

Carlton Evans. Antibiotics: uses and abuses. In *Proceedings of 5th International Conference of the Asociacion Peruano Japonesa del Peru.* 1995.

ASOCIACION PERUANO
JAPONESA DEL PERU
DEPARTAMENTO POLICLINICO
PERUANO JAPONES

V CURSO INTERNACIONAL

"ACTUALIZACION EN PEDIATRIA"

9, 10 y 11 de Marzo de 1995
Teatro del Centro Cultural Peruano Japonés
Residencial San Felipe - Jesús María

LIMA - 1995

ON 17.12.95

ON FILE S.C.

La nutrición durante shigellosis y la shigellosis, es el prototipo de una enfermedad del sub-desarrollo y de status socio-económico bajo, así que si nosotros tuviéramos que eliminar la pobreza y el sub-desarrollo, haríamos en gran parte la eliminación de la shigellosis, especialmente la de S. disentería tipo 1, la que es el tipo más severo; no eliminaríamos la shigellosis por completo, porque realmente ha tenido un resurgimiento en los Estados Unidos, debido a las guarderías donde ustedes ven mucha transmisión de niño a niño; pero la realidad, por supuesto, es que no estamos en la capacidad de eliminar ni la pobreza ni el sub-desarrollo, así que como médicos, todavía nos encontramos ante el problema de tratar y rehabilitar nutricionalmente a los niños con shigellosis severa, y no solamente es importante rehabilitar aquellos niños, si no que las lecciones que hemos aprendido y el control de la respuesta inflamatoria pueden ser aplicadas a otras enfermedades inflamatorias, especialmente a enfermedades que producen emaciación como el SIDA.

Recapitulando, no es posible dar alimento durante la fase aguda de shigellosis, una vez que se ha dado una terapia antimicrobiana efectiva, rápidamente desaparece la anorexia; los niños con mucho gusto ingerirán 150 kilo-calorías por kilo o tal vez más, pero la pregunta importante es: ¿Tienen acceso a tal cantidad? Yo se que algunas Organizaciones Internacionales hacen un gran problema sobre las madres que no dan una nutrición adecuada; pero mi experiencia, es que eso no es un problema grande; no es que restrinjan la comida, es que no tienen alimentos; (y tengo un poco de curiosidad acerca de cuál es la situación en el Perú); tal vez no sea posible dar 15% de calorías como proteína en la mayoría de comunidades pobres; definitivamente en Bangladesh, el único momento en que los niños ven proteínas animales, es durante las dos festividades mayores en el año. Así en resumen, aunque éstos estudios tienen implicaciones muy importantes, la traslación en la realidad es siempre un tema difícil de tratar.

USO Y ABUSO DE ANTIBIOTICOS

*Dr. Carlton Evans
Inf. Dis. Physician
Hommer Smith Hospital
London, England*

Cuando se descubrieron los antibióticos fue una creencia generalizada que las infecciones desaparecerían de la práctica médica, pero como sabemos no ha sido así y una de las intenciones de mi charla es señalar algunas de las razones por qué no ha ocurrido eso. Voy a dar alguna de mis experiencias en Inglaterra sobre el mal uso y el control del uso de antibióticos y discutir alguna de las áreas más controversiales con la esperanza de que esto les sea útil a Uds.

Quisiera comenzar con un par de ejemplos, de cuando hicimos una auditoría para la neumonía adquirida en la comunidad de nuestro hospital, encontramos que diferentes médicos usaban diferentes antibióticos con diferentes eficacias y diferentes toxicidades, y toda ésta era terapia empírica antes de que se descubriera cuál era el agente causante, y esto se agrava más aún cuando era un paciente agudamente enfermo; Uds. pueden ver acá una lista de antibióticos, antimicóticos, antivirales, que fueron usados en un paciente con leucemia en una unidad de cuidados intensivos; en los pacientes jóvenes que cada vez agravan su estadio clínico tendemos a usar cada vez más y más antibiótico.

El costo del uso inadecuado de antibióticos no solamente es el fracaso para tratar efectivamente algunas enfermedades y además el desperdicio de algunos recursos limitados, si no también la producción de toxicidad innecesaria y el desarrollo de microorganismos resistentes. Como un resultado de esta situación que está ampliamente difundida en muchos países, la gran

mayoría de hospitales Británicos han introducido políticas en el manejo de antibióticos, las que tienen ventajas y desventajas; inicialmente siempre son poco populares porque restringen mucho la prescripción de los médicos, pero hemos encontrado que después rápidamente se vuelven populares y son ampliamente aceptadas, sobre todo porque al final encontramos que podemos prescribir cualquier droga, siempre y cuando sea autorizado por un médico de mayor jerarquía; en contraste con los lineamientos nacionales estas son políticas de manejo locales, que se determinan en base a la sensibilidad local, así que tienen que ser nacidas del acuerdo entre los clínicos y los bacteriólogos, y se vuelven también pronto populares porque los médicos se vuelven mucho más familiarizados con una lista más corta de antibióticos; y la presión que ejercen las compañías farmacéuticas sobre los médicos se reduce notoriamente; y además como los hospitales empiezan a comprar menos antibióticos pero en gran escala se vuelven menos costosos y cuando se desarrolle resistencia para este número limitado de drogas, se puede cambiar la política. Quisiera ir rápidamente a través de un ejemplo: el primer ejemplo que introducimos en nuestro hospital, es el ejemplo de la neumonía adquirida en la comunidad; en Inglaterra en contraste tal vez con el Perú, los pacientes que tienen son inicialmente sanos del aparato respiratorio, se infectan con un grupo muy pequeño de patógenos, específicamente, sobretodo por streptococo pneumoniae y a otras bacterias atípicas como la Legionella y micoplasma, así que en base a estos conocimientos el tratamiento inicial para una neumonía en nuestro hospital fue limitado a amoxicilina y a eritromicina, con algunas excepciones de la misma manera para la neumonía que se produce en pacientes que ya tienen enfermedad respiratoria previa, se amplía este espectro con el uso de cefotaxima y eritromicina, y las drogas de segunda elección también son definidas por esta política, pero como resultado de esto al final el número de drogas utilizado siempre se ha reducido y los costos también se han reducido en los hospitales donde se han introducido estas políticas de manejo.

Ahora quisiera hablar algo sobre las nuevas drogas que han sido introducidos y las dificultades en su control. Las quinolonas por supuesto ya no son drogas nuevas, pero, cuando recién fueron introducidas, fueron reconocidas como el único agente oral antipseudomónico y como un muy valioso tratamiento para la fiebre entérica; si se hubieran restringido a sólo éstas indicaciones tal

vez su valor clínico todavía seguiría siendo bueno para éstas indicaciones, sin embargo fueron puestas en el mercado como antibióticos de amplio espectro y son usados para infecciones urinarias, infecciones abdominales, infecciones respiratorias, y esto es entendible porque el laboratorio farmacéutico quería recuperar su inversión pero el resultado ha sido que han desarrollado resistencia en una gran amplitud de campo y su valor ahora es mucho menor; lo mismo está sucediendo ahora con los nuevos antibióticos macrólidos, como la claritromicina que por lo menos en el Reino Unido es como 20 o 50 veces más cara que la eritromicina, está siendo usada ampliamente a pesar que tiene el mismo espectro que la eritromicina, y teniendo solo la ventaja que tiene menos efectos colaterales gastrointestinales, y ese mayor espectro que la eritromicina está desapareciendo; así mismo la azitromicina que tiene una farmacocinética única es una droga bastante nueva que tiene el nivel plasmático muy bajo pero alta concentración tisular, puede tener un papel muy importante en el tratamiento de las infecciones por micobacterias, y en profilaxis para infecciones protozoarias, sobre todo en toxoplasma; lamentablemente ha sido usado como un antibiótico de amplio espectro para faringitis y neumonías y ya estamos viendo como esta apareciendo la resistencia microbiana; tal vez el ejemplo extremo del control de nuevas drogas se ilustra en el tratamiento del shock séptico, esa es tal vez la única área terapéutica que está siendo afectada por la nueva biología molecular, pero el anticuerpo para las endotoxinas (las entoxinas), fue puesto en el mercado para el tratamiento de las sepsis a gran negativo, basándose en un estudio muy pequeño que mostraba una ligera mejoría en la mortalidad, esto nos puso en un gran dilema porque estas drogas entoxinas costaba varios miles de libras para cada paciente y muy pocos hospitales de la Gran Bretaña podían darse el lujo de adquirirlas; y lo que es peor cuando se han hecho investigaciones posteriores lo que se ha comprobado es que las entoxinas tal vez lo único que haga es incrementar la mortalidad y mientras tanto estas drogas que son desarrolladas por técnicas moleculares biológicas van a reducir las citokinas y endotoxinas, en los síndromes sépticos, no han encontrado algún lugar en la práctica clínica rutinaria en Inglaterra o en norteamérica; pero los estudios preliminares del anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral, son alentadores aunque también va a ser una droga que muy pocos hospitales podrán adquirir por su alto costo.

Ahora quiero hablar sobre la duración y el número de antibióticos que pueden ser usados para las infecciones; la duración de un curso de tratamiento antibiótico ha sido algo también bastante arbitrario en el tratamiento, y había poca motivación para hacer pruebas con tratamientos más cortos; por lo menos en Inglaterra el seguimiento de pacientes con enfermedad de transmisión sexual es bastante limitado, muy pocos pacientes tienen un seguimiento clínico y muy pocos cumplen con el tratamiento. Recién hace poco se ha comprobado que dosis únicas de algunos antibióticos son efectivas, especialmente en enfermedades como Gonorrea y uretritis no gonocócica, esto a dado lugar a hacer pruebas de monoterapia de una sola dosis en infecciones del tracto urinario, y el tratamiento de infecciones respiratorias en pacientes sin antecedentes de infección respiratoria previa solamente usando antibióticos por 3 a 5 días, y ahora se está viendo con mayor claridad que durante muchos años hemos estado tratando las infecciones con períodos muy largos de antibióticos, y hay muy buenas razones para pensar que mientras más acortemos el tratamiento antibiótico habrá menor desarrollo de microorganismos resistentes; todos estamos bastantes familiarizados con el uso escalonado de potentes antibióticos muy tóxicos en los pacientes críticamente enfermos, y el crecimiento de microorganismos resistentes en este tipo de población es un problema muy grande y creciente, esto ha dado lugar a estudios comparativos randomizados comparando pacientes críticamente enfermos tratados con una o con varias drogas, como podrán ver la gran mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo en pacientes con sepsis por Gram negativo, que generalmente son tratados con 3 o 4 drogas, como por ejemplo: Gentamicina, Vancomicina, Ceftacidima y Metronidazol ó Piprocilina, Gentamicina y Metronidazol y sin número de regímenes similares que todos conocemos; y aunque el número y el tamaño de estas pruebas aún es limitado parece que el tratamiento inicial de la sepsis por Gram negativos es tan efectiva cuando se usa sólo Imipenem (ese es un estudio) y hay otros dos estudios que demuestran que Ceftacidima o Ceftacidima más Metronidazol son igualmente efectivas en el tratamiento inicial de la sepsis a Gram negativos; y hay una preocupación desde hace mucho tiempo acerca del papel de los gérmenes Gram positivos en la sepsis aún no diagnosticadas, y ya hay un estudio grande que demuestra que el uso de la Vancomicina y otro antibiótico que tienen cobertura de Gram positivos pueden retardar en forma segura la septicemia de causa aún no determinada.

Finalmente como muchos de Uds. sabrán, hay evidencias recientes que sugiere que en pacientes con candidemia por *Candida albicans*, el uso de fluconazol es tan efectivo y tal vez más seguro que el uso de anfotericina B, siendo la anfotericina B el patrón de oro que ha durado tanto tiempo. Estos estudios han influenciado grandemente en nuestro manejo de antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos; el uso de antibióticos profilácticos, especialmente en los pacientes inmuno suprimidos es aún muy controversial; hay evidencias que el uso profiláctico de Septrín (Cotrimoxazol) en pacientes con SIDA y con una cuenta baja de CD4 significativamente reduce la morbilidad y la mortalidad por neumocistis carini en SIDA que es la causa más frecuente de muerte; en mi hospital, por lo menos, nos olvidamos frecuentemente que hay estudios similares en pacientes inmuno suprimidos pero que no tienen HIV positivo; después de una inmuno supresión por el uso de corticoide después de 2 ó 3 meses ó por enfermedades malignas en pacientes que no son HIV positivos que sabemos que también son lábiles a la neumonía por neumocistis carini y es muy evidente que también ellos deberían recibir Bactrim como profilaxis. En los pacientes con neutropenia la profilaxis con ciprofloxacina es usada frecuentemente, pero la evidencia que sea beneficiosa es aún controversial.

Creemos que como resultado del uso y abuso de los antibióticos la resistencia antibiótica se ha vuelto un gran problema. Todos sabemos de muchos organismos como por ejemplo, el estafilococo aureus, que es difícil de tratar; pero en Inglaterra algunos gérmenes se están volviendo imposibles de tratar; muchas Unidades de Cuidados Intensivos ahora en la Gran Bretaña están actualmente cerradas y algunas Unidades de Hemodiálisis ya no están aceptando pacientes nuevos, debido al enterococo resistente a Vancomicina. Esta cepa de streptococo fecal es resistente a toda las drogas autorizadas y conocidas, y el tratamiento es tan sólo de soporte ó el uso de drogas aún en experimentación como pristinomicina; la eficacia de las cuales aún no ha sido formalmente evaluada. Esto tal vez no llame mucho la atención, porque en contraste, el gran número de antibióticos que pueden ser usados para las infecciones a gram negativos, las infecciones por gram positivos, que ponen en peligro la vida, son tratadas casi exclusivamente con Vancomicina u otra droga similar en Inglaterra. La resistencia múltiple a antibióticos es un problema más grande en norteamérica, tal vez por las mayores extravagancias

de las cuales ellos pueden darse el lujo de usar en la terapia: ellos ya no pueden confiarse en la penicilina o cefalosporina para el tratamiento de neumonías neumocócicas, y el uso de la Vancomicina también está restringido por el enterococo resistente a Vancomicina, que es un problema para ellos también; así que ellos están en una peor situación que nosotros. Generalmente somos nosotros los clínicos a quienes culpan por el incremento de esta resistencia antibiótica y por cierto que nuestro uso de antibiótico no siempre es ideal, sin embargo existe alguna evidencia aún preliminar pero reciente, que las prácticas de prescripción de los antibióticos de repente no es el único factor que determinan la resistencia; algunos microbiólogos en Inglaterra han estado llevando a cabo algunos experimentos muy importantes, han estado tratando de cultivar bacterias a partir de las tabletas de antibióticos (no se quién les daría esa idea); han encontrado en especial que las tabletas de cefalosporina, generalmente contienen cantidades microscópicas de patógenos altamente resistentes; este hallazgo tan importante tal vez no llame mucho la atención, porque tan sólo estos gérmenes tan altamente resistente podrían sobrevivir en el medio donde son producidos éstos antibióticos, así que no creo que podamos apoyar mucho la opinión de algunos clínicos que dicen que son los mismos laboratorios los que han puesto los gérmenes ahí; así que cuando estamos tratando a nuestros pacientes con antibióticos cada vez más poderosos, lo estamos contaminando también con gérmenes cada vez más resistentes. En Inglaterra, la tuberculosis resistente a múltiples drogas aún no es un problema, pero no hay ninguna duda que a pesar de toda nuestra política de manejo de salud, en algún momento llegará este problema a la Gran Bretaña; esto lo podemos achacar al hecho de que se venden muchas veces antibióticos sólo ó en combinación y que son vendidas directamente al público; así que este pequeño rango de drogas que tenemos para tratar las infecciones por micobacterias, están siendo usadas ampliamente para el tratamiento de infecciones sin importancia que no son micobacterianas, y creo que es esta disponibilidad tan amplia, tanto adentro como fuera del hospital, la que da lugar a la resistencia antibiótica.

En algunas poblaciones de pacientes inmuno suprimidos con tuberculosis en norteamérica, el tratamiento ha vuelto a ser a lo que era antes de la era antibiótica, a los días de emancipación en los sanatorios, los pacientes están siendo aislados, se está retirando el tejido tuberculoso, y, sólo se les puede ofrecer inmuno-terapia y drogas en experimentación.

Finalmente quisiera hablar un poco sobre la toxicidad antibiótica; los aminoglucósidos siguen siendo un arma muy importante en el tratamiento de las infecciones, en especial de los gérmenes gram negativos; pero pueden ser tóxicos, a menos que estemos controlando los niveles séricos constantemente; hasta hace muy poco, tal vez solo el año pasado, estábamos dependiendo de las mediciones de los antibióticos séricos una hora antes y una hora después de la aplicación de él; esto es algo que es muy difícil para que puedan medir los clínicos y es bastante caro para los laboratorios; sin embargo la toxicidad de los aminoglucósidos no depende de éstos niveles si no de niveles picos y hay evidencia bastante clara, en este momento, que las dosis únicas diarias de aminoglucósidos son tan efectivas y tal vez más seguras que las dosificaciones en 2 a 3 veces al día. Aún más, los niveles séricos aceptables generalmente son ahora manejados tomando sólo una muestra, que pueden ser tomados después de la aplicación de la dosis y se hace una referencia o un monograma (que es bastante simple); esto ha hecho que el uso de los aminoglucósidos en nuestro hospital sea mucho más simple; de la misma manera los niveles de Vancomicina corresponden bastante predeciblemente con la cantidad que se es usada, así que, ahora sólo estamos midiendo los niveles antes de las dosis, con bastante seguridad y éxito.

Finalmente, la toxicidad de nuestros antibióticos que son cada vez más poderosos, también son resultados de su efecto sobre los organismos comensales que colonizan nuestro organismo; uno de los problemas grandes en nuestro hospital es la colitis pseudomembranosa causada por el *clostridium difficile*; este por supuesto es un comensal normal del intestino, pero, como es resistente a muchos antibióticos se produce un sobrecrecimiento de él y se vuelve patógeno; lamentablemente muchas cepas ya no están respondiendo a Vancomicina ni a Metronidazol que era el tratamiento usual, y en algunos pacientes ya tenemos que estar instalando lo que llamamos una terapia bacteriana. Esto tal vez no tenga muy buen sabor pero es bastante efectiva y esto implica la instalación a través de un enema de las bacterias entéricas obtenidas de las heces de otros pacientes en el intestino y aunque puede ser muy desagradable, cura rápidamente la colitis; me dio mucho gusto saber que aquí en el Perú, en la Universidad Cayetano Heredia se está llevando a cabo pruebas similares de esa bacterioterapia, colonizando los intestinos de algunos niños con lactobacilos, con la esperanza de protegerlos contra enfermedades diarreicas.

En conclusión podemos decir, de que los antibióticos están siendo ampliamente mal usados en muchos hospitales, tanto en Gran Bretaña como en los Estados Unidos y que una de las mejores soluciones sería desarrollar una adecuada política del manejo de los antibióticos y que para esto se tienen que poner de acuerdo los bacteriólogos con los clínicos, y obtendríamos muchos beneficios, como disminuir la producción de resistencias, y disminuiríamos los costos de nuestros tratamientos antibióticos.

RESPUESTA FETAL A LA HIPOXIA

*Dr. Tsuyomu Ikenoue
Miyazaki Medical College
Dpt. Obstetrics and Gynecology - Japón*

CONSIDERACIONES HISTORICAS SOBRE LA HIPOXIA FETAL Y EL DAÑO CEREBRAL:

W. Smellie, en 1772 reconoció por primera vez que procesos relacionados al parto pueden producir daño cerebral. Posteriormente, W. J. Little, cirujano ortopédico, en su clásica presentación en 1861 al Real Colegio de Médicos en Londres, señaló que las secuelas de contracturas físicas que él trató, parecían estar relacionados con partos traumáticos. Estas anomalías neurológicas fueron primeramente denominadas «Enfermedad de Little», y que actualmente son conocidas como Parálisis Cerebral.

En 1897, Sigmund Freud acotó en sus tesis doctoral que estas anomalías neurológicas (de la Enfermedad de Little) no deberían ser atribuidas únicamente al trauma del parto, sino que existían otras causas, tales como la prematuridad del nacimiento. En 1898, Osler utilizó por primera vez el término «parálisis cerebrales infantiles». El los clasificó en grupos tales como «hemiplejía infantil», «hemiplejía bilateral» y paraplejía, pero no definió el término PARALISIS CEREBRAL.

En 1938, Schreiber, neurocirujano, llevo a cabo un estudio retrospectivo de una gran población de individuos con parálisis cerebral y retardo mental. El reportó que cerca del 70% de estos individuos habían sufrido de «apnea neonatorum» (apnea neonatal), el cual era la principal causa del daño cerebral perinatal. Esta publicación fue muy influyente para los obstetras y pediatras de la época, y aparecieron numerosas publicaciones condenando el uso de analgésicos y anestésicos, considerándolos como la principal causa del «apnea neonatorum».

Primera Edición
Octubre de 1995

© Derechos Reservados
Prohibida la reproducción parcial o total,
mediante cualquier medio o método de
esta obra.

Impreso en Perú.

AGRADECIMIENTO

La Asociación Peruano Japonesa del Perú, expresa su reconocimiento a NESTLE DEL PERU S.A. por haber hecho posible la publicación del V CURSO INTERNACIONAL DE PEDIATRIA organizado por el Policlínico Peruano Japonés "Jesús María" y gracias a la colaboración muy especial del Ing. Gunther Buschbeck, Jefe del Dpto. de Productos Infantiles y Dietéticos, del Sr. Federico Ego Aguirre, Supervisor PID Farmacia y del Sr. Oscar Troya, Delegado de Información Científica, y todo el personal de **NESTLE DEL PERU S.A.**. Gracias a ellos, se hará posible que muchos pediatras tengan la valiosa información de los Temas tratados en el **V CURSO INTERNACIONAL DE PEDIATRIA** sobre Actualización en Pediatría realizado del 09 al 11 de Marzo de 1995 en el Teatro Auditorio del Centro Cultural Peruano Japonés.

Ing. Florentino Tabata
Director Ejecutivo

