedad como demuestra el hecho de que la re-

sistencia a la penicilina de neumococo se ha producido paso a paso por modificaciones paulatinas de sus PBPs, pero otros antibióticos, como amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación, aún mantienen una alta eficacia cuando se utilizan a dosis altas⁽⁸⁾, mientras que la resistencia a los nuevos macrólidos ha sido rápida y, en nuestro medio, de alto nivel⁽⁹⁾; y c) no ser inductores de resistencia. Un cumplimiento incompleto de los criterios microbiológicos y farmacológicos de forma aislada no justifica plenamente ciertos fracasos clínicos. Se han buscado otros parámetros que reflejen mejor la eficacia clínica y microbiológica, y éstos son los criterios FC/FD que se incorporan a la terapia empírica actual y que correlacionan los datos de eficacia antimicrobiana con los datos farmacológicos. Como dato microbiológico se suele utilizar la CMI y como farmacológico la C_{max} , el tiempo sobre la CMI o el área bajo la curva, en cada caso, en relación con el tipo de acción del antimicrobiano. Con el desarrollo de la informática se hacen simulaciones con estos parámetros incluyendo distintos datos farmacológicos y diferentes CMIs (simulación Montecarlo) que son mucho más precisas. Se establece un valor numérico de estos parámetros, con una puntuación en su forma experimental y en su respuesta clínica y se establecen los puntos de corte de estos parámetros que marcan el margen de eficacia/ineficacia del antibiótico concreto⁽¹⁾.

En cualquier caso, los antimicrobianos seleccionados con estos criterios deben haber demostrado su eficacia clínica en estudios para el registro, tanto comparativos como no comparativos y derivados del “uso compasivo”, postregistro y derivados del uso clínico que en último término determinará su validez terapéutica ya que analiza aspectos fundamentales como la toxicidad o la aparición de fracasos durante el tratamiento. En este sentido, es importante señalar como quinolonas con muy buenas características microbiológicas y, *a priori*, de utilidad clínica como temafloxacino o trovafloxacino tuvieron que ser retiradas por problemas de toxicidad o como se concreta la posibilidad de fracasos terapéuticos por resistencia (*Enterobacter* spp y cefalosporinas de 3ª generación), o por actividad intrínseca moderada (quinolonas respiratorias y *S. pneumoniae*), etc.^(10,11).

El tratamiento empírico actual se traduce en la publicación de guías y consensos terapéuticos elaborados “con nueva mentalidad”, pues los tradicionales son los de menos evidencia científica para la MBE. Es imprescindible que estén elaboradas por expertos pertenecientes a diferentes disciplinas pediátricas contando con farmacólogos microbiólogos clínicos para que la selección de antibióticos sea “multisectorial” y englobe todos los aspectos y parámetros necesarios para poder prever una elevada eficacia y solventar los problemas reales de la clínica. Los pasos son los siguientes ante un cuadro clínico determinado preguntarnos: ¿cuál es la etiología más probable?, ¿cuál es la sensibilidad esperada, ahora y en nuestro medio, de esos posibles agentes?, de los

agentes activos *in vitro* ¿cuáles tienen buenos criterios FC, FD y FC/FD?, ¿cuáles se han mostrado eficaces en clínica? En este último apartado se buscarán las evidencias disponibles que serán tanto mejores cuanto mayor sea su calidad y, en cualquier caso, adaptadas a nuestro medio.

Por último, los antimicrobianos sólo deben utilizarse cuando están indicados y seleccionando aquellos que, siendo eficaces clínica y microbiológicamente, sean seguros. Por otra parte, el control del consumo y gasto de antimicrobianos debe ser eminentemente educativo. Además, aunque tradicionalmente en el tratamiento de una enfermedad infecciosa se ataca el microorganismo y no a una mala fisiología orgánica del paciente. En el momento actual se empieza a disponer de tratamientos eficaces para luchar contra los desequilibrios fisiológicos que desencadenan los microorganismos, como la proteína C reactiva activada recombinante en el tratamiento de la sepsis⁽¹⁾ una estrategia a basar en la evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- García Sánchez JE, García Sánchez E, Fresnadillo MJ. Tratamiento empírico o tratamiento basado en la evidencia. Rev Esp Quimioter. 2003; 16: 127-31.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. Br Med J 1996; 312: 71-2.
- Ena J. Infection Control and Use of Evidence-Based Medicine. Chapter 4, p. 42-52. En: Prevention and Control of Nosocomial Infections. R. Wenzel. L. Williams and Wilkins 4ª. Edición, 2003.
- García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ. Editorial: Terapia antimicrobiana y medicina basada en la evidencia. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 13-6.
- Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavey J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. BMJ 2001; 322: 336-42.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. JAMA 1996; 275: 134-41.
- Evidencia Clínica Concisa. Bogotá: Grupo Editorial Legis S.A. 2003.
- Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995; 333: 474-80.
- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-73.
- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991; 115: 585-90.
- Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002; 346: 747-50.

ENERO 2004

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
1 ^{er} Curso Interactivo, a través de Internet, de Atención Integral al Niño y Adolescente con Asma. Gratuito. 8,7 créditos CFC	Matriculación hasta el 28 de febrero	Vía Internet	www.aepap.org/gvr/
II Diploma Superior Internacional de Pediatría Tropical, organizado por el Centro Nacional de Medicina Tropical (duración, 4 meses)	12 enero a 14 de mayo	Madrid-Escuela Nacional de Sanidad	Dr. Jorge Morgado: j.morgado@isciii.es, Tel.: 91 822 222 82 Fax: 91 387 77 56
Curso de Instructores en RCP Pediátrica y Neonatal	29-31 enero	Hospital Gregorio Marañón Madrid	Jesús López-Herce: pielvi@ya.com Tel.: 915290327 y 915290308

FEBRERO 2004

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
1 ^{er} Curso Interactivo, a través de Internet, de Atención Integral al Niño y Adolescente con Asma. Gratuito. 8,7 créditos CFC	Matriculación hasta el 28 de febrero	Vía Internet	www.aepap.org/gvr/
Curso de "Patología Maxilofacial" para alumnos de doctorado	2-6 febrero	Madrid	http://www.secom.org/agenda/verevento.html?ref=43
Cursos de RCP avanzada en Pediatría del año 2004	9-14 febrero	Hospital Gregorio Marañón Madrid	Luis Sancho: lsancho@salud.madrid.org Tel.: 915290327 y 915290025
Cursos para Educadores en Asma	12-14 febrero	Palma de Mallorca	www.respirar.org/cursoeducadores
I Curso RCP Neonatal (4 turnos)	16-26 febrero	Lanzarote	sitio web
Curso de Ventilación Mecánica en Pediatría del Grupo de Respiratorio de la SECIP	25-28 febrero	Hospital Gregorio Marañón Madrid	Jesús López-Herce: pielvi@ya.com Tel.: 915290327 y 915290308

MARZO 2004

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
X Curso de Actualización en Cardiología Pediátrica y XI Reunión de Cardiología Pediátrica para enfermería	3-6 marzo	Aula Magna Hospital Gregorio Marañón Madrid	Tel.: 91 529 04 68 Fax: 91 529 01 07 cmaroto44@hotmail.com
II Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, SEIP	4-6 marzo	Altea	http://perso.wanadoo.es/yemel/
XXXI Curso de Avances en Inmunología y Alergia Pediátrica (Curso de Doctorado de la Universidad de Barcelona. 20 horas (2 créditos))	11-12 marzo	Hospital San Juan de Dios (Barcelona)	martinmateos@hsjdbcn.org
XI Simposio de Pediatría Social "El Adolescente ahora" Club de Pediatría Social	12-13 marzo	Barcelona	www.clubdepediatriasocial.org
Cursos de RCP avanzada en Pediatría del año 2004	22-26 marzo	Hospital Gregorio Marañón Madrid	Luis Sancho: lsancho@salud.madrid.org Tel.: 91 529 03 27 y 91 529 00 25
Curso de Actualización en Radiología Pediátrica de la Sociedad Española de Radiología Pediátrica	25-26 marzo	Hospital Universitario Infantil Niño Jesús Madrid	Ana Díaz (Secretaria de Rx) Tel.: 91 503 59 00 Fax: 91 574 46 69 ggomez.hnjs@salud.madrid.org
Curso de RCP Básica y Avanzada en Pediatría	25-27 marzo	Hospital de Basurto (Bilbao)	Dr. Andrés González (Hospital Basurto) andresgo@euskaltel.net
I Jornadas de actualización en Vacunas Organizadas por el Comité Asesor de Vacunas de la AEP y el Colegio Oficial de Médicos de Almería.	26-27 marzo (14 horas lectivas)	Colegio Oficial de Médicos de Almería	Colegio Oficial de Médicos de Almería, telef. 950233122 COMEAL@telefonica.net
II Jornada de actualización en Pediatría de Atención Primaria de la Sociedad de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura	27 marzo	Don Benito (Extremadura)	www.spapex.org
IV Curso de Ventilación Mecánica en Pediatría. Grupo de Trabajo de Respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos	31 marzo a 3 de abril	Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)	jmedina@hcas.sespa.es crey@hcas.sespa.es Tel. y Fax: 985 10 87 07

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES EN ATENCIÓN PRIMARIA

Drobnic L.

Barcelona: Grupo Vita; 2003.

3ª Edición

El Dr. Drobnic y un amplio grupo de especialistas, casi todos ellos pertenecientes al Hospital del Mar de Barcelona, presentan esta tercera edición de una obra destinada primordialmente a los médicos de atención primaria. Editado en forma de manual de bolsillo, el volumen pretende aunar concisión y claridad, enfoque práctico y rigurosidad, lo que consigue casi siempre. Ello se debe al esfuerzo de los numerosos coautores y a la labor de coordinación del Dr. Drobnic.

Tras unos capítulos iniciales destinados a aspectos básicos de la terapia antibiótica y de su aplicación en situaciones especiales, se abordan detalladamente las distintas patologías infecciosas.

El estilo directo y sumamente didáctico y el apoyo de gráficos y tablas contribuyen a facilitar la tarea de consulta. Obra muy recomendable en su género.

A. Muñoz Villa

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL ADULTO Y EN EL NIÑO

Arranz MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M.

Madrid: Nova Sidonia Ed.; 2003

Este libro, prologado por el Dr. Francesc Grau, del Grupo Español de Neuro-Oncología (GENO), se ha planteado por sus autores como una revisión exhaustiva de la patología tumoral del sistema nervioso central. Desde la epidemiología a las nuevas terapias, se estudian todos los aspectos de dicha patología; esto no habría sido posible sin la colaboración de más de un centenar de especialistas españoles. Si bien la obra se centra primordialmente en los aspectos terapéuticos, se han incorporado también capítulos dedicados a la biología molecular, anatomía patológica y diagnóstico por imagen.

Nos han parecido especialmente interesantes los capítulos dedicados a factores pronósticos y a los tumores cerebrales en la infancia. La edición está muy cuidada.

A. Muñoz Villa

FE DE ERRATAS

En el VOL. 59 N°3, 2003, en el artículo “Meningitis bacteriana infantil. Revisión de 6 años (1996-2001)” de M. Menéndez-Rivas Villamil, B. Hernández Milán, J. Cano Fernández, E. Villalobos Pinto y J.C. López Robledillo:

En la página 240, Figura 3. *N. meningitidis*. CMI-penicilina (1995-2001), donde dice: “Cepas: 41” debe decir “Cepas S: 41”, donde dice “Cepas MR: 48” debe decir: “Cepas MR: 59”

En la página 241, Tabla 2. Agentes etiológicos. En la línea que corresponde a *Salmonella* y *M. tuberculosis* quedaría así:

		1991-1995	1996-2001
	<i>Salmonella</i>	1	0
<i>M. tuberculosis</i>		8	5

Recuerdo y despedida al Dr. Manuel Quero Jiménez

En pleno verano de 2003 se produjo la desaparición de Manolo Quero. El que fue una figura relevante de la medicina española en el último cuarto de siglo se ha ido repentinamente. Para quienes tuvimos el placer de cultivar su amistad y el honor de colaborar profesionalmente con él, Manolo Quero pertenece al reducido número de personas que nos ha dejado una huella imborrable.

Su trayectoria profesional, tras su paso por la cátedra del Prof. Casas, se inició en el Hospital Infantil La Paz en Madrid. Bajo la dirección del Prof. Jaso, el Infantil de La Paz se convirtió en un referente obligado para la Pediatría española. Es impresionante el número de figuras destacadas en todas las facetas de la Pediatría que surgieron de esa institución.

La labor de Manolo Quero en la Cardiología Pediátrica fue especialmente importante. La hemodinamia, la estrecha relación con la cirugía cardíaca pediátrica, su intensa vinculación profesional con América Latina (reflejada en el gran número de cardiólogos pediatras hispanos formados por él) son algunos aspectos de su labor.

Paralelamente, sus publicaciones científicas le convirtieron en punto de referencia internacional en su especialidad.

Una vez formados en La Paz un sólido equipo humano y una excelente estructura asistencial, se sintió llamado a una nueva empresa. En 1977 puso en marcha el Servicio de Cardiología Pediátrica del nuevo Hospital Ramón y Cajal, también en Madrid. Allí se volcó en la puesta en marcha del Servicio y en su consolidación. En el Hospital Ramón y Cajal fue llamado a tareas de gestión y desempeñó durante varios años el cargo de Director Médico, que simultaneó siempre con su labor asistencial y científica.

Los últimos años fueron para Manolo duros en su ámbito personal y en su propia salud. Nada hacía, sin embargo, presagiar el brusco desenlace que se produjo una calurosa mañana de finales del pasado mes de agosto.

Para el amigo y compañero, para el brillante profesional y prestigioso científico, nuestro más emocionado adiós. Hasta siempre, Manolo.

**M. Hernández,
A. Muñoz**

NORMAS DE PUBLICACIÓN

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general/especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y/o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos, con original y dos copias en papel y en soporte informático (disquete, CD-ROM ...), deberán presentarse impresos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño folio. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. **Introducción**, especificando los objetivos del trabajo.
2. **Métodos**, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. **Resultados**, exponiéndolos concisamente.
4. **Discusión y conclusiones**.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (enero).

Dibujos y gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en número arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguientes normas:

Apellidos e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 6 se añadirá tras el 6º et al; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Genet 1973; 3: 450-60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw-Hill Book Inc.; 1972. p. 545-616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios.

Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRITICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como "libros recibidos".

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado "métodos" de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética y/o Investigación del centro en el que se ha realizado.

