

Congreso Centenario “Dr. José Ignacio Baldó” Curso Precongreso Avances Pediátricos

Mesa Redonda: indicaciones de viejos y nuevos antibióticos

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sólo una parte del gran tema de los antimicrobianos; no obstante, en la práctica todas las sustancias destinadas a destruir, impedir o retardar la multiplicación de microorganismos productores de enfermedades infecciosas se les denomina antibióticos (1).

En pediatría son múltiples las oportunidades en las cuales es necesario decidir sobre el uso o no de uno de estos antimicrobianos. Tal decisión, tiene que ver con la evaluación de datos clínicos y epidemiológicos del paciente para establecer el diagnóstico de la enfermedad infecciosa, identificación o sospecha del posible agente infeccioso y selección del antibiótico de acuerdo al resultado del análisis de los datos anteriores y del producto de considerar los beneficios y perjuicios del antibiótico que debe ser usado. De manera que en buena medida el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas se convierte en un referente importante de la buena práctica pediátrica.

Desde el descubrimiento de la penicilina natural por Fleming en 1928 (2), han aparecido innumerables productos como agentes antiinfecciosos de indudable beneficio para el tratamiento de enfermedades otrora mortales, pero al mismo tiempo, como consecuencia de su uso indiscriminado o sin el conocimiento adecuado de su biodisponibilidad, se han producido efectos indeseables que han obligado a médicos e industria farmacéutica a modificar sus criterios terapéuticos, y a invertir mucho más en investigación sobre la farmacología de estas drogas.

Es así como en los últimos años se ha progresado tanto en estos aspectos, que aunque algunas enfermedades infecciosas aún continúan ocupando un lugar importante como causa de morbilidad y

mortalidad infantil, como por ejemplo la sepsis neonatal, no hay duda de que ha habido una drástica reducción de esos índices, en parte debido, además de los avances tecnológicos para el diagnóstico precoz y de novedosos recursos para el soporte vital, a la aparición de nuevos agentes antimicrobianos más efectivos, de mayor espectro y de menores efectos secundarios.

Precisamente, la penicilina es una referencia obligada de estos avances y de la aparición de nuevos antibióticos, ya que después de su descubrimiento y de su uso masivo durante tres décadas por su altísima actividad antibacteriana y su baja toxicidad, para el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos, sífilis, actinomicosis y algunos gramnegativos del tipo de la *Escherichia coli* y *Proteus*, su indicación se vio limitada debido al surgimiento de resistencia farmacológica, especialmente a *Estafilococcus*, sobreinfección, infección intra hospitalaria y alergia.

Esta consideración, no sólo fue el alerta para regularizar el uso de este antibiótico considerado “todo terreno en su época”, sino el impulso para buscar alternativas sustitutivas. De modo, que si bien la vieja penicilina natural fue descubierta accidentalmente en 1928, no lo fueron así, las llamadas nuevas penicilinas, surgidas a partir de 1959, cuando se descubre después de varias investigaciones preliminares, que la actividad antibacteriana y farmacológica de la penicilina podía ampliarse por procedimientos semisintéticos relacionados con el aislamiento del núcleo molecular común de ácido 6-aminopenicilánico (2). Este evento dió paso a lo que se llamó el redescubrimiento de la penicilina y marcó un hito importante en el advenimiento de los nuevos antibióticos o

INDICACIONES DE VIEJOS Y NUEVOS ANTIBIÓTICOS

antibióticos semisintéticos.

Hoy se dispone de una amplia gama de antimicrobianos: los tradicionales o viejos antibióticos y los nuevos antibióticos. Esta gran disponibilidad de drogas antiinfecciosas requiere del pediatra o infectólogo, ahora con más razón, de un sólido juicio clínico para usar con racionalidad los viejos antibióticos e indicar convenientemente los nuevos antibióticos (3).

Al respecto, se ha estimado conveniente tener presente las consideraciones generales de la OPS/OMS para el tratamiento de las enfermedades infecciosas (4):

1. El uso adecuado de los antibióticos requiere de la recolección de información del paciente y su contexto, tales como:
 - a. Edad, sexo.
 - b. Coexistencia de la infección con otra enfermedad de base.
 - c. Antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos.
 - d. Estado inmunológico/coagulopatías/alergias.
 - e. Hospitalización previa y su duración.
 - f. Uso previo de antibióticos y su duración.
 - g. Resultado de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos (perfil de susceptibilidad).
 - h. Prevalencia de los distintos agentes etiológicos en los diferentes tipos de infección.
2. En la selección de un antibiótico, debe prevalecer la eficacia y la seguridad. Se considerará:
 - a. Composición y características farmacológicas.
 - b. Espectro de acción.
 - c. Dosis, vía, período y forma de administración.

- d. Interacción con otros antibióticos.
 - e. Efectos adversos y otras contraindicaciones.
 - f. Potencial de inducción de resistencia.
 - g. Perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos.
 - h. Epidemiología de las infecciones prevalentes en el entorno.
 - i. Disponibilidad y costo.
3. La evaluación de la acción terapéutica del antibiótico seleccionado se basa en parámetros clínicos y de laboratorio. Se debe observar:
 - a. Curva febril.
 - b. Recuento leucocitario.
 - c. Signos específicos dependientes de la enfermedad infecciosa.
 - d. Resultados del laboratorio microbiológico.
 4. El uso racional de antimicrobianos en las instituciones requiere que en las mismas exista un Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias y un Comité de Farmacoterapia.

En el desarrollo de esta mesa de discusión, se ha creído conveniente que los participantes hagan una breve introducción al tema sobre diferentes aspectos que se han categorizados como “necesarios” a fin de estimular a los presentes para establecer la discusión sobre lo que pudieran ser los aspectos “interesantes”.

Objetivo

Discutir sobre las indicaciones de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones pediátricas, con relación a las ventajas y desventajas de viejos y nuevos antibióticos.

Método

El desarrollo de la mesa se realizó según la siguiente metodología:

Dr. Jesús F. Velásquez Rojas

Dr. Enrique Blanco Álvarez

Dra. Lady Casanova de Méndez

Dr. Jesús Veitía

Dr. Amando Martín

Dr. Juan Félix García

INTRODUCCIÓN

¿Qué son viejos y qué son nuevos antibióticos? o mejor, ¿Cuándo son viejos y cuándo son nuevos?

Viejos y nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones atendidas en la consulta externa

Viejos y nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones del recién nacido

Viejos y nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones que requieren hospitalización. (infecciones respiratorias bajas e infecciones del sistema nervioso central).

Viejos y nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones en el paciente inmunocomprometido.

REFERENCIAS

1. Prince AS, Neu HC. New penicillins and their use in pediatrics. *Ped Clin NA* 1983;30:3-16.
2. Stewart GT. Importancia clínica y epidemiológica de las penicilinas antiguas y nuevas. 1968;Feb1:13-30.
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) Enfermedades Prevalentes de la Infancia. Guía básica para el nivel de referencia hospitalaria. Washington D.C: OPS/OMS; 2001.
4. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) Modelo de Guía Clínica y Formulario para el Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. Washington D.C:OPS/OMS;2002.

Viejos y nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones atendidas en la consulta externa

Entre otros factores, el uso y abuso de antimicrobianos determinó la aparición de resistencia bacteriana en el mundo, Venezuela no escapa a esta realidad, de allí que muchos antibióticos viejos han perdido vigencia en el tratamiento convencional, de algunas infecciones, especialmente en aquellas producidas en la infancia, por gérmenes comunes como: *Streptococo pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Estafilococo aureus*, *Escherichia coli* y otras Enterobacterias, quienes por diferentes mecanismos han desarrollado resistencia. Otros microorganismos como el *Streptococo* Beta hemolítico del grupo A, *Streptococos* C y G, *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma*, *Chlamidia*, *Lysteria*, etc. conservan buena sensibilidad a los viejos antibióticos.

En las emergencias pediátricas, la mayoría de los niños consultan por procesos febriles, estimándose que entre 80 % a 90 % de las causas infecciosas son de etiología viral y afectan los tractos respiratorio superior e inferior.

El *Streptococo pneumoniae* (Strep np.) ocupa el primer lugar, seguido por *Haemophilus influenzae* (Hi) y la *Moraxella catarrhalis* (M c.) como agentes causales de las otitis media agudas, de origen bacteriano. La aparición de cepas de Strep pn. resistentes a penicilina y Hi i, y M c. productores de Beta lactamasas han ido cambiando el uso de viejos medicamentos como ampicilina y amoxicilina de dosis convencionales a dosis altas, con resistencia a eritromicina y a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMZ).

Cuando al interrogatorio, han recibido estos antibióticos en los últimos 3 meses, han estado hospitalizados, asisten a guarderías, etc, cualquier episodio recurrente o por falla terapéutica justifica indicar ampicilina-sulbactam o preferiblemente amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 90 mg .kg.p. día o nuevos medicamentos como axetil-cefuroxima, cefdinir, cefpodoxima, o ceftriaxona, recomendadas tanto por la Academia Americana de Pediatría, como por el CDC, de Atlanta. Ni cefixime, ni ceftibuten se recomiendan en otitis media aguda por no ser efectivos ante Strep. Pn. Resistentes a penicilina (20 % – 55 %), el mismo Cefpodoxime es menos efectivo y el Cefprozil es inestable a Beta Lactamasas de H.i. (24 –50 %) M.c. (Comegna, 2002), (Arawaka, 2000), (Red de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos), (Estudio LASER, 1997), (SIREVA, 2001), CDC. DRSP-TWG , 2003), (Mc Cracken G., 2002), (Piglansky, 2003), (Wilson S., 2003).

Cinco a 20 % de las faringoamigdalitis son por *Streptococo pyogenes*, donde viejos antibióticos como penicilina procaína, benzatínica y penicilina V siguen siendo altamente efectivas, ya que no se ha demostrado resistencia a este patógeno (Bisno A., 2002), mientras que la resistencia a eritromicina se estima entre 5% y 58 %.

La clindamicina es una excelente opción, especialmente por las fallas descritas atribuidas a penicilina estimadas entre 5 % y 35 % (Efecto EAGLE y fenómeno de tolerancia) y perfectamente controladas por clindamicina. Nuevas alternativas terapéuticas aprobadas por el FDA, para esta patología son: claritromicina, azitromicina, cefadroxilo, axetil-cefuroxima, cefdinir y cefpodoxima (www.uptodate. com., Treatment of Streptococcal tonsillo-pharyngitis, Pichichero M., 2004). El TMP/SMX no erradica el estado de portador, ni previene complicaciones no supurativas (F. R., G.N.D.A., S.S.T. y PANDAS), pero la asociación penicilina V más rifampicina (10 días), si elimina el estado de portador.

Bacteriemia oculta o fiebre sin signos de focalización

Se estima que ocurre entre 3 % y 5 %, después del período neonatal, donde cualquier niño puede desarrollar bacteriemia por *Streptococo pneumoniae*, Hi. (no vacunados), *Estafilococos aureus*, *Streptococo* grupo A, *Salmonella* sp. y *N. meningitidis*, particularmente el *Strep. pn.* y la

Salmonella, en niños febriles (40 – 41 °C), sin foco aparente, con más de 15 000 glóbulos blancos, con VSG de 30 mm o más, con granulaciones tóxicas y vacuolización de los neutrófilos, irritables, inapetentes, que no logran calmarlos, pero lucen bien, como para ser tratados ambulatoriamente. Antes se trataban con penicilina V, ampicilina, amoxicilina, eritromicina y TMP/SMX, pero ante los agentes etiológicos mencionados y los valores de resistencia ya señalados para la mayoría de ellos (que son los más frecuentes), nuevos medicamentos o dosis más altas a las convencionales se recomiendan hoy, de amoxicilina, y si no está vacunado contra Hi. usar amoxicilina- ácido clavulánico o ceftriaxona, mientras llegan los resultados de los cultivos.

En alérgicos a la penicilina TMP/SMX es una buena alternativa y a los menores de 3 meses y en particular los recién nacidos o con apariencia tóxica, deberán hospitalizarse. (Bass, 1993), (Flesher G 1994), (www.uptodate.com., Antimicrobial treatment of occult Bacteremia, 2004).

Infecciones de piel y tejidos blandos en la emergencia

Impétigo, furúnculos, paroniquia, celulitis, linfadenitis, infección de heridas, producidas en su mayoría por *Estafilococos aureus* que colonizan la piel y membranas mucosas de 30 % a 50 % de los adultos y niños sanos, y el resto en su mayoría, producidas por *Streptococo pyógenes*.

Viejos antibióticos fueron efectivos para tratar infecciones por *Estafilococos*, sin embargo en 1960 (Chartrand S., 1998) se describen cepas resistentes a penicilina (71,9 % en Venezuela, Red de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela, 1999), en 1980, aparecen cepas Meticilino resistentes (Chartrand S., 1998) (6,8 %, Red de Vigilancia, 1999), en 1990 resistencia a vancomicina (Chartrand S., 1998) (0,2 %), Resistencia a clindamicina: 14,4 % y a TMP/SMX: 4,7 %, según reportes de la Red de Vigilancia, esto demuestra como viejos antibióticos, como la penicilina natural o las aminopenicilinas no se deben usar, mientras que en infecciones ambulatorias aún se recomienda tratar con penicilinas semisintéticas, resistentes a la hidrólisis por penicilinasas como oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, cefalosporinas de primera y segunda generación, lincomicina, clindamicina y eritromicina. Afortunadamente el porcentaje de resistencia del *Estafilococo aureus* a metilina es bajo y más bajo aún a vancomicina, lo

cual se observa en infecciones severas intrahospitalarias donde se prescribe: vancomicina, teicoplanina, linezolid, streptograminas, daptomicina y ramoplanina. (AAP, 2003), (Moellering, 2003).

Infección urinaria en la emergencia

Es una causa frecuente de morbilidad que a edades tempranas impone el despistaje de malformaciones, con una prevalencia que oscila entre 0,4 % y 3 % en el neonato, a predominio del sexo masculino, incrementándose en el sexo femenino en los lactantes.

La *Escherichia coli* es la causa del 85 % de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Los viejos antimicrobianos como la ampicilina, TMP/SMX, las sulfas, ácido nalidíxico, nitrofurantoina y metenamina se usan cada vez menos por la resistencia a TMP/SMX reportada en Venezuela en 80 % y a la ampicilina en 50 % (Red de Vigilancia de Resistencia a los Antibióticos, 1999) y en EE.UU entre 15 % y 20 % (CID, 2002;34:1165). Por esta razón se recomienda el uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación, por vía oral, como cefadroxilo, axetil-cefuroxima, cefixime, cefprozil y ceftibuten o quinolonas, como la ciprofloxacina en infecciones recurrentes y en cepas resistentes a la terapia convencional (Lin D., 2000), (Hoffman M. 2000).

Viejos y nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones el recién nacido

La sepsis neonatal es un proceso patológico que puede ser producido por diferentes microorganismos; principalmente bacterias. La incidencia es variable de acuerdo a diferentes publicaciones, de 1 a 10 casos por cada 1 000 recién nacidos vivos. Las tasas de infección bacteriana neonatal varían de país a país e incluso en diferentes instituciones hospitalarias de un mismo país. En nuestros países en vías de desarrollo, alrededor de 30 % de niños con sepsis presentan concomitantemente meningitis neonatal.

Los recién nacidos (RN) con sepsis o meningitis generalmente presentan uno o más de los siguientes factores de riesgo: parto prematuro, bajo peso al nacer (importante), rotura prematura de membranas de más de 12 horas de evolución, infección materna, hipoxia fetal, parto traumático o contaminado. Existen otros factores de riesgo relacionados con la atención del RN, principalmente los pretérmino y con bajo peso al nacer, como son; procedimientos

invasores, nutrición parenteral, ventilación mecánica, uso de catéteres vasculares centrales, exposición prolongada a los antibióticos, infecciones hospitalarias en los retenes.

Típicamente existen 2 formas de aparición de la sepsis bacteriana neonatal: temprana y tardía. La sepsis neonatal temprana, ocurre en los primeros 6 días de vida, presenta antecedentes obstétricos patológicos. Los gérmenes aislados proceden generalmente del aparato genital materno y tiene alta mortalidad (30 %-50 %). La sepsis neonatal tardía ocurre a partir de los 7 días de vida; puede o no tener antecedentes obstétricos patológicos, los microorganismos responsables provienen del aparato genital materno o del ambiente posnatal y la mortalidad es menor (5 %-10 %).

Las bacterias que producen sepsis neonatal varían entre las diferentes áreas geográficas. En países en vías de desarrollo predominan los bacilos aeróbicos gramnegativos; principalmente la *Escherichia coli* K1; aunque también se pueden encontrar otras enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *enterobacter*, *citrobacter*, *serratia*, *pseudomonas* y otras. Otros patógenos menos frecuentes en nuestro medio; pero importante considerarlos son: *Streptococos* del grupo B, *Listeria monocytogenes*, *estafilococos* coagulasa positivo o negativo y *enterococos*.

Los signos y síntomas pueden ser inespecíficos o sutiles. Los más frecuentes son hipertermia, hipotermia, taquipnea, taquicardia, letargia, vómitos, diarrea, rechazo a los alimentos. También pueden estar presentes irritabilidad, apnea, ictericia, convulsiones y fontanela abombada. Estos dos últimos principalmente si existe meningitis concomitante. Además se pueden observar signos relacionados con la infección focal (osteoartritis neonatal) tales como pseudoparálisis o dolor a la movilización del miembro.

El tratamiento de la sepsis neonatal descansa en 2 pilares fundamentales: a) terapia de apoyo; b) tratamiento antimicrobiano. Se hace hincapié en este último, ya que es el motivo de la mesa redonda sobre viejos y nuevos antibióticos. En forma práctica y utilizando términos similares a las propuestas para la discusión, podemos establecer varios tipos:

- a. Antibióticos viejos vigentes
- b. Antibióticos viejos renovados.
- c. Antibióticos nuevos, de elección o alternativos.
- d. Antibióticos en desuso.

a. Antibióticos viejos vigentes

Este grupo incluye las penicilinas naturales, la aminopenicilina y las penicilinas antiestafilocóccicas (Isoxazolil penicilinas). El espectro antibacteriano de las penicilinas naturales (Ej.: Penicilina cristalina) ha disminuido en los últimos años debido a las emergencia de cepas productoras de B-lactamasa; y microorganismos con alteración de las proteínas fijadoras de penicilina. Sin embargo, para el tema que nos ocupa, siguen siendo activas contra el estreptococo del grupo B; al igual que lo es la ampicilina, que incluye además en su espectro antimicrobiano, otros patógenos neonatales como la *listeria* y el *enterococo*, y cuando se utiliza en combinación con otros viejos antibióticos como los aminoglucósidos, tiene efecto sinérgico contra esos microorganismos.

Otro patógeno (no incluido en sepsis neonatal) pero que también es sensible a penicilina es el *Treponema pallidum* y por lo tanto medicamento de elección en la sífilis congénita precoz y lógicamente tardía.

Ahora bien, en cuanto al tratamiento de la sepsis neonatal, la combinación de ampicilina + aminoglucósido, sigue siendo el esquema de elección, como terapia empírica inicial. Este esquema se indica de acuerdo al perfil de resistencia de los gérmenes gramnegativos en la comunidad. Si el paciente tiene meningitis neonatal concomitante, se recomienda la terapia combinada de ampicilina + cefotaxime. Una vez identificado el germen, se indica la antibióticoterapia de acuerdo a su sensibilidad.

Es importante destacar que a pesar de las ventajas que presentan las cefalosporinas de III generación (son bien tolerados y seguros, no es necesario vigilar los valores séricos, tiene excelente actividad contra la mayoría de patógenos neonatales y tienen excelente actividad bacteriana en L.C.R.), no es recomendable su uso rutinario en el tratamiento empírico inicial de sepsis neonatal, debido a la posibilidad de seleccionar cepas resistentes.

Las cefalosporinas de IV generación (cefepima) son activas contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, como *Staphylococcus Aureus* Meticilino sensible y enterobacterias incluyendo *Pseudomona aeruginosa*. Sin embargo, hay poca experiencia con estos antimicrobianos en neonatos. En caso de infecciones por *Pseudomona Aeruginosas*, se sugiere ceftazidima más un aminoglucósido (amikacina), por su efecto sinérgico. Si existe resistencia, hay varias alternativas

antimicrobianas.

En infecciones adquiridas en el hospital, las cepas prevalentes pueden presentar multirresistencia, incluyendo a cefalosporinas de III y IV generación, por producción de B-Lactamasa de espectro ampliado. En esas situaciones se utilizan los Carbapenems y de ellos es preferible el meropenem, con amplio espectro antimicrobiano y sin la actividad "epileptógena" que posee el imipenem.

Otro antimicrobiano que se ha utilizado con éxito, en caso de cepas multirresistentes (sensibles sólo a ella), es la ciprofloxacina, sin reportes en los pacientes tratados, ningún caso de toxicidad articular o artropatía. Hay buena experiencia (incluso en infecciones por gérmenes multirresistentes en recién nacidos pre-término de bajo peso al nacer), con ésta quinolona.

En infecciones nosocomiales puede haber sepsis a partir de catéteres centrales. Los gérmenes frecuentemente aislados son *S. aureus* o *S. epidermidis*, que son productores de B-lactamasa. En estos casos el antimicrobiano de elección es la vancomicina (un antibiótico viejo renovado). También puede ser efectivo contra *enterococos* en combinación con aminoglucósidos. En casos de resistencia de los gérmenes mencionados existe una excelente alternativa, un nuevo antibiótico, llamado Linezolid. Sin embargo, existe poca experiencia con él, en neonatos. Importante recordar que si la infección es producida por un *S. aureus* Meticilin sensible la droga de elección es la oxacilina. En casos de osteoartritis neonatal, el esquema antimicrobiano empírico inicial es de oxacilina + aminoglucósido u oxacilina + cefotaxima.

REFERENCIAS

1. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, editores. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. WB Saunders; 2001; 943.
2. López E. Sepsis en el recién nacido. En: Sepsis Neonatal. Temas de perinatología. Ed. Mc Graw- Hill Interamericana; 2002;39.
3. Macías M. Tratamiento antimicrobiano. En: Sepsis Neonatal. Temas de perinatología. Mc Graw – Hill Interamericana; 2002;63.

Viejos y nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones que requieren hospitalización. (infecciones respiratorias bajas e infecciones del sistema nervioso central).

Las enfermedades infecciosas constituyen el motivo más frecuente de consulta pediátrica en el ámbito extra-hospitalario. Las infecciones respiratorias son las más importantes al menos en términos de frecuencia con porcentajes variables hasta 60 % en las consultas externas y las infecciones del sistema nervioso central representan una emergencia en la infectología de hoy con alta morbilidad y mortalidad.

En los momentos actuales es posible que los aspectos más importantes en el uso de uno u otro antimicrobianos, sin mencionar que sean nuevos o viejos, está considerar en el uso para el tratamiento de estas infecciones estén tres (3) condiciones importantes que marcan su uso:

- a. Un aumento significativo en la prevalencia de resistencia a los principales patógenos a un gran número de antibióticos. De especial interés es el progresivo aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina y de *S. pyogenes* a los macrólidos, así como la implicación clínica que esto tiene. Hoy, un tratamiento inadecuado que fracasa bacteriológicamente, no sólo compromete la eficacia clínica, sino que también aumenta la probabilidad de seleccionar y diseminar resistencias bacterianas. Los factores de riesgo como la permanencia de los niños en hogares de cuidado, el uso de antibióticos β lactámicos inadecuadamente, los aspectos ambientales son elementos modificadores de conductas terapéuticas.
- b. La utilización sistemática de la vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, por lo cual se ha visto disminuir la incidencia de enfermedades invasivas causadas por este germen en niños menores de 5 años de edad (neumonías, meningitis bacteriana, artritis séptica, epiglotitis, etc.).
- c. El mejor conocimiento de la erradicación bacteriana y parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos de los antibióticos. La capacidad de erradicación de un antibiótico puede predecirse a partir de la relación existente entre las concentraciones que alcanza en el lugar de la infección y su actividad antimicrobiana (farmacodinámica o actividad ante la bacteria). El estudio de la concentración sérica y la penetración de la droga en el ser humano es la farmacocinética.