

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-LEON

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CARRERA DE FARMACIA.



“A la libertad por la Universidad”

Monografía para optar al título de Licenciado Químico Farmacéutico.

“Utilización del Cloranfenicol en pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA durante el periodo Enero-Junio del 2013”.

Autores:

Br. Heyner Snyder González Olivera.

Br. Arelys del Carmen Meza Martínez.

Br. Daniela Nazareth Olivas Ruiz.

Tutor:

Lic. Angélica María Sotelo C.

León, Nic. Diciembre 2013.

AGRADECIMIENTO

Le agradezco primeramente a Dios por permitirme culminar esta etapa de mi vida con salud, fuerza y rodeado de personas q me aprecian.

A mi abuelita Reyna Isabel Corrales (Q.E.D), por haber compartido conmigo sus mejores consejos, cariños, y deseos, por haber sido parte de mi inspiración en el transcurso de todos mis estudios y por estar siempre presente en mi mente y mi corazón.

A mi madre Blanca Nubia Olivera; quien ha sido mi motor principal para llevar mi vida de la mejor manera, siendo un ejemplo de responsabilidad, fortaleza y apoyo incondicional, el ser a quien le debo la vida, mi guía, mi soporte, la razón que me impulsa siempre a seguir adelante y no dejarme derrotar por los tropiezos de la vida.

A mi hermana Bianka Gineth González que fue quien fue motivo de mi meta para poder brindarle un buen ejemplo y que se motivase en sus estudios venideros.

A familiares y amigos que siempre estuvieron alentándome para lograr cumplir mis metas.

A mis maestros; por regalarme un poco de su sabiduría, en especial a mi tutora: la Licenciada Angélica Sotelo quien me guio en este proyecto mostrando siempre dedicación y paciencia.

Br. Heyner Snyder González.

DEDICATORIA

A Dios.

A mi abuelita (q.e.d); por darme siempre su incondicional apoyo.

A mi madre; por confiar siempre en mí.

A mi hermana; por instarme a ser mejor persona y brindarle un buen ejemplo.

A mi padre; por estar pendiente de mis logros.

A mi tía; por darme su mano cuando lo necesite.

A mis amigos; por ser parte de mis triunfos y derrotas.

A los docentes; por ser parte de mi formación académica.

Br. Heyner Snyder González.

AGRADECIMIENTO

A Dios; por haberme guiado a lo largo de mi vida por el mejor camino al lado de una familia maravillosa, de unos amigos incondicionales y colmándome siempre de bendiciones, sobre todo fortaleza para superar mis temores y lograr cada una de las metas que he planteado para mi vida.

A mi padre Alonso Meza; quien siempre me dio su amor y ánimos de superación.

A mi madre María del Socorro Martínez; por confiar ciegamente en mí e instarme día a día a ser una mejor persona, apostándole siempre a un mejor futuro para mí. Por ser mi ejemplo de vida, amor y fortaleza. Y sobre todo gracias mami por cada sacrificio lleno de amor que has hecho por tus hijas sin esperar nada a cambio.

A mi familia y amigos; Gladys Martínez, Zoila Martínez, Mayerling Meza, Yolibeth Meza, Byron Centeno, Jana Baltodano, Verónica Blandón y otras personas q tal vez olvide mencionar pero igualmente agradezco, por sus ánimos, risas, oraciones y ser un apoyo incondicional en mi vida.

A los maestros; gracias por apoyar no solo mi formación profesional sino personal, gracias por dedicar tiempo, sabiduría y muchas veces paciencia a mi persona.

Br. Arelys Meza Martínez.

DEDICATORIA

A Dios, por ser la luz de mi camino.

A mi Madre, por ser mi heroína incansable.

A mis hermanas, por ser parte de mis alegrías y enojos.

A mi novio, por ser un apoyo incondicional en mi vida y para mi familia.

A mis amigas, por estar siempre levantando mis ánimos.

Br. Arelys Meza Martínez.

AGRADECIMIENTO

A Dios Padre celestial; por ser el ser supremo que siempre me ha acompañado a lo largo de este camino y nunca dejarme sola ni soltarme de su mano, y por siempre mostrarme la inmensidad de su amor en los momentos más felices así como los difíciles, por haberme dado la fuerza espiritual para afrontar los obstáculos que se me pudieron presentar, el valor para enfrentarlos y la dicha de llegar hasta este momento cumbre de mi existir.

A mi abuelita, María E. González Córdoba; quien fue, es y seguirá siendo mi ángel, por haberme dado muchos de los momentos más felices de mi vida a su lado.

A mi Madre Luz Danelia Ruiz González; mi pilar, fortaleza, mi amiga, mi hermana, mi compañera, mi vida entera, el ser a quien le debo la vida, mi guía, mi soporte, la razón que me impulsa siempre a seguir adelante y no dejarme derrotar por los tropiezos de la vida, a la mujer que le debo tanto en la vida y principalmente este logro, que más que mío es de ella, por siempre brindarme su apoyo incondicional y creer siempre en mí y motivarme a seguir adelante brindándome los miles de consejos que a lo largo de este camino los tuve en cuenta y hoy de cierta forma me hacen retribuirle un poco de su inmenso amor hacia mí.

A mi Papá Ervin José Olivas Hernández; por creer en mí y alentarme siempre a seguir adelante, por demostrarme su amor de mil formas y apoyarme siempre tanto emocionalmente como económicamente.

Mis tías (os) Rosibel Ramírez González, Emilce del Carmen Ruiz González, Gladys María Ruiz González y Luis Emilio Ramírez González; por siempre estar ahí cuando los necesito por brindarme su apoyo y siempre darme consejos cuando se los pido.

Br. Daniela Olivas Ruiz.

DEDICATORIA

A Dios, por su amor sin medida.

A mi madre, por ser la luz de mi vida.

A mi padre, por estar siempre conmigo.

A mi familia, por su apoyo en cada etapa de mi vida.

A mis amigos, por alentare a seguir adelante.

Br. Daniela Olivas Ruiz.

INDICE

Contenido	Página
1. Introducción.....	1
2. Planteamiento del problema.....	4
3. Objetivos.....	5
4. Marco teórico.....	6
5. Material y método.....	29
6. Análisis de resultados.....	33
7. Conclusiones.....	41
8. Recomendaciones.....	42
9. Bibliografía.....	43
10. Anexos.....	47

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas y parasitarias han constituido un problema prioritario en el área de Salud Pública a lo largo de los últimos años. El hecho se justifica por su elevada frecuencia, la trascendencia personal y la gran demanda asistencial, que determinan paralelamente grandes posibilidades de prevención. ⁽¹⁾

El estudio de las enfermedades infecciosas ha ido de la mano con la investigación e innovación de tratamientos antibacterianos y antimicrobianos. El principal objetivo de la antibióticoterapia es radicar colonias de bacterias que pueden proliferar y causar daño al tejido colonizado.

Existen diferentes tipos de antibióticos estos clasificados según: su espectro de actividad, grupo químico e indicación clínica. Uno de estos grupos son los Fenicoles dentro del cual se encuentra el Cloranfenicol.

El Cloranfenicol es un antibiótico utilizado para combatir infecciones graves cuando otros antibióticos son inefectivos o su uso está contraindicado. Puede utilizarse contra cocos y bacilos gram positivo, y bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram negativas. Fue utilizado desde 1950 para combatir un amplio rango de infecciones microbianas, incluyendo fiebre tifoidea, meningitis e infecciones en el sistema nervioso central, entre otras. ⁽³⁾

Una particularidad de este antibiótico es que es altamente efectivo sobre gérmenes con capacidad de penetración intracelular en los que se incluyen Clamydias, micoplasma, productores de neumonías atípicas en niños. A pesar de esta característica, el Cloranfenicol es considerado como un fármaco inseguro principalmente cuando se aplica en niños debido a su relación con efectos hemato-tóxicos; entre los que destacan la depresión medular, aplasia medular y la anemia hemolítica

A pesar de que estos trastornos pueden ser reversibles en un lapso de 2 a 3 semanas luego de haber suspendido la medicación, no existe un límite crítico de la reversibilidad de este fenómeno. Por tal motivo se sugiere que los esquemas de tratamiento con Cloranfenicol no deben de pasar los 15 días y se deben verificar con estudios hematológicos persistentes.

La población pediátrica es bastante propensa a adquirir enfermedades infecciosas, debido a la interacción y exposición al medio ambiente que le rodea, ya que este tipo de pacientes presenta características propias y diferenciales en cuanto a morfología, fisiología, psicología y patología. Las enfermedades que más afectan a la población pediátrica según la OMS 1999 son: Neumonía, VIH/SIDA, enfermedades diarreicas, tuberculosis, paludismo, y sarampión. ⁽⁴⁾

A nivel nacional el cloranfenicol como forma farmacéutica puede encontrarse como, palmitato en suspensión oral 125mg/5ml y 250 mg/ml y como succinato o glicinato en solución inyectable de 1 g.

En 1996 un estudio sobre el perfil de utilización de antibióticos en cinco servicios del departamento de pediatría del HEODRA de la ciudad de León de Abril a Junio, concluyó que los subgrupos de antibióticos más frecuentemente utilizados en ese año fueron: En primer lugar las Penicilinas con un 31%, en segundo lugar el Cloranfenicol con un 13.9% en tercer lugar los Amino glucósidos con un 13.7% y en cuarto lugar el Trimetroprim-Sulfametoaxol con un 5.9%. ⁽⁵⁾

En 1997 un estudio en el periodo de enero a septiembre en Shu-China sobre el control del uso del cloranfenicol, concluyó que el tratamiento no debe extenderse más allá de lo necesario; ya que el fármaco se encontró asociado al riesgo de anemia aplásica y leucemia en niños. ⁽¹²⁾

En el año 2007 un estudio monográfico sobre la prescripción de antibióticos betalactámicos en pacientes menores de 6 años atendidos en los centros de salud “Jairo Bismarck Moncada” de Somoto y “Félix Pedro Picado” de Sutiava de León en el periodo de Enero-Abril, pudo concluir que las principales patologías encontradas fueron las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (53.0%) y las infecciones de la piel (26.0%) además los principales grupos de antibióticos betalactámicos usados en las infecciones del tracto respiratorio inferior fueron las Aminopenicilinas, en las infecciones de las vías respiratorias superiores fueron las Aminopenicilinas y las Penicilinas Naturales; y en las infecciones de la piel las Penicilinas anti estafilocócicas. ⁽⁷⁾

Una revista publicada de la facultad de ciencias médicas de la universidad Nacional de Córdoba en el año 2012, sobre el tratamiento con cloranfenicol en nueve niños con disentería bacilar, basada en la teoría de que el uso de cloranfenicol para el tratamiento

de infecciones entéricas graves es poco frecuente en Pediatría debido a los riesgos inherentes al antibiótico en sí, y a su reducido espectro de sensibilidades; Concluyó que el uso de cloranfenicol en infecciones entéricas severas en la edad pediátrica garantiza el éxito terapéutico clínico cuando las sensibilidades al antibiótico aconsejan su uso. Sin embargo, el mismo debe ser cauteloso debido a los efectos adversos potenciales.

En Nicaragua no se cuenta con estudios científicos sobre el uso específico del cloranfenicol en edades pediátricas que fundamenten el uso y prescripción adecuada de este, para mejorar así la calidad de atención al paciente pediátrico.

El propósito de esta investigación es realizar un estudio de utilización de medicamentos con respecto al uso de cloranfenicol en un área determinada y donde daremos a conocer las reacciones adversas medicamentosas presentadas que puede producir en una población vulnerable como son los niños hospitalizados.

Toda la información recopilada fortalecerá la presente investigación debido que existen escasos estudios que demuestren la utilización del Cloranfenicol como fármaco aislado o en combinación con otros antimicrobianos en el tratamiento de infecciones pediátricas, partiendo desde el punto de vista de su indicación y la evaluación de los riesgos potenciales y reales de este mismo.

Por lo antes mencionado y por nuestro gran interés de colaborar con la investigación científica, farmacéutica y médica, pretendemos brindar información de gran interés que contribuya a la optimización del manejo farmacológico del cloranfenicol en pacientes pediátricos; Así como también que sirva de base bibliográfica para otros estudios monográficos que puedan realizarse en el futuro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cómo se utiliza el cloranfenicol en los pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA durante el periodo enero-junio del 2013?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la utilización de Cloranfenicol en pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA durante el periodo Enero-Junio del 2013.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Caracterizar la población en estudio con respecto a grupos de edad, sexo y procedencia.
2. Conocer la dosis y duración del tratamiento, respecto al diagnóstico médico.
3. Investigar las reacciones adversas tras el uso y duración del tratamiento con cloranfenicol.
4. Evaluar el uso de Cloranfenicol respecto a la descripción de los expedientes clínicos de los pacientes en estudio, contrastando con el protocolo normatizado de tratamiento.

MARCO TEÓRICO

Consideraciones especiales respecto al tratamiento farmacológico de recién nacidos, lactantes y niños.

El tratamiento farmacológico eficaz y seguro de recién nacidos, lactantes y niños requiere el conocimiento de los cambios relacionados con la maduración que afectan la acción, el metabolismo y la disposición de un fármaco. Prácticamente, todos los parámetros farmacocinéticos cambian con la edad. Las pautas pediátricas de dosificación deben ajustarse a las características cinéticas de cada fármaco, la edad (el principal componente), los estadios de la enfermedad, el sexo y las necesidades individuales. La ausencia de dichos ajustes puede llevar a un tratamiento ineficaz o a toxicidad. ⁽⁹⁾

Absorción de fármacos.

La absorción GI de los fármacos puede ser más lenta que en los adultos, especialmente en los recién nacidos con un tiempo prolongado de vaciamiento gástrico y en los niños con enfermedad celiaca. La absorción de algunos fármacos administrados por vía i.m (p. ej. digoxina, kanamicina) puede ser errática en los recién nacidos. La absorción cutánea y percutánea de los fármacos se halla notablemente incrementada en los recién nacidos y en los lactantes pequeños; por ejemplo, la adrenalina administrada tópicamente puede provocar hipertensión sistémica. Y la absorción cutánea de colorantes y de antibacterianos (hexaclorofeno) puede ser responsable de una intoxicación. La teofilina administrada por vía percutánea a los recién nacidos prematuros con crisis de apnea se absorbe perfectamente y mantiene concentraciones plasmáticas permanentes. ⁽⁹⁾

Distribución de los fármacos.

Cambia durante el crecimiento, en forma paralela a los cambios que se producen en la composición corporal. El contenido total de agua del organismo es más elevado en los recién nacidos (oscilando del 86% del peso corporal en los recién nacidos prematuros a aproximadamente el 70% en los nacidos a término) en comparación con los adultos (55%). Por lo tanto, para mantener concentraciones plasmáticas equivalentes de un fármaco, los que son hidrosolubles se administran en dosis decrecientes (por kg de peso corporal) al aumentar la edad postnatal. Es interesante señalar que esta reducción en el agua corporal total continúa hasta la vejez. ⁽⁹⁾

Unión a las proteínas

Los recién nacidos presentan una mejor unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas en comparación con los adultos, pero esta capacidad se acerca a la de los adultos algunos meses después del nacimiento. Esta disminución de la unión a las proteínas podría deberse a diferencias cualitativas y cuantitativas en las proteínas plasmáticas y también la presencia de sustrato exógenos y endógenos en el plasma. La disminución de la capacidad de unión a las proteínas puede alterar las respuestas farmacológicas y el aclaramiento de los fármacos, pero raras veces se le considera en los niños de mayor edad. La elevada sensibilidad de los recién nacidos a ciertos fármacos, como la teofilina, se ha atribuido en parte a la disminución de su unión a las proteínas; ello determina una mayor cantidad de fármaco disponible a nivel del receptor, lo que provoca un efecto farmacológico más intenso. Así pues, puede observarse reacciones adversas ante concentraciones plasmáticas del fármaco mucho más bajas consideradas seguras en la población adulta. ⁽⁹⁾

Metabolismo y eliminación de los fármacos

La dosis de mantenimiento de un fármaco es, gran medida, una función de su aclaramiento corporal, el cual depende principalmente de las tasas de metabolismo y de eliminación del fármaco. Estos procesos tienden a ser muy lentos en el recién nacido, aumentan progresivamente durante los primeros meses de vida y se superan las tasas de eliminación de los adultos alrededor de los primeros años de vida. La eliminación de los fármacos se enlentece durante la adolescencia y probablemente alcanza las tasas en adulto a finales de la pubertad. ⁽⁹⁾

Los cambios en el metabolismo y la disposición de los fármacos en función de la edad son extremadamente variables y también dependen del sustrato o del fármaco. La carbamazepina es excretada por los recién nacidos a unas tasas similares a la de los adultos (la vida media plasmática oscila de ocho a 28 horas en los recién nacidos y de 21 a 36 horas en los adultos) La mayoría de los fármacos presenta vida media plasmática 2 ó 3 veces más larga en los recién nacidos que en los adultos. Otros fármacos tienen una eliminación mucho más lenta en los recién nacidos y en los lactantes pequeños; por ejemplo: la vida media plasmática de la teofilina es de treinta horas en el recién nacido y de 6 horas en el adulto. ⁽⁹⁾

El metabolismo y la eliminación de los fármacos presentan una variabilidad y una vulnerabilidad notable a los estados fisiopatológico entre los pacientes. Además, en los recién nacidos se produce la activación de vías de biotransformación alternativas (p.ej: conversión de la teofilina en cafeína). Estas observaciones se han adaptado a las pautas de dosificación para los lactantes y niños. ⁽⁹⁾

Dosificación pediátrica de fármacos

No existen reglas adecuadas para garantizar la eficacia y la seguridad en el paciente pediátrico especialmente en los recién nacidos. Las dosis basadas en datos farmacocinéticos para un grupo de edad determinada ajustadas a la respuesta deseada por parte del paciente y a la capacidad individual de manejo del fármaco, constituyen el enfoque más racional del cálculo de las dosis pediátricas de fármacos. ⁽⁹⁾

Vías de administración de los fármacos

Estas son impuestas por las necesidades clínicas y las circunstancias. En el recién nacido prematuro patológico casi todos los fármacos se administran por vías i.v., ya que la función GI y, por lo tanto la absorción de los fármacos se hayan alteradas y la vía i.m. está imposibilitada debido a la escasa masa muscular de estos pacientes. En los recién nacidos preterminos mayores, recién nacidos a término y pacientes pediátricos de mayor edad, la vía oral es predominante. La absorción de los fármacos a través de la piel se está evaluando en la actualidad en el recién nacido, cuyas delgadas capas dérmicas permite que los fármacos se absorban con más posibilidad. En los niños gravemente enfermos, que vomitan, presentan diarrea o tienen una función GI alterada, se recomienda la vía parenteral. ⁽⁹⁾

Enfermedades infecciosas

La enfermedad infecciosa es un estado patológico, que surge como consecuencia de una agresión de patógenos al organismo humano y la respuesta inmune del mismo fundamentalmente relacionada con las características genéticas, propias del sujeto y del agente. ⁽¹⁰⁾

Existe un sistema natural defensivo, que se formó sobre la base de una adaptación humana, en el largo período de desarrollo como especie, la susceptibilidad a la misma, está determinada por clones celulares y su variedad estructural molecular, se asocia al

complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), compuesto por genes relacionadas entre sí, que permiten el reconocimiento de patógenos y células extrañas. ⁽¹⁰⁾

Este sistema reconoce en el organismo lo que es propio y rechaza lo ajeno, se transmite por herencia a través del cromosoma 6. Las combinaciones y respuestas individuales son variables y bastante diferentes según las distintas razas. ⁽¹⁰⁾

Las enfermedades infecciosas están determinadas por agresiones de microorganismos, que se multiplican en el sujeto y mecanismos inmunológicos que tratan de controlarlos; El organismo que es agredido reconoce y organiza su respuesta, actuando con todos sus mecanismos, para eliminar las noxas, los agentes patógenos pueden ser reunidos, por sus características comunes y/o especiales en grupos y los mismos interactúan con el sujeto de diversas maneras. ⁽¹⁰⁾

Existe otro elemento que tiene influencia en ambos y es el ecosistema en que encuentran inmersos, siendo el que determina, diferentes formas de reaccionar. ⁽¹⁰⁾

Los patógenos necesitan de un medio que les sea favorable para su desarrollo, entonces el ambiente donde se encuentra inserto el agente patógeno y el huésped tienen particular importancia, así como: ⁽¹⁰⁾

- ✓ El estado inmunológico previo.
- ✓ Estado nutricional.
- ✓ Edad del huésped.
- ✓ Clima y Humedad del ambiente.
- ✓ Contaminación ambiental.
- ✓ Infraestructura y vivienda.
- ✓ Vacunación contra patógenos.

El ser humano para su protección, está dotado de un sistema de defensa altamente eficiente: el sistema inmune, este sistema está compuesto por numerosas moléculas celulares y órganos. ⁽¹⁰⁾

Participa en los procesos de resistencia y control frente a los agentes infecciosos, y no sólo actúa en respuesta a estímulos del medio externo, sino que además contribuye al mantenimiento del equilibrio en el medio interno. ⁽¹⁰⁾

Como uno de los responsables de la homeostasis de este medio, regula la respuesta a los antígenos propios a través de la “autotolerancia” y mantiene la “vigilancia inmunológica” frente a células transformadas como resultado de alteraciones genéticas o procesos neoplásicos. ⁽¹⁰⁾

La respuesta de un individuo frente a las infecciones microbianas, y las lesiones tisulares depende de dos sistemas efectores diferentes. ⁽¹⁰⁾

-El primero es un sistema de reconocimiento selectivo pero no altamente específico, la Inmunidad innata, capaz de desarrollar una respuesta inicial rápida, mediante la amplificación y reclutamiento de un sistema efector, que neutraliza el agente agresor o elimina los productos tóxicos. La Inmunidad innata o natural es conferida, por una variedad de elementos celulares y humorales, con los cuales un individuo está dotado desde su nacimiento. Está constituido por diversos componentes, incluyendo barreras físicas tales como la piel, la conjuntiva de los ojos y las membranas mucosas que tapizan el tracto respiratorio, digestivo y genitourinario. ⁽¹⁰⁾

-El segundo es un sistema de reconocimiento específico Este sistema está integrado por células dotadas con receptores de alta especificidad los linfocitos T y B, capaces de reconocer un amplio espectro de determinantes antigénicos presentes en el medio circundante. ⁽¹⁰⁾

Se pone en evidencia luego de un contacto inicial con dicho antígeno. La activación clonal de los linfocitos B conduce a la diferenciación de células plasmáticas, productoras de anticuerpos, responsables de la Inmunidad humoral. Por otra parte, la expansión de los linfocitos T culmina con la generación de células efectoras responsables de la Inmunidad celular. ⁽¹⁰⁾

“De la eficiencia del sistema inmune y la respuesta ante los patógenos depende la supervivencia de una especie”. ⁽¹⁰⁾

Infecciones neonatales

Los rápidos cambios fisiológicos que se producen en el periodo neonatal afectan de forma importante las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas de los agentes

antimicrobianos. La absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los fármacos varían en los recién nacidos según el peso corporal, la superficie corporal, y las edades gestacional y cronológicas. Estos cambios requieren una dosificación compleja y una selección de intervalos posológicos basados en datos empíricos derivados de estudios de antimicrobiano en recién nacidos. ⁽⁹⁾

Principios farmacológicos

- **Distribución de los antibióticos.** En los recién nacidos el compartimiento del líquido extracelular comprende hasta el 45% del peso corporal total. Ello aumenta el volumen de distribución de ciertos fármacos (p.ej., aminoglucósidos) y requiere dosis mayores en relación con las utilizadas en los adultos. Las concentraciones más bajas de la albúmina sérica en los prematuros puede afectar la unión del antibiótico con las proteínas. Los fármacos que desplazan la bilirrubina de la albúmina (p.ej., sulfamidas) pueden aumentar el riesgo de ictericia nuclear. ⁽⁹⁾
- **Metabolismo y excreción de los antibióticos.** La ausencia o la deficiencia de determinadas enzimas durante la fase precoz del periodo neonatal puede prolongar la vida media de determinado fármaco y el riesgo de toxicidad. Por ejemplo, la inmadurez de la actividad glucuroniltransferasa hepática en los recién nacidos disminuye la conjugación del cloranfenicol a su forma inactiva, lo cual determina unos niveles sanguíneos prolongados y elevados ello puede provocar un colapso cardiovascular y la muerte, el “**síndrome del niño gris**”, en los recién nacidos tratados con dosis excesiva de cloranfenicol. En los recién nacidos la disminución del IFG y de la secreción tubular renal aumentan la vida media de las penicilinas y los aminoglucósidos. Deben determinarse los niveles de cloranfenicol, sobre todo cuando el recién nacido recibe al mismo tiempo un tratamiento como rifampicina, fenobarbital o paracetamol, debido a la interferencia con el metabolismo hepático. ⁽⁹⁾
- **Elección de la pauta antimicrobiana.** Debería realizarse un tratamiento específico de acuerdo con los resultados de los cultivos y de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. El tratamiento empírico, habitualmente una combinación de ampicilina y un aminoglucósido o una cefalosporina de amplio espectro con una buena penetración en el líquido cerebro raquídeo, suele iniciarse mientras se esperan estos resultados. Es útil conocer la prevalencia de los

microorganismos resistentes a los antibióticos en una determinada sala de recién nacidos para escoger las pautas antibióticas de primera línea. ⁽⁹⁾

Antibióticos

Los antibióticos son los fármacos de uso más frecuente y erróneo. La consecuencia inevitable de la aplicación tan extendida de los antibióticos ha sido el surgimiento de microorganismos resistentes, lo que obliga a crear fármacos nuevos. Sin embargo la velocidad con que se elaboran antibióticos nuevos se ha reducido en forma dramática y cada año se introducen a la práctica clínica contados medicamentos nuevos, muy pocos de los cuales son originales. Se piensa que la mejor forma de reducir la resistencia es disminuyendo el uso incorrecto de los antibióticos. ⁽¹¹⁾

Los antibióticos se clasifican comúnmente según el mecanismo bioquímico por el cual alteran la biología de los microorganismos: ⁽¹¹⁾

- a) Inhibición de la síntesis de la pared celular, en fases diversas de la síntesis: β -lactámicos, fosfomicina, cicloserina, vancomicina, bacitracina.
- b) Desorganización de la membrana citoplasmática lo que conduce a la desintegración celular: polimixinas anfotericina B y nistatina.
- c) Inhibición de la síntesis de proteínas por actuar sobre ribosomas en la iniciación (subunidad 30 S) tetraciclinas; en la elongación (subunidad 50 S) cloranfenicol, eritromicina, lincosaminas, en ambas, con muerte bacteriana: aminoglucosidos.
- d) Interferencia en la síntesis y/o el metabolismo de los ácidos nucleicos: rifampicina, (ARN-polimerasa dependiente de ADN), quinolonas (ADN-girasas), metronidazol y antivíricos.
- e) Antimetabolitos que bloquean la síntesis del ácido fólico: sulfonamidas, sulfonas, primetamina y trimetoprima. ⁽¹¹⁾

Acción de acuerdo a su concentración. ⁽¹²⁾

- Concentración inhibitoria o bacteriostática mínima (CIM) de la bacteria: Es la concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano.
- Concentración bactericida mínima (CBM): Es la concentración a la cual se obtiene la lisis de la bacteria.

- **Concentración dependiente:** Independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM, por cuanto no se alcanza a producir recrecimiento bacteriano significativo, fenómeno conocido como efecto post-antibiótico
- **Tiempo dependiente:** Se recomienda el uso de dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada bacteria.

Tipos de tratamiento antibiótico. ⁽¹²⁾

- **Empírico:** No se conoce el germen, se supone. En casos de infecciones graves. Se debe abarcar el 90% de probabilidad de gérmenes causantes de dicha infección.
- **Dirigido:** Se cuenta con un aislamiento bacteriano con o sin antibiograma.

Vía de Administración. ⁽¹²⁾

- **Intravenosa:** Es la mejor opción para el manejo de las infecciones graves donde se necesitan niveles séricos altos del antimicrobiano. Tiene el inconveniente de que para su uso se necesita el ingreso del paciente al hospital, la existencia de un acceso venoso, la presencia de una enfermera para su administración y el alto costo de las presentaciones parenterales.
- **Intramuscular:** uso de antibióticos en dosis únicas diarias como la ceftriaxona, ertapenem y los aminoglucósidos en el manejo ambulatorio de infecciones sistémicas. se mantiene la necesidad de un personal para su administración y de los altos costos de la presentación parenteral.
- **Oral:** Es la mejor vía de administración de los antimicrobianos en la consulta ambulatoria, ciertos antibióticos como quinolonas y azitromicina se pueden administrar cada 24 horas; y a la vez presentan un alto porcentaje de biodisponibilidad. Son desventajas de este tipo de administración los efectos secundario de tipo gastrointestinal, el número de dosis diarias y en muchos antibióticos su bajo porcentaje de biodisponibilidad.

Resistencia bacteriana a los antibióticos:

Hay grupos bacterianos que no se ven afectados por un antibiótico, ya sea porque carecen del sitio de acción del antibiótico o bien porque es inaccesible. Esta situación se define

diciendo que la bacteria es insensible o presenta resistencia natural. Todos los aislamientos de esta bacteria son resistentes a ese antibiótico de forma constante. ⁽¹¹⁾

Otras especies son susceptibles al antibiótico pero esto no impide que, por diferentes razones, se aíslen ocasionalmente variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia del antibiótico. En este caso se habla de resistencia adquirida. ⁽¹¹⁾

Existen básicamente dos mecanismos para implicar la aparición de un gen de resistencia a un antibiótico: ⁽¹¹⁾

- a) Un gen de resistencia puede aparecer por *mutación* de un gen bacteriano que posee una actividad diferente. Por ejemplo, un gen que codifica para un acetilasa puede producir por una mutación una proteína con una especificidad alterada que es capaz de acetilar el cloranfenicol. El gen pasara a ser una gen de resistencia al cloranfenicol y su producto una cloranfenicol acetiltransferasa. ⁽¹¹⁾
- b) Otro posible origen de los genes de resistencia a antibióticos son las propias bacterias productoras de antibióticos. No se debe olvidar que antibióticos como la estreptomicina son producidos por bacterias del genero *streptomyces* y que estas bacterias son bacterias del suelo naturalmente resistente a los antibióticos que ellas mismas producen. Los estreptomicetos coexisten en el suelo con otras especies a las que han podido transferir sus genes de resistencia, lo que les ha permitido sobrevivir en presencia de antibióticos naturales, de ahí que los genes de resistencia puedan diseminarse a otras bacterias. ⁽¹¹⁾

Selección del antibiótico según la edad:

La edad influye mucho de varias maneras modificando las características farmacocinéticas del producto o variando la sensibilidad del paciente frente a determinadas acciones toxicas del antibiótico. ⁽¹¹⁾

La función renal varia con la edad: esta disminuida en el prematuro y el recién nacido, se normaliza entre los 2 y 12 meses, y vuelve a disminuir a medida que el organismo envejece; es preciso recordar que el aclaramiento de creatinina puede estar reducido en el anciano aun cuando el nitrógeno ureico o la creatinina sérica sean normales, de ahí que en el anciano se deban vigilar los efectos adversos que son dependientes de la

concentración, como las alteraciones neurológicas que producen las concentraciones altas de β -lactámicos, la neutropenia de las penicilinas o la ototoxicidad de los aminoglucósidos. ⁽¹¹⁾

Es preciso tomar en cuenta la escasa capacidad metabólica del recién nacido para inactivar el Cloranfenicol, por lo que, si se administra a las dosis infantiles habituales, puede desencadenar el síndrome del niño gris. También en el recién nacido las sulfamidas pueden competir con la bilirrubina en su fijación a la albumina, desplazarla y provocar hiperbilirrubinemia capaz de ocasionar ictericia nuclear. Las tetraciclinas, debido a su avidéz por el tejido óseo y dentario en formación, pueden perturbar el desarrollo y el crecimiento de estas estructuras de modo irreversible; por ello se deben evitar durante el embarazo, ya que pasan la placenta, durante la infancia. ⁽¹¹⁾

Uso inadecuado de antibióticos en niños.

Aproximadamente el 70% de todos los antibióticos que se usan en menores de 5 años se hace de manera inadecuada. ⁽¹²⁾

El uso de antibióticos de manera inadecuada trae diversas consecuencias, desde las económicas al hacer un gasto innecesario, consecuencias en la salud del niño que puede presentar reacciones adversas al antibióticos (alergias, diarrea, daño al hígado o riñones, etc.), aparición de resistencias bacterianas, alteración de la flora bacteriana o flora normal lo que puede propiciar otro tipo de infecciones, y finalmente consecuencias a toda la sociedad al transmitir esas bacterias resistentes, haciendo que cada vez los antibióticos sean de menor utilidad para tratar las infecciones, teniendo que utilizar antibióticos cada vez más potentes y más caros. ⁽¹²⁾

Cuando se inventaron los antibióticos o más bien cuando se introdujeron de manera comercial como la penicilina (hace apenas 70 años), la humanidad creyó ingenuamente que se había ganado la guerra contra las bacterias, no pasó mucho tiempo para que se diera cuenta que no era así y apenas 2 años después de la introducción de la penicilina ya había desarrollo de bacterias resistentes, la batalla continua y claramente está siendo ganada por las bacterias, quienes ante cada nuevo antibiótico aprenden a desarrollar resistencia ante ellos, así hoy en día existen bacterias resistentes a todos los antibióticos conocidos y poco a poco estas bacterias se propagan por todo el mundo, la persona con una infección por una de estas bacterias multi-resistentes prácticamente está condenada

a la muerte como sucedía antes de la aparición de los antibióticos, donde las infecciones eran la primer causa de muerte y la expectativa de vida apenas superaba los 40 años de edad. ⁽¹²⁾

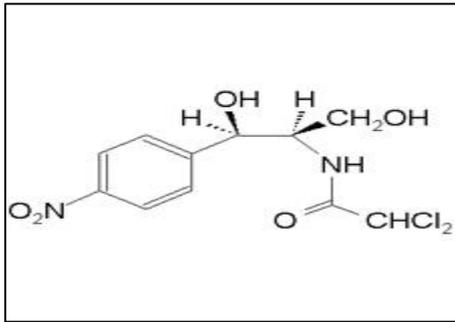
Así pues hay que ser más conscientes en uso de antibióticos, sobre todo en nuestros niños donde más se utilizan injustificadamente, recordando que ellos van a enfermar con mayor frecuencia que los adultos, pero la mayoría de estos cuadros infecciosos (respiratorios, gastrointestinales, etc.) son de origen viral, por lo que van a curar con y sin antibióticos, y muchas veces los antibióticos en lugar de beneficiarle solo le perjudicaran. ⁽¹²⁾

Lamentablemente la mayoría de estos antibióticos injustificados son indicados por un médico por diversos motivos, uno de ellos la ignorancia, está comprobado que mientras mayor conocimiento se tenga de las enfermedades (en este caso de los niños) y de los antibióticos mismos (mecanismo de acción, espectro, resistencias, sensibilidad, penetración a tejidos, etc.) menor será el uso inadecuado de ellos, así hay estudios que muestran que un médico general o familiar hará mayor uso de antibióticos en menores de 5 años que un pediatra, aun así un pediatra general continua con un alto porcentaje de antibióticos injustificados o inadecuados, así un especialista en infectología Pediátrica con mayor conocimiento sobre los procesos infecciosos y en el manejo de antibióticos (entre otras cosas) reducirá este porcentaje de uso inadecuado de antibióticos, pero creo que no hay médico en este mundo que esté exento de ello (solo aquel que no recete antibióticos). ⁽¹²⁾

Fenicoles

Entre el grupo extenso de los antibióticos se encuentra una familia bajo la denominación de “Fenicoles” que incluyen dos fármacos, el Cloranfenicol y el Tianfenicol, derivados del ácido dicloroacético. El Cloranfenicol posee un grupo *nitro* en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol. El Cloranfenicol se aisló inicialmente en 1947 de una cepa *treptomycesvenezuelae*, aunque en la actualidad se obtiene por síntesis química. ⁽²⁾

Estructura química



Obtenido de: (1)

Existen cuatro isómeros, pero solo el d-levogiro es biológicamente activo. Los diversos ésteres se forman por esterificación alcohólica. Por una sustitución del grupo nitro por un grupo metilsulfonilo se obtuvo en 1952 el tianfenicol, un análogo químico del cloranfenicol, pero con algunas propiedades más ventajosas. ⁽¹⁾

Difusión y excreción

Con una buena difusión a órganos, tejidos y células (difusión intracelular), alcanzan concentraciones terapéuticas en cavidades serosas (pleura, pericardio, espacio sinovial), vías biliares, pulmones, humor acuoso, linfa y ganglios linfáticos así como SNC donde pueden alcanzar 30-100% de las concentraciones séricas. ⁽¹⁾

La excreción del cloranfenicol es fundamentalmente renal (90%) aunque solo un 10-30% en forma activa, ya que llega al riñón después de la conjugación glucoronica que sufre en el hígado, lo cual lo inactiva. ⁽¹⁾

Algunos parámetros farmacocinéticos de los Fenicoles más usados:

Fenicol	Concentración máxima [(mg/L)/t]	Dosis y vía	Vida media (h)	Enlace a proteínas (%)	Excreción renal (%)
Cloranfenicol	10/1-2 h	1g (Oral)	1,5-4 h	60	10-30
Tianfenicol	3-6/2 h	500mg (Oral)	2-3 h	10	70

Tabla obtenida de: (1)

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana.

Ambos fármacos se fijan a la subunidad 50S del ribosoma tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. La unión al ribosoma se realiza de tal forma que impide la fijación del aminoacil-ARNt, por lo que se detiene la síntesis proteica. El Cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica en las células eucariotas, lo que justificaría en gran medida algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático. ⁽²⁾

El mecanismo de resistencia más importante es la elaboración de enzimas inactivantes. Se trata de acetil transferasas capaces de acetilar al Cloranfenicol utilizando como fuente la acetil coenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Este mecanismo de resistencia es extra cromosómico y está mediado por plásmidos constitutivos en el caso de algunos bacilos gramnegativos, e inducibles en el de cocos grampositivos. Existe también resistencia cromosómica consistente en impermeabilidad de la bacteria para el antibiótico. ⁽²⁾

Actividad anti infecciosa.

Los dos fármacos de esta familia pueden considerarse antibióticos de amplio espectro, aunque su uso masivo en otros tiempos haya representado una merma considerable de su actividad. Ambos fármacos tienen un espectro similar, en el que se destaca la gran sensibilidad de *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas mallei* la totalidad de bacterias anaerobias, frente a los que estos antibióticos pueden ser los de mayor actividad. ⁽²⁾

Son también habitualmente sensibles diferentes especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Shigella*, *Actinomyces*, *Mycoplasma*, *Listeria*, *Chlamydia* y *Rickettsias*. Las bacterias con mayor tasa de resistencia pertenecen a la familia de bacilos gramnegativos: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, y *Pseudomonas aeruginosa*. ⁽²⁾

Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae*, fue introducido en la práctica médica en 1948. Una vez que empezó a utilizarse ampliamente se observó que podía ocasionar discrasias sanguíneas graves y en ocasiones fatales. Por tal razón en

la actualidad se reserva para el tratamiento de infecciones peligrosas (meningitis, rickettsiosis) en pacientes que no pueden recibir otra opción ya sea por resistencia o por alergia.⁽¹³⁾

Espectro antibacteriano:

El cloranfenicol presenta amplio espectro, Se considera que las cepas son sensibles si muestran inhibición a concentraciones de 8 µg/ ml o menos, excepto en Gonococos, Neumococos, H. Influenzae que poseen cifras límites de CIM menores.⁽¹⁾

- Puede ser bactericida en:
 - *Neumococo*.
 - *H. Influenzae*.
 - *Meningococo*.
 - *Salmonella*.

- Su espectro abarca:
 - Gram (+): *Neumococo*, *Streptococo pyogenes*, *Streptococo agalactiae*.
 - Gram (-) *H. Influenzae*, *Gonococo*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomona Mallei*, *E. Coli*.
 - Anaerobios: *Clostridium Tetani*, *Bacteroides Fragilis*.
 - Otros: *Rickettsias*, *Clamidas*, *Micoplasma*, *Listeria*, *V.colerico*.

- Presenta resistencia total a:
 - *Pseudomona aeruginosa*.
 - *Klebsiella*.
 - *Eritrobacter – Serratia*

Aplicación terapéutica.

Es importante utilizar el cloranfenicol solamente en infecciones en que sus beneficios excedan los riesgos de sus probables efectos tóxicos. Si se cuenta con otros antimicrobianos igualmente eficaces y menos tóxicos, deben utilizarse.⁽¹⁾

- En adultos:

Segunda alternativa en el tratamiento de:

- ✓ Meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad.
- ✓ Celulitis por mordeduras de humanos y animales.
- ✓ Tifoidea.
- ✓ Septicemia neonatal.
- ✓ Bartonelosis baciliforme.
- ✓ Epiglotitis por *H. influenzae*.

- En niños:

Segunda elección en el tratamiento de:

- ✓ Meningitis bacteriana aguda en niños de 3 meses hasta los 18 años.
- ✓ Tratamiento empírico inicial de la neumonía grave en menores de 5 años, hospitalizados.

Meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad:

La inflamación de las meninges debido a una invasión bacteriana en el curso de las primeras cuatro semanas de vida. Aparece en 2 de 10,000 recién nacidos; se observa un predominio en los varones. Acompaña con frecuencia a la septicemia neonatal y aparece en alrededor del 25% de estos casos. ⁽⁹⁾

Síntomas signos y diagnóstico.

Los recién nacidos afectados de una meningitis a menudo solo presentan los hallazgos asociados a una septicemia neonatal.

Los signos del SNC son (letargia, convulsiones {focales}, vomito e irritabilidad) son más específicos en cuanto a la presencia de una meningitis. En alrededor del 25% de los casos se observa una fontanela abombada o llena y en solo el 15% una rigidez de nuca; por consiguiente la ausencia de estos signos no incluye el diagnóstico de meningitis neonatal. También puede observarse anomalía de los pares craneales especialmente el III, VI y VII. Un signo precoz de acceso cerebral es el aumento de la presión intracraneal, que suele manifestarse por vómitos, abombamiento de la fontanela y aumento del tamaño de la

cabeza. El agravamiento súbito del estado clínico en un recién nacido con meningitis previamente estable sugiere la ruptura de un absceso al interior del sistema ventricular. ⁽⁹⁾ El examen de LCR permite el diagnóstico de una meningitis. Ante cualquier recién nacido que se sospeche la presencia de un recién nacido se debe realizar una punción lumbar. Su realización puede ser difícil en un recién nacido y puede colocarlo en riesgo de hipoxia. ⁽⁹⁾

Septicemia neonatal:

Es una infección invasiva que aparece durante las primeras cuatro semanas de vida. La infección bacteriana es la principal causa de hasta el 30% de las muertes neonatales y aparece 5 veces más a menudo en los recién nacidos con bajo peso al nacer que los neonatos a término. La septicemia neonatal ocurre en el 0.5-0.8/1000 recién nacidos vivos; las tasas más elevadas se observan en recién nacidos con bajo peso al nacer, en los que presentan una función respiratoria deprimida en el momento del nacimiento y en los que tienen factores de riesgo perinatal materno. El riesgo es más elevado en los varones y en los recién nacidos con malformaciones congénitas especialmente las del tracto GU. La septicemia neonatal de comienzo precoz se hace aparente clínicamente en el curso de 6 horas posterior al nacimiento en más del 50% de los casos; la gran mayoría se presenta en el curso de las primeras 72 horas de vida. Por el contrario la septicemia neonatal de comienzo tardío suele iniciarse después de los 4 días de edad e incluye las enfermedades nosocomiales. ⁽⁹⁾

Síntomas y signos.

Dado que la forma de respuesta del recién nacido a las agresiones perinatales son escasas los signos precoces de una septicemia neonatal suelen ser inespecíficos y sutiles. Los más frecuentes son la disminución de actividad espontánea, la succión menos enérgica, la crisis de apnea y de bradicardia y la inestabilidad térmica. En otros síntomas y signos se incluye el distress respiratorio, los hallazgos neurológicos como convulsiones, agitación, la ictericia (sobre todo si aparece durante las primeras 24 horas de vida sin incompatibilidades sanguíneas Rh o ABO y se asocia a una concentración de bilirrubina directa superior a la esperada), vómito, diarrea y distensión abdominal. ⁽⁹⁾

Vías de administración, Difusión y excreción.

El cloranfenicol tiene una buena difusión a órganos, tejidos y células (difusión intracelular), alcanzan concentraciones terapéuticas en cavidades serosas (pleura, pericardio, espacio sinovial), vías biliares, pulmones, humor acuoso, linfa y ganglios

linfáticos, así como SNC donde pueden alcanzar 30-100% de las concentraciones séricas.⁽¹⁾

Dosificación, niveles séricos estables entre: Máximos 10 – 20 µg/ml – Mínimos 5 – 10 µg/m.⁽¹⁰⁾

- Por vía oral, el cloranfenicol puede administrarse en dos formas:

- *Cloranfenicol (forma activa)*, no esterificado.

- *Palmitato de Cloranfenicol (profármaco)* que debe sufrir hidrólisis por las lipasas pancreáticas en el duodeno para que pueda absorberse, por lo que la biodisponibilidad es mejor para Cloranfenicol que para Palmitato.⁽¹⁰⁾

- Por vía endovenosa o intramuscular:

Se utiliza el Succinato de Cloranfenicol (hidrosoluble e inactivo) que es hidrolizado por las enzimas (esterasas) del hígado, riñón y pulmones. Es importante recalcar que el succinato por sí mismo es eliminado rápidamente por riñón y la eliminación del profármaco por dichos órganos puede afectar la biodisponibilidad global del antibiótico ya que 30% de la dosis puede excretarse sin hidrolizar. – En los lactantes y niños, está disminuida la actividad de las esterazas plasmáticas, por lo que se necesita más tiempo para conseguir concentraciones máximas de cloranfenicol activo.⁽¹⁰⁾

Tiene amplia distribución alcanzando concentraciones elevadas y activas en casi todos los líquidos y órganos, incluido el LCR (donde la concentración es un 80% en relación con la plasmática), tejido prostático, humor acuoso, sangre fetal. Se une a las proteínas plasmáticas en un 60%.⁽¹⁰⁾

La vida media del fármaco activo es de 4 horas. Se elimina mediante metabolismo hepático mediado por componentes del sistema cromosómico, por conjugación con ácido glucurónico por la intervención de la glucuronil transferasa. Puede también sufrir nitro reducción, acetilación, etc. Los metabolitos son eliminados en parte por bilis, sufriendo circulación enterohepática que justifica su escasa eliminación por las heces. La vida media del Cloranfenicol puede sufrir un gran incremento en pacientes con Insuficiencia hepática funcional (neonatos y lactantes) u orgánica (cirrosis). La insuficiencia renal no modifica su vida media pero puede producir acumulación de metabolitos tóxicos.⁽¹⁰⁾

Dosificación:

En infecciones por microorganismos sensibles (PO, IV e infusión):

- ✓ Adultos y niños: 50 mg/kg al día divididos en 4 dosis.
- ✓ En infecciones graves (meningitis, septicemia y epiglotitis por *Haemophilus*): hasta 100 mg/kg al día.
Menores de 2 semanas: 25 mg/kg al día divididos en 4 dosis.
De 2 semanas a 1 año: 50 mg/kg al día divididos en 4 dosis.

En epidemias de meningitis meningocócica:

- ✓ Adultos: 3 g en dosis única (inyección oleosa), y repetir a las 48 horas si es necesario;
- ✓ Niños:
 - De 1 – 8 semanas, 250 mg en dosis única.
 - De 2 – 11 meses, 500 mg dosis única.
 - De 1 – 2 años, 1 g en dosis única.
 - De 3 – 5 años, 1.5 g dosis única.
 - De 6 – 9 años, 2 g dosis única.
 - De 10 – 14 años, 2.5 g dosis única.
 - Mayores de 15 años, como en los adultos.

Reacciones Adversas:

La toxicidad más importante del Cloranfenicol ocurre en la médula ósea. Se han descrito dos tipos de efectos:⁽²⁾

- A) Depresión de la médula ósea dependiente de la dosis. Esta reacción está relacionada con el efecto inhibitorio directo del antibiótico sobre la síntesis mitocondrial de proteína. Se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radioactivo a los hematíes, lo que indica una reducción de la hemoglobina. Este tipo de toxicidad es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dependiente de la dosis y es reversible al suspenderla administración del antibiótico. Se produce con mayor probabilidad con dosis de cloranfenicol superiores a 4 g/día o en pacientes en que se alcanza concentraciones plasmáticas mayores de 25µg/ml.⁽²⁾

B) El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrática que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos reflejan un caso de anemia aplásica por cada 25.000-40.000 pacientes tratados. La depresión de la medula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del Antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada. Aunque el mecanismo responsable de la anemia aplásica no se conoce con exactitud, parece que es distinto del que produce el cuadro de depresión medular dependiente de la dosis. Se han escrito casos de leucemia en pacientes que habían presentado anemia aplásica tras la administración de Cloranfenicol. Puesto que la patogenia de la toxicidad hematológica del cloranfenicol no se conoce perfectamente todavía, se recomienda realizar hemogramas semanalmente (2/semana) y suspender el tratamiento si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de $2.500/\mu\text{l}$.⁽²⁾

La afectación neurológica: puede producirse tras la administración tópica o sistémica. En el primer caso se han descrito alteraciones del VIII par craneal, con pérdida de audición tras la instilación de gotas óticas. En el segundo es típico la neuropatía óptica y periférica que suele relacionarse directamente con la dosis administrada. ⁽²⁾

El cuadro clínico del síndrome gris del recién nacido: se caracteriza por cianosis, hipotensión, vómitos, distensión abdominal y shock con coloración gris azulada de la piel; cursa con una elevada tasa de fallecimiento. Su origen parece radicar en las concentraciones elevadas de Cloranfenicol que presentan los neonatos tratados sin ajustar la posología y que son debidas a la reducción de la metabolización por déficit de glucuroniltransferasa. Esta toxicidad junto con la disponibilidad de otros antibióticos, obliga a contraindicar el uso de este fármaco durante el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida (si existiese indicación exclusiva, no debería superar la dosis diaria de 25mg/kg. ⁽²⁾

Precauciones a considerar:

Evitar repetición de cursos y tratamientos prolongados; debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Se recomienda el monitoreo de pruebas

sanguíneas antes y periódicamente durante el tratamiento. También se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol en neonatos. ⁽¹⁶⁾

Contraindicaciones: embarazo, lactancia, porfiria. ⁽¹⁶⁾

Interacciones: La administración concomitante con barbituratos, rifampicina acelera el metabolismo del cloranfenicol; aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina; aumenta el riesgo de agranulocitosis con clozapina; potencia el efecto anticoagulante de cumarínicos; reduce la respuesta a hidroxycobalamina (B12); aumenta las concentraciones de fenitoína; potencia el efecto de las sulfonilureas; posiblemente reduce el efecto contraceptivo de los estrógenos. ⁽¹⁶⁾

Embarazo y lactancia: categoría de riesgo en el embarazo: No compatible con la lactancia materna. ⁽¹⁶⁾

Presentaciones farmacéuticas:

- ✓ Cápsulas: de 250 mg y 500 mg.
- ✓ Suspensión: Presentaciones conteniendo 125 o 250 mg por cada 5 ml.
- ✓ Solución (farmacéutica): que contiene cloranfenicol al 0.5%
- ✓ Ungüento oftálmico: con cloranfenicol en concentraciones del 1%.
- ✓ Solución ótica: Presentación para instilación en el oído con 0.5% de fármaco. ⁽¹⁶⁾

Estudios de utilización de medicamentos:

Un comité de expertos de la OMS afirma que para “la mayoría de las técnicas sanitarias, la conexión entre intervención y efecto es hipotética” y que por este motivo “se debe intentar determinar desde un punto de vista epidemiológico el grado de eficacia de las diversas técnicas utilizadas para la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, la terapéutica y la rehabilitación”. ⁽¹⁷⁾

Los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el contexto global de la medicina y ellos por dos razones:

En primer lugar, por su papel como parte de la asistencia médica y en segundo lugar por el valor que tiene conocer el modo como son utilizado en la práctica. ⁽¹⁷⁾

El papel de los medicamentos:

- Los medicamentos son utilizados como herramienta en casi todas las disciplinas médicas, en los distintos niveles del sistema de atención de la salud y en diferentes situaciones sanitarias.
- Como resultado final de un proceso de diagnóstico y decisión la prescripción refleja la actitud y esperanza de un médico , en relación con el curso de una enfermedad
- Ya que la prescripción es un compromiso entre dos partes , los medicamentos son el punto de contacto más directo entre las estructuras sanitarias y sus usuarios y constituyen para el usuario el recuerdo simbólico de su contacto con el sistema de atención a la salud , y finalmente ya que simboliza el deseo y la capacidad de modificar el curso (natural) de la mayoría de las enfermedades con medicamentos se ha convertido a un rasgo cultural cuya implicación es mas allá de la actividad específica ; así como pueden ser considerado como indicadores de resultado que se espera que obtenga la ciencia biomédica sobre la enfermedad .⁽¹⁷⁾

El estudio del modo de como los medicamentos son pensados, desarrollados, promocionados y después utilizados, puede ayudar a caracterizar el mismo sistema sanitario. El objeto básico del estudio del uso de los medicamentos es conocer su interacción con el proceso global de la atención a la salud, en el que las enfermedades son diagnosticadas, seleccionadas para ser tratadas y modificadas en su “curso natural”.

Así, los medicamentos forman parte del modo como, culturalmente la salud es asumido en una sociedad. En consecuencia los fármacos no solo deben ser definidos como una herramienta terapéutica, sino también como punto de encuentro en los que coinciden los diversos factores y actores que conducen a su uso o a su evitación. De ahí que los medicamentos constituyen señales o indicadores de la prevalencia de problemas médicos y de la manera como la comunidad científica interactúa con los usuarios en la selección de soluciones a través de la intervención farmacológica.⁽¹⁷⁾

Según un informe de la OMS la definición de utilización de medicamentos es: *“La comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”*⁽¹⁷⁾.

Clasificación de reacciones adversas según sistemas afectados.

REACCIONES ADVERSAS			
SISTEMA	FRECUENCIA Y GRAVEDAD		
	COMUNES	POCO COMUNES	RARAS
GASTROINTESTINALES	NAUSEA VOMITO DIARREA	ESTOMATITIS, SABOR DESAGRADABLE.	CANDIDIASIS ORAL
GENITOURINARIO			CANDIDIASIS VAGINAL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		CEFALEA DEPRESION LEVE CONFUSION	DELIRIO, DEPRESION DE LA MEDULA OSEA, NEUROPATIA PERIFERICA
HEMATICO			ANEMIA APLASICA, ANEMIA HIPOPLASICA, GRANULOCITOPENIA, TROMBOCITOPENIA
DERMICO		COMEZON	EDEMA ANGIONEUROTICO
MULTISISTEMICO			SINDROME DEL NIÑO GRIS

SIMBOLOGIA

GRAVEDAD	
LEVE	AZUL
MODERADA	VERDE
GRAVE	ROJO

Cuadro modificado de: 10, 13, 15.

MATERIAL Y METODO

Tipo de estudio.

Descriptivo, de corte transversal, retrospectivo. Clasificado dentro del estudio de utilización de medicamentos como prescripción-indicación.⁽⁸⁾

Área de estudio.

Sala de infectología pediátrica, que brinda los servicios de hospitalización para una población estimada de 141 pacientes por semestre.

Población de estudio.

161(100%) Pacientes pediátricos que fueron ingresados a la sala de infectología del HEODRA durante el primer semestre del año 2013.

Muestra:

30(18.63%) pacientes pediátricos a quienes se les prescribió cloranfenicol para tratar la infección presentada durante la estancia de hospitalización durante el periodo de estudio Clasificados de la siguiente manera:

- a. Menores de un mes
- b. De 1 a 9 meses
- c. De 9 a 11 meses y 29 días
- d. De 1 a 4 años
- e. De 4 a 9 años

Para cumplir con los objetivos del estudio, la población debió cumplir con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- 1- Pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA durante el periodo de estudio estipulado.
- 2- Pacientes que según expediente clínico se les haya prescrito durante su estancia hospitalaria Cloranfenicol.

- 3- Pacientes cuyos expedientes clínicos presenten los datos completos relacionados a las variables en estudio.

Criterios de exclusión:

- 1- Pacientes pediátricos ingresados a otras salas diferentes a la de infectología.
- 2- Pacientes que según su expediente clínico no presenten los datos completos de variables en estudio.
- 3- Pacientes atendidos fuera del periodo de estudio.
- 4- Pacientes pediátricos que no se les prescribió ningún antibiótico.

Variables.

- Edad. Sexo. procedencia
- Dosis de cloranfenicol.
- Duración del tratamiento con cloranfenicol.
- Diagnostico
- Efectos adversos tras uso de cloranfenicol.
- Cumplimiento del protocolo normatizado de tratamiento.

Fuente de información.

Secundaria, se obtuvo mediante expedientes clínicos de los pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA.

Método para recolectar la información.

Los autores del estudio nos dirigimos a la dirección del HEODRA para solicitar la autorización de la revisión de los expedientes donde se presentó una carta firmada por la tutora y los autores con el fin de hacerle saber que la revisión de los mismos era con fines meramente investigativos.

La información fue recopilada en fichas. Posteriormente fue ordenada y analizada mediante procedimientos lógicos de inducción y deducción.

Procesamiento de la información.

La información fue analizada a través del sistema spss versión 19, a través de tablas de contingencia y porcentajes. El número de pacientes o unidades de análisis a incluir no fue calculado previo debido a las características del estudio y el método en que se recolecta la información.

Plan de análisis o cruce de variables:

- Edad vs. Sexo vs procedencia
- diagnostico vs Dosis del cloranfenicol
- Dosis de cloranfenicol vs duración del tratamiento
- Duración del tratamiento con cloranfenicol. vs. Efectos adversos tras uso de cloranfenicol.
- Cumplimiento del protocolo normatizado de tratamiento.

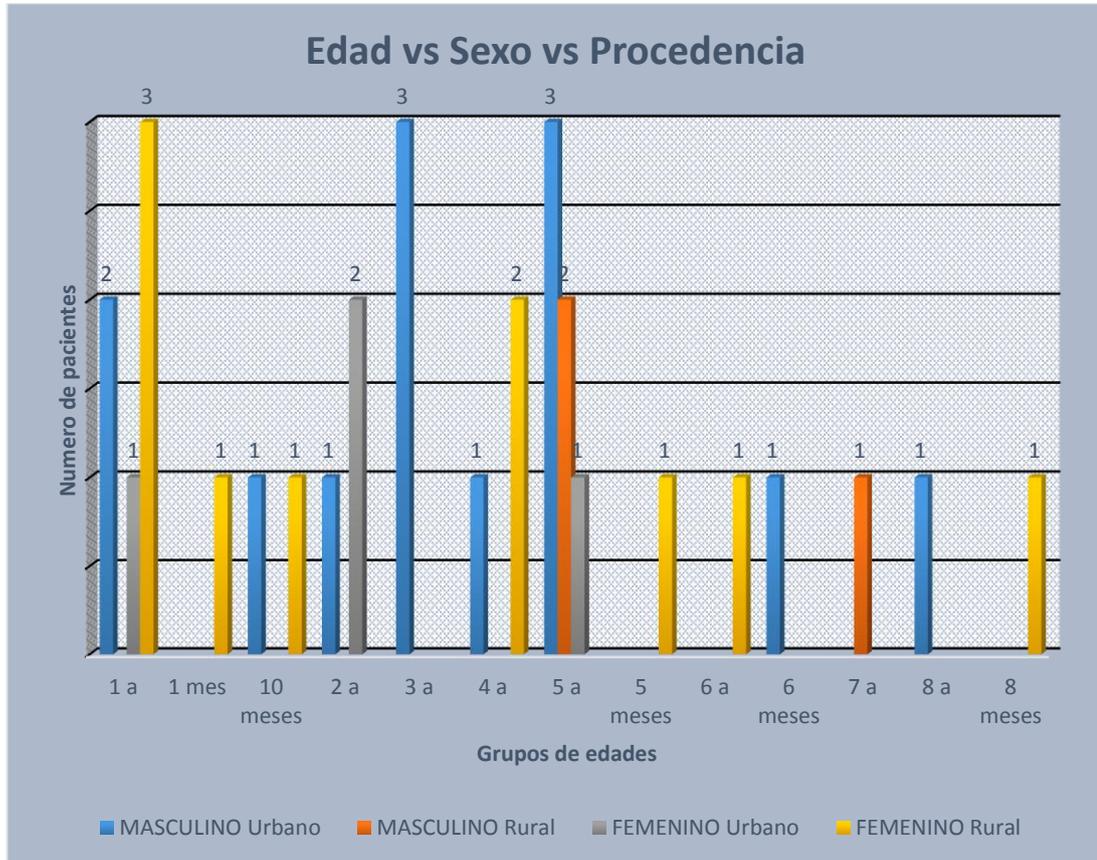
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escalas
Edad	Nº de años o meses reportados en expediente clínico	-Menores de 1mes -De 1 - 9 meses -De 9 - 11 meses y 29 días. -De 1 - 4 años. - Mayores de 4 años.	Frecuencia y porcentaje
Sexo	Conjunto de los individuos de una especie que comparten una de estas dos series de características.	- Masculino - Femenino	Frecuencia y porcentaje
Procedencia	Lugar de donde proviene cada individuo.	-Rural -Urbano	Frecuencia y porcentaje
Diagnostico	Nombre de la patología que motivó el ingreso hospitalario.	Causa de hospitalización.	Frecuencia y porcentaje
Dosis	Cantidad en mg. De p.a. empleada en cada paciente para obtener efectos terapéuticos.	Mg., Unidades Internacionales (UI)	Frecuencia y porcentaje
Duración	N.º de días de exposición al antibiótico según expediente clínico.	Días	Frecuencia y porcentaje
Cloranfenicol	Medicamento antibiótico utilizado en la población de estudio.	Uso	Frecuencia y porcentaje
Efectos adversos	Condición mórbida originada por el uso del antibiótico en estudio.	Nombre de la reacción adversa.	Frecuencia y porcentaje
Cumplimiento de PNT	Indicador para conocer si se está o no cumpliendo con el protocolo normatizado de tratamiento.	- Si. - No.	Frecuencia y porcentaje.

RESULTADOS Y
ANALISIS DE
RESULTADOS

Grafico numero 1:

Características sociodemográficas de la población.



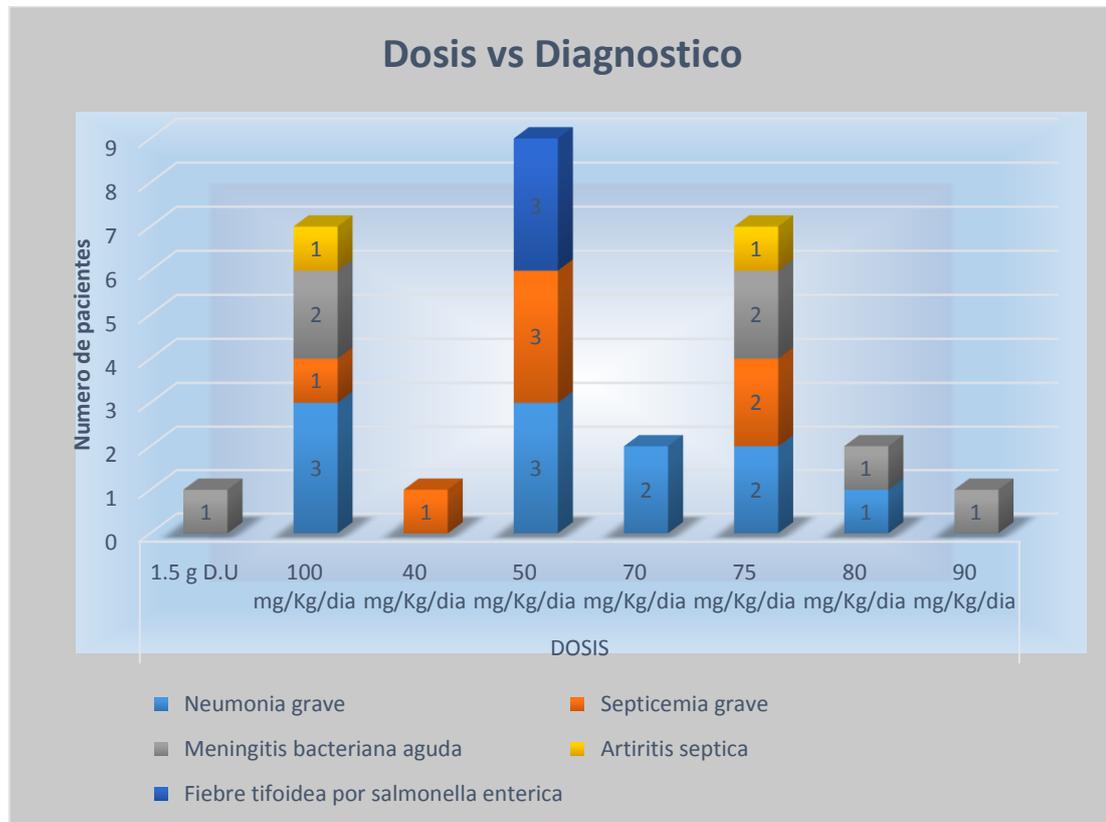
Fuente: Expediente clínicos de los pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA (ficha de recolección)

Análisis de resultados número 1

La población en estudio es bastante equitativa en cuanto a la frecuencia del sexo predominando el sexo masculino, de procedencia urbana para un 43% con mayor prevalencia en las edades de 3 - 5 años, la población femenina rural se encuentra en segundo lugar con 33.3% donde sobresalen los grupos etarios de 1 - 4 años, en tercer lugar se encuentran el grupo femenino urbano con un 13.3% el cual tiene mayor presencia en el grupo etario de 2 años, y por ultimo pero no menos importante se encuentra el grupo masculino rural con un 10% el cual se encuentra representado por el grupo etario de 5 años.

Grafico numero 2:

Dosis del cloranfenicol Vs Diagnostico de pacientes pediátrico ingresados a la sala de infectologia



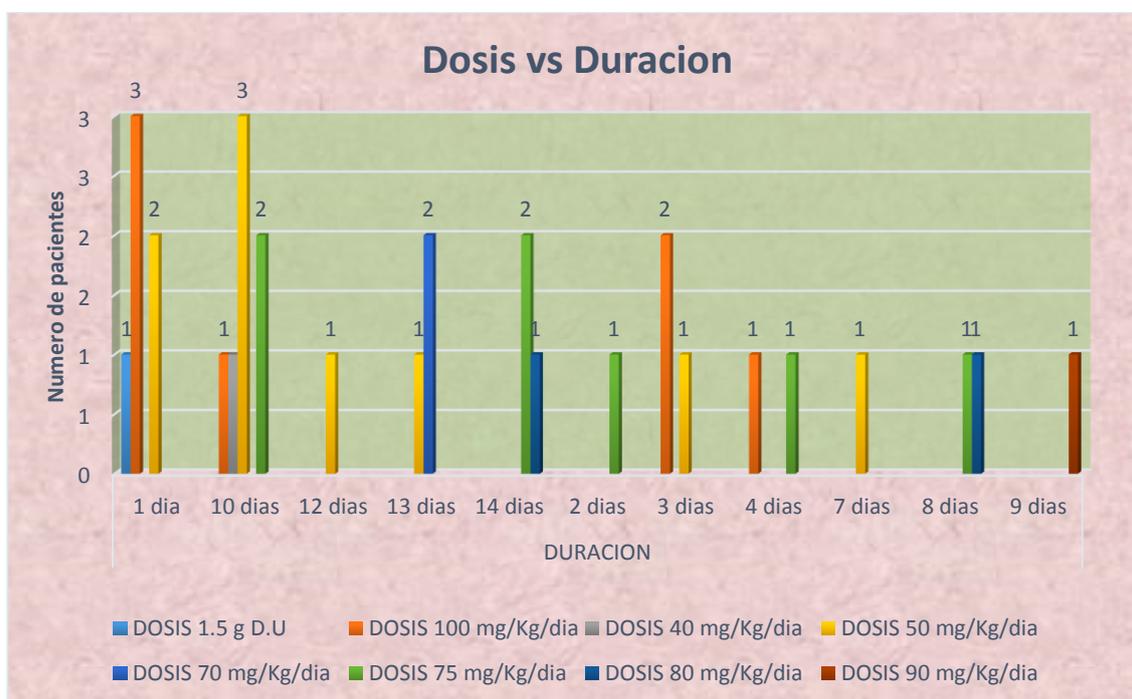
Fuente: Expediente clínicos de los pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectologia del HEODRA (ficha de recolección)

Análisis de resultados numero 2

En este segundo resultado se encontró que la dosis más usada de cloranfenicol es la de 50/mg/Kg/día con un 30% de frecuencia, la cual fue usada para neumonía grave en los siguientes casos: septicemia grave en 3 casos, fiebre tifoidea por salmonella entérica 3 casos. También se utilizó el cloranfenicol para otros grupos en los cuales se usó dosis de 75 y 100 mg/Kg/día usado para las enfermedades siguientes coincidiendo con las anteriores, la importancia se observa en que ambos grupos suma el 23.3% de la muestra, utilizando esta dosis para: neumonía grave 5 casos, septicemia grave 3 casos, meningitis bacteriana aguda 4 casos y artritis séptica 2 casos. La bibliografía consultada refiere el uso de cloranfenicol para la neumonía grave a intervalos de dosis de: 50-100 mg/Kg/día, para la septicemia grave a intervalos de 40-100 mg/Kg/día y para la meningitis bacteriana aguda intervalos de: 75-100 mg/Kg/día y existen casos en los que se utiliza una dosis única de 1.5 g según el criterio del médico, y los intervalos de dosis para artritis séptica van de 75-100 mg/Kg/día. Por tanto según los resultados presentados las dosis en el uso del cloranfenicol se están haciendo de una manera correcta de acuerdo al diagnóstico o patología presentada.

Grafico numero 3:

Dosis de cloranfenicol usadas en los pacientes pediátricos vs la duración del tratamiento en el que se usó cloranfenicol.



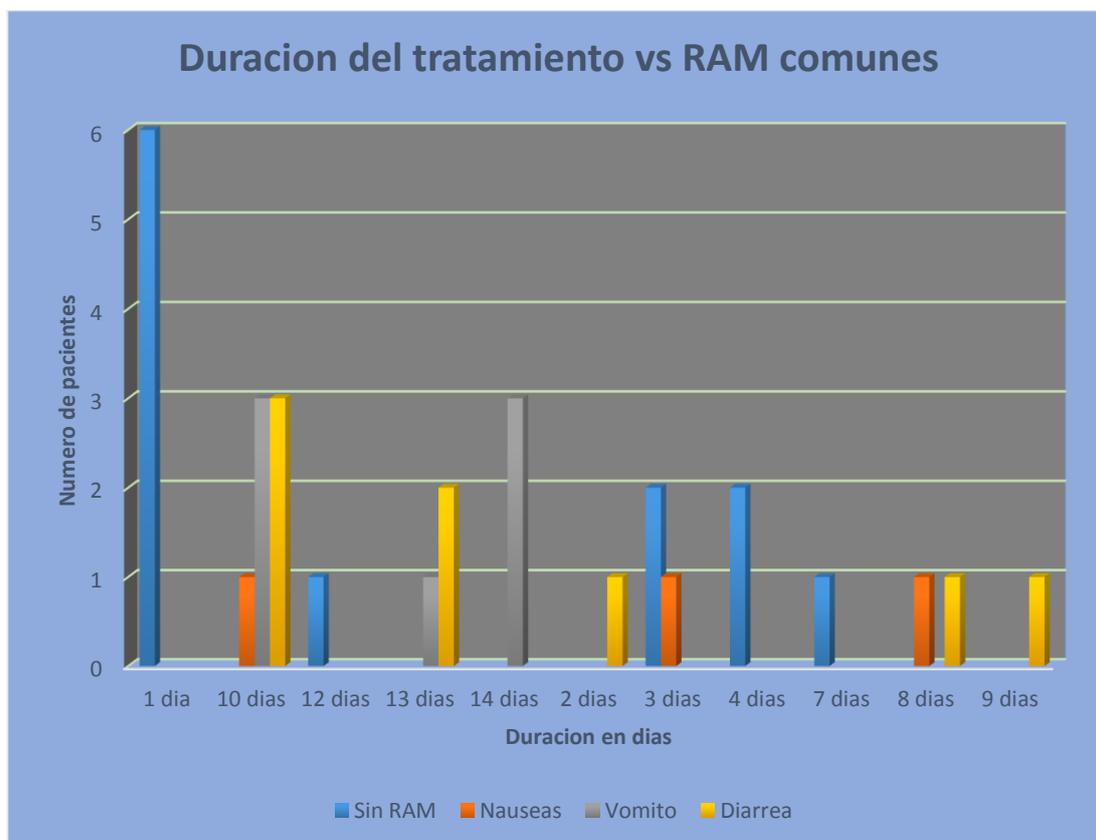
Fuente: Expediente clínicos de los pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA (ficha de recolección)

Análisis de resultados número 3.

El resultados 3 muestra que la dosis utilizada de 50 mg/Kg/día, tiene una duración de 10 días para un 10%, la dosis de 90/Kg/día con la duración del tratamiento solamente de 1 día. Otra duración de tratamiento importante es la de 14 días en la cual se utilizó cloranfenicol a dosis de 70 y 75 mg/Kg/día en 3 pacientes al igual que 3 pacientes recibieron cloranfenicol a dosis de 50 y 70 mg/Kg/día durante 13 días y 1 paciente que por 12 días recibió cloranfenicol a dosis de 50 mg/Kg/día; siendo estas duraciones de tratamiento de 10, 12, 13 y 14 días las que tienen más riesgo de presentar reacciones adversas debido a la proximidad del rango tope de utilización. La duración del tratamiento según la bibliografía no debe de exceder de los quince días, rango en el que se encuentra la utilización del cloranfenicol según los expedientes clínicos revisados de los pacientes pediátricos hospitalizados en el periodo de estudio. Ya que si se utiliza por un tiempo mayor a los quince días se corre el riesgo de que aparezcan reacciones adversas de orden neurológicas y hemáticas complicando posiblemente la gravedad del problema del paciente llevando a este a una estancia hospitalaria mayor.

Grafico número 4.

Duración del tratamiento con cloranfenicol vs RAM comunes manifestadas por el paciente.



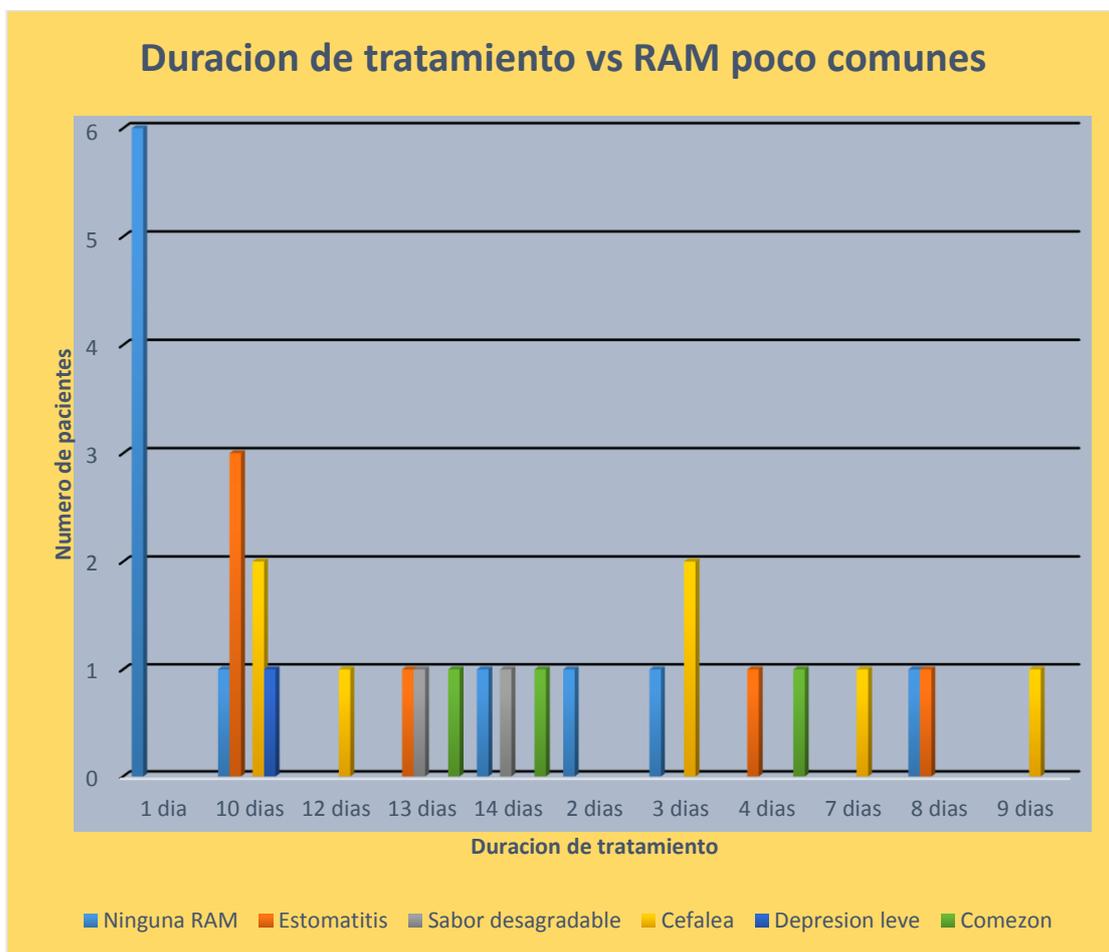
Fuente: Expediente clínicos de los pacientes pediátricos ingresados a la sala de ifectologia del HEODRA (ficha de recolección)

Análisis de resultado número 4.

Según los datos obtenidos de la muestra en estudio no se presentó ninguna reacción adversa en 6 pacientes (20%) que recibieron cloranfenicol por 1 día, en 2 pacientes (6.6%) que recibieron tratamiento con cloranfenicol por 3 y 4 días respectivamente y en 1 paciente (3.3%) que recibió el tratamiento por 12 días. 3 pacientes (10%) que presentaron vomito en 10 y 14 días de tratamiento respectivamente. 1 paciente (3.3%) que recibió el tratamiento por 10 días, y 3 pacientes (10%) presentaron diarrea respectivamente. al igual que 1 paciente (3.3%) que recibió tratamiento durante 2, 8 y 9 días respectivamente presentaron el cuadro diarreico. Mostrando así las reacciones adversas comunes para el cloranfenicol según las referencias bibliográficas revisadas.

Grafico número 5.

Duración del tratamiento con cloranfenicol vs RAM poco comunes manifestadas por el paciente.



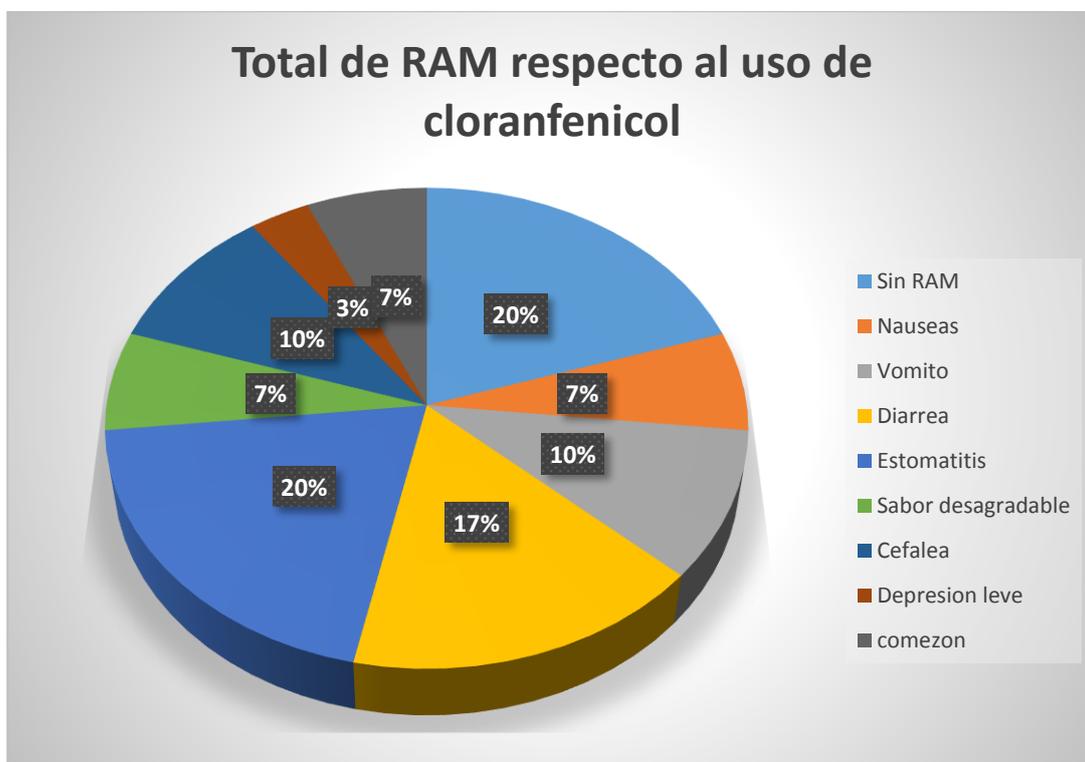
Fuente: Expediente clínicos de los pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA (ficha de recolección)

Análisis de resultados número 5.

En base a los resultados reflejados en el gráfico 5, se observa que 6 pacientes (20%) que recibieron tratamiento por un día no tuvieron ninguna RAM poco común; en 3 pacientes (10%) a los cuales se le aplicó tratamiento por 10 días donde la RAM que predominó fue la estomatitis, seguido de cefalea en 2 pacientes (6.6%) a los cuales el tratamiento se le aplicó por 3 días. Según la bibliografía se refiere a que existen reacciones adversas poco comunes entre ellas manifestándose (estomatitis y la cefalea) que aparecen en los expedientes de los pacientes en estudio y que nos son reacciones adversas de gravedad, pero si causan molestias en el mismo.

Grafico 6.

Uso del Cloranfenicol Vs RAM detectadas



Fuente: Expediente clínicos de los pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA (ficha de recolección)

Análisis de resultado número 6.

Según los datos obtenidos y analizados se observa que hay buen uso de cloranfenicol en los expedientes clínicos de los pacientes en estudio, esto se puede apreciar en la gráfica anterior: A 20% de los paciente les fue aplicado correctamente el tratamiento no presentaron RAM; sin embargo un alto porcentaje de pacientes a los que también se le aplico correctamente el tratamiento presentaron RAM, el 20% estomatitis, 17% diarrea, vómito y cefalea 10%, náuseas, comezón y sabor desagradable 7%, y con un bajo porcentaje depresión leve 3% Según estos resultados el tratamiento fue aplicado correctamente, pero aparecieron reacciones adversas en un porcentaje considerable de pacientes, donde se muestra que las reacciones adversas no dependen de la dosis del medicamento, ni de la duración del tratamiento en este caso, sino que depende de las características propias del paciente o sea se consideran reacciones adversas de tipo idiosincráticas.

Tabla No 1.

Cumplimiento del protocolo de diagnóstico y tratamiento para el cloranfenicol.

Uso correcto del cloranfenicol de acuerdo al protocolo de diagnóstico y tratamiento		
USO	Frecuencia	Porcentaje
Correcto	30	100%
Incorrecto	0	0%
Total	30	100%

Respecto al cumplimiento del protocolo y diagnóstico y tratamiento para las enfermedades infecciosas en pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA este se cumple en un 100%.

CONCLUSIONES

1. La mayoría de pacientes pediátricos son del sexo masculino y de procedencia urbana (43%) entre las edades de 3-5 años.
2. La dosis más usada del cloranfenicol es 50 mg/Kg/día (30%) para neumonía grave, septicemia grave, fiebre tifoidea por salmonella entérica, seguido de la dosis de 75 y 100 mg/Kg/día para neumonía grave, septicemia grave y meningitis bacteriana aguda.
3. Respecto a la duración del tratamiento la dosis mayormente utilizada fue de 50 mg/Kg/día con una duración de 10 días, seguido de la dosis de 70 y 75 mg/Kg/día con una duración de 14 días, y 50 y 70 mg/Kg/día durante 13 días, no excediendo así los 15 días establecidos por la bibliografía.
4. Las reacciones adversas comunes presentadas fueron vómitos, diarrea y náuseas y las reacciones poco comunes que más aparecieron en estos pacientes fueron estomatitis, la depresión leve y el sabor desagradable aparecen en una mínima frecuencia.
5. Respecto al cumplimiento del protocolo y diagnóstico y tratamiento para las enfermedades infecciosas en pacientes pediátricos ingresados a la sala de infectología del HEODRA este se cumple en un 100%, sin embargo se presentaron RAM, independiente de las dosis y duración del tratamiento.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados presentados recomendamos a.

Autoridades del HEODRA:

1. Garantizar el cumplimiento del protocolo normatizado de diagnóstico y tratamiento según el diagnóstico de cada paciente, (en especial en pacientes de edades pediátricas)

Médicos y enfermeros (as)

1. En caso de administrar cloranfenicol; llevar un seguimiento detallado del paciente de acuerdo a la duración el tratamiento para detectar o prevenir cualquier reacción adversa a tiempo.
2. Plasmar la información en los expedientes clínicos de forma clara, con letra legible y completa.

Las autoridades facultativas.

1. Promover y apoyar el desarrollo de nuevos estudios de utilización de medicamentos en el área departamental, municipal y nacional. Que sirvan de base para la toma de decisiones en conjunto.
2. Que se promuevan ferias científicas u otros eventos donde se pueda publicar los estudios de utilización de medicamentos para brindarle la información a la población de manera directa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Morejón García; M (2005). Capítulo 11 Fenicoles. En Actualización en Antimicrobianos Sistémicos (1ra edición) (pp: 130-135) La Habana, Cuba. Centro de Publicaciones Médicas, Centro Nacional de Información. [**Revisado en Abril del 2013**]
- 2- Meneghello, R J (1991). Medina E, cap 80. Parte IX Enfermedades infecciosas y parasitarias. Aspectos de Salud Pública. Meneghello R,J (4ta edición) Pediatría Santiago, Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda.[**Revisado en Abril del 2013**]
- 3- Tagliafico, D, G. (2006). Posible efecto carcinogénico del cloranfenicol en seres humanos. Recuperado de:<http://www.monografias.com/trabajos-pdf/efecto-carcinogenico-cloranfenicol-humanos/efecto-carcinogenico-cloranfenicol-humanos.pdf>. [**Revisado en Marzo del 2013**]
- 4- Bruntland, Harlem .G. (1999) OMS, Eliminar obstáculos al desarrollo saludable. En: Organización Mundial de la Salud, Informe sobre las enfermedades infecciosas, versión electrónica encontrado en: www.who.int/infectious-disease-report/id-99-spanish/pages/textonly.html[**Recuperado el 04/05/13**]
- 5- Valle Pérez, E. Urcuyo Hernández, L. Tinoco Luquez, A. Quintana Perdomo, A. Zeledón Sanabria R. (1996). Perfil de utilización de antibióticos en cinco servicios del departamento de pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello en el periodo comprendido de Abril a Junio del año 2006 (tesis inédita de doctor en medicina y cirugía) Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León. [**Revisado en Mayo del 2013**]
- 6- Castellón Gutiérrez, G. Morales Juárez, A. (2006) estudio de utilización de antimicrobianos en los municipios de Granada y Nandaime en el periodo

comprendido de Marzo-Agosto del 2005. (Tesis inédita de licenciatura en química y farmacia). Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León.

[Revisado en Mayo del 2013]

- 7- Montenegro Rojas, K. Morales Meléndez, M. (2008). Prescripción de antibióticos betalactámicos en pacientes menores de 6 años atendidos en los centros de salud “Jairo Bismark Moncada” de Somoto y “Félix Pedro Picado” de Sutiava, León, de Enero a Abril del 2007. (Tesis inédita de doctor en medicina y cirugía) Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León.**[Revisado en Mayo del 2013]**

- 8- Piura López J. (1994) Introducción a la metodología de la investigación Científica. Managua Nicaragua (1994) Editorial el amanecer S.A. **[Revisado en Mayo del 2013]**

- 9- Robert Berkow, M.D (1995) capítulo 15 pediatría y genética, en: El MANUAL MERCK DE DIAGNOSTICO Y TERAPIA (9^{na} edición), Barcelona (España) OCEANO GRUPO EDITORIAL S,A/DOYMA LIBROS S,A. **[Revisado en julio del 2013]**

- 10- Jogna Prat.S,A (2005). Jogna Prat.S,A. Capítulo 1 La enfermedad infecciosa. León, N,B. Capítulo 3 Uso de Antibióticos Pág. 27 uso racional tipo de antibióticos,clasificación, indicaciones, Contraindicaciones, Fenómenos tóxicos. Biodisponibilidad Betalactámicos- Cloranfenicol,37- Tetraciclinas 39- Sulfas 42- Macrólidos 47-Aminoglucósidos 53-Quinolonas 57-Glucopéptidos 61-Polimixinas. En: Clínica de Enfermedades Infecciosas. Editor: Facultad de Medicina de la UNT. Tucumán. Argentina.**[Revisado en Junio del 2013]**

- 11- Flórez J. (2008). Mediavilla, A. Flórez, J. García Globo, J, M. Farmacología de las enfermedades infecciosas: Principios generales, selección y asociación de

medicamentos. En Flórez J. (5^{ta} edición) Farmacología Humana, Barcelona (España) Elsevier, Doyma, S.L.[**Revisado en Junio del 2013**]

12- Espinoza VH. Infectología Pediátrica [Blog Internet]. México: Víctor H. Espinoza. 2010 dic – [citado 2010/dic/12]. Disponible en: <http://www.infectologiapediatrica.com/blog/2013/08/29/uso-inadecuado-de-antibioticos-en-ninos/>[**Revisado en Julio del 2013**]

13- Cordona López, Virgilio Dr. Efectos tóxicos del cloranfenicol en medula ósea. Revista Médica Hondureña, Vol. 34, No 4, año 1966. Versión electrónica ISSN:1995-7068.[**Revisado en Julio del 2013**]

14- Flórez, J. (2003). Mediavilla, A. Aranza J, R. Honoratos, J. capítulo 63-67. Macrolidos, Cetolidos, Lincosamidas, Tetraciclinas, Cloranfenicol y otros antibióticos. En Flórez, J. (4ta edición) Farmacología humana, Barcelona (España): ElsevierDoyma, S.L[**Revisado en Agosto del 2013**]

15- .Espinoza VH. Infectología Pediátrica [Blog Internet]. México: Víctor H. Espinoza. 2010 dic – [citado 2010/dic/12]. Disponible en:<http://www.infectologiapediatrica.com/blog/2012/09/02/antibioticos-un-poco-de-su-historia-y-generalidades/>[**Revisado en Agosto del 2013**]

16- Brunton, L. Chabner, B. Knollman, B. (2011). Mac Douglas, C. Chombers, H, F. Capítulo 55, inhibidores de la síntesis de proteínas y diversas antibacteriano. En Goodman y Gilman (12^a edición) Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México D.F: Mc Graw-Hill interamericana Editores. S.A de C.V. [**Revisado en Septiembre del 2013**]

17- MINSa (2005). Sensibilidad Nicaragua 2004. Informe de análisis y vigilancia. Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia CNDR. Tetraciclinas y

Cloranfenicol.

Recuperado

de:

<http://Bibliotecaucanesteli.files.wordpress.com/2011/03/6-tetraciclinas-y-cloranfenicol.pdf>.**[Revisado en Mayo del 2013]**

- 18-. Laporte J.R., Tognoni, G. (1993) capitulo 1 Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia en: “Principios deEpidemiología del Medicamento”2da. Edición. Edic. Científica Técnicas Mason Medicina.
[Revisado en Octubre del 2013]

ANEXOS

Anexo 1**Ficha de recolección de información del estudio de investigación.**

La ficha tiene como objetivo recopilar los datos de forma ética a través expedientes clínicos previamente revisados, para la siguiente investigación: “utilización del cloranfenicol en pacientes pediátricos a la sala de infectología del HEODRA durante el periodo enero-junio del 2013”.

Sexo: _____ N° de ficha: _____ Procedencia: _____

Edad: _____ N° de Exp.: _____

Diagnóstico del Px.:

Utilización del cloranfenicol:

- Neumonía grave. _____ Sí No
- Septicemia grave. _____ Sí No
- Meningitis bacteriana aguda. _____ Sí No
- Artritis septica. _____ Sí No
- Fiebre tifoidea por salmonella entérica. _____ Sí No

Dosis utilizada. _____

Duración del Tx: _____

Reacciones adversas descritas:

Comunes	Poco comunes	Raras
Nauseas _____	Estomatitis _____	Candidiasis oral _____
Vomito _____	Sabor desagradable _____	Candidiasis vaginal _____
Diarrea _____	Cefalea _____	Delirio _____
	Depresión leve _____	Depresión de la medula ósea _____
	Confusión _____	Neuropatía periférica _____
	Comezón _____	Anemia aplásica _____
		Anemia hipoplásica _____
		Granulocitopenia _____
		Trombocitopenia _____
		Edema angioneurotico _____
		Síndrome del niño gris _____

Según el diagnóstico médico el cloranfenicol está prescrito:

Correctamente _____ Diagnóstico _____

Incorrectamente _____ Diagnóstico _____

Según el protocolo de tratamiento:

Diagnostico	Edad	Tratamiento	Dosis	Duración
Meningitis bacteriana aguda, segunda elección.	1 a 3 meses	Ampicilina + cloranfenicol	200-400 mg/kg/iv + 75-100mg/kg/iv respectivamente divididos en 4 dosis.	10 - 14 días.
	4 meses a 5 años	Ampicilina + cloranfenicol.	200 mg/kg/iv + cloranfenicol 75-100 mg/kg/iv respectivamente divididos en 4 dosis.	7-10 días.
Tratamiento inicial de neumonía aguda, segunda elección: A-) Niño hospitalizado con neumonía mulilobar o con derrame o con neumatocele	2 meses a 5 años	Amoxicilina/sulbactam + cloranfenicol	100 mg/kg/iv de amoxicilina fraccionados en 3 dosis + cloranfenicol 50-75 mg/kg/iv fraccionados en 4 dosis.	10 -14 días.
B-)niño hospitalizado séptico muy grave y/o internado en UCI				
Tratamiento empírico inicial de la artritis séptica. Segunda elección.	4 meses a 5 años	Oxacilina + cloranfenicol.	200 mg/kg/iv de Oxacilina divididos en 4 dosis + 75-100mg/kg/iv de cloranfenicol en 4 dosis.	
Fiebre tifoidea por <i>salmonella</i> entérica.	4 meses a 5 años.	Cloranfenicol.	50 mg/kg vo fraccionados en 4 dosis.	14 días

Expediente clx. _____

	Diagnóstico	Dosis	Duración
Cloranfenicol			

Tabla de contingencia procedencia/ edad/ sexo.															
Edad															
Sexo		1 año	1 mes	10 meses	2 a	3 a	4 a	5 años	5 meses	6 a	6 meses	7 años	8 años	8 meses	Total
masculino	Urbano	2	0	1	1	3	1	3	0	0	1	0	1	0	13 (43.3%)
	Rural	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	3 (10%)
	total	2	0	1	1	3	1	5	0	0	1	1	1	0	16 (53.3%)
femenino	Urbano	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4 (13.3%)
	Rural	3	1	1	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1	10 (33.3%)
	Total	4	1	1	2	0	2	1	1	1	0	0	0	1	14 (46.6%)
Total	Urbano	3	0	1	3	3	1	4	0	0	1	0	1	0	17 (56.6%)
	Rural	3	1	1	0	0	2	2	1	1	0	1	0	1	13 (43.3%)
	total	6	1	2	3	3	3	6	1	1	1	1	1	1	30 (100%)

Fuente: expedientes clínicos del HEODRA.

Tabla No 2.

Tabla de contingencia dosis/ diagnostico						
Dosis	Diagnostico					Total
	Neumonía grave	Septicemia grave	Meningitis bacteriana aguda	Artritis séptica	Fiebre tifoidea por salmonella entérica	
1.5 g/DU	0	0	1	0	0	1 (3.33%)
100 mg/Kg/día	3	1	2	1	0	7(23.33%)
40 mg/Kg/día	0	1	0	0	0	1(3.33%)
50 mg/Kg/día	3	3	0	0	3	9(30%)
70 mg/Kg/día	2	0	0	0	0	2(6.66%)
75 mg/Kg/día	2	2	2	1	0	7(23.33%)
80 mg/Kg/día	1	0	1	0	0	2(6.66%)
90 mg/Kg/día	0	0	1	0	0	1(3.33%)
Total	11	7	7	2	3	30(100%)

Fuente: expedientes clínicos del HEODRA.

Tabla No 3.

Tabla de contingencia dosis/ duración.												
Dosis	Duración.											Total
	1 día	10 días	12 días	3 días	14 días	2 días	3 días	4 días	7 días	8 días	9 días	
1.5 g/DU	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(3.33%)
100 mg/Kg/día	3	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	7(23.33%)
40 mg/Kg/día	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(3.33%)
50 mg/Kg/día	2	3	1	1	0	0	1	0	1	0	0	9(30%)
70 mg/Kg/día	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2(6.66%)
75 mg/Kg/día	0	2	0	0	2	1	0	1	0	1	0	7(23.33%)
80 mg/Kg/día	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2(6.66%)
90 mg/Kg/día	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1(3.33%)
Total	6	7	1	3	3	1	3	2	1	2	1	30(100%)

Fuente: expedientes clínicos del HEODRA.

Tabla No 4.

Tabla de contingencia reacciones adversas comunes/ duración.												
Reacciones adversas comunes	Duración											Total
	1 día	10 días	12 días	13 días	14 días	2 días	3 días	4 días	7 días	8 días	9 días	
Nauseas	6	1	1	0	0	0	2	2	1	1	0	14 (46.66%)
Vomito	0	3	0	1	3	0	1	0	0	0	0	8 (26.66%)
Diarrea	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1	1	8 (26.66%)
Total	6	7	1	3	3	1	3	2	1	2	1	30 (100%)

Fuente: expedientes clínicos del HEODRA.

Tabla No 5

Tabla de contingencia reacciones adversas poco comunes/ duración.												
Reacciones adversas poco comunes	Duración											Total
	1 día	10 días	12 días	13 días	14 días	2 días	3 días	4 días	7 días	8 días	9 días	
Ninguna RAM	6	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	11 (36.66%)
Estomatitis	0	3	0	1	0	0	0	1	0	1	0	6 (20%)
Sabor desagradable	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (6.66%)
Cefalea	0	2	1	0	0	0	2	0	1	0	1	7 (23.33%)
Depresión leve	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.33%)
Comezón	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	3 (10%)
Total	6	7	1	3	3	1	3	2	1	2	1	30 (100%)

Fuente: expedientes clínicos del HEODRA.

Tabla No 6.

Tabla de contingencia según diagnostico medico correcto o incorrecto/ reacciones adversas.										
	Sin RAM	RAM comunes			RAM poco comunes					Total
		Nauseas	Vomito	diarrea	Estomatitis	Sabor desagradable	cefalea	Depresión leve	Comezón	
	Uso correcto del cloranfenicol	6 (20%)	2 (6.66%)	3 (10%)	5 (16.66%)	6 (20%)	2 (6.66%)	3 (10%)	1 (3.33%)	2 (6.66%)

Fuente: expedientes clínicos del HEODRA