

## COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

Jesús Veitía Velázquez(\*), Juana Salgado de Velázquez(\*\*), Francisco Valery Márquez(\*\*\*)

**RESUMEN:**

La mayoría de las infecciones bacterianas en el paciente pediátrico pueden ser tratadas con un solo antibiótico, especialmente en el caso de infecciones susceptibles de tratamiento ambulatorio. Sin embargo, en pacientes hospitalizados con infecciones potencialmente severas, existen situaciones especiales en las cuales es necesario combinar antibióticos, ya que con ello se obtienen ventajas destacadas. En esta breve revisión describiremos las indicaciones generales de combinaciones de antibióticos y ejemplos particulares para cada indicación.

**Palabras clave:** Combinación de Antibióticos- Antibioticoterapia- Pediatría

**SUMMARY:**

Most bacterial infections can be treated with a single antibiotic, especially in cases of infections susceptible of ambulatory treatment. However, in hospitalized patients with potentially serious infections, there are special situations, in which it is necessary to combine antibiotics because it has outstanding advantages. In this brief review, we will describe the general indications and particular examples of each indication.

**Key Words:** Antibiotics combinations- Antibiotic therapy- Pediatrics.

**INTRODUCCIÓN:**

El tema sobre el uso de combinación de antibióticos se ha descrito poco en la literatura médica, especialmente la pediátrica. En los libros de texto más conocidos, sólo aparece una breve reseña sobre este tópico o no se incluyen nuevas indicaciones sobre este relevante aspecto.

Trataremos de describir en forma precisa, sencilla y clara las indicaciones sobre el uso de combinaciones de antibióticos en infecciones bacterianas en pediatría, mencionando ejemplos particulares de la indicación general, que nos permitan entender mejor la situación.

En pacientes pediátricos con infecciones bacterianas, susceptibles de tratamiento ambulatorio, generalmente sólo se necesita un antibiótico o una sola presentación farmacéutica que combine 2 drogas, por ejemplo trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-acido clavulánico y ampicilina-sulbactam,(1,2). Sin embargo, en las discusiones docentes con los estudiantes de pre y postgrado, ante la aseveración anterior de indicar un solo antibiótico en pediatría ambulatoria, nos plantean que “toda regla tiene su excepción” y que sí puede haber combinación de antibióticos en la atención pediátrica ambulatoria, y el mejor ejemplo es el de la tuberculosis, donde se utilizan 3 ó 4 antibióticos combinados. Sin duda, que esta es una verdad relativa, ya que los niños con sospecha de tuberculosis, se hospitalizan, se estudian, se inicia tratamiento hospitalario una vez establecido el diagnóstico y luego se egresan con tratamiento ambulatorio.

Las verdaderas indicaciones de antibióticos combinados, se aplican principalmente en algunas situaciones en pacientes hospitalizados(1,2). Basados en la revisión de la literatura y en nuestra experiencia, nos permitimos sugerir ocho indicaciones generales, que justifican el uso de combinación de antibióticos en el paciente pediátrico (Cuadro 1). Explicaremos por qué está justificada la combinación de antibióticos en cada caso, y se darán algunos ejemplos clínicos particulares de la respectiva indicación general.

**Infecciones graves a germen desconocido:**

Ésta es la indicación más frecuente y justificada del uso combinado de antimicrobianos, con la finalidad de lograr una amplia cobertura contra los probables patógenos productores del proceso sistémico, hasta que se obtenga el resultado del cultivo y la sensibilidad del germen. Generalmente, no es necesario utilizar más de dos drogas para el tratamiento empírico inicial de una infección grave, aun cuando en casos seleccionados podemos hacerlo. Es importante recalcar, que una vez identificado el microorganismo y establecida su sensibilidad, se debe continuar con monoterapia, utilizando el antibiótico efectivo menos tóxico y de menor costo. Si no hay aislamiento de germen, debemos continuar con la cobertura inicial combinada, a menos que no se obtenga una respuesta adecuada al tratamiento, en cuyo caso habría que re evaluar y decidir otro esquema antimicrobiano contra el patógeno o. También se debe tener presente que la monoterapia antimicrobiana se debe basar en el resultado del cultivo y no en el resultado de la tinción de Gram o de las pruebas rápidas para detección de antígenos bacterianos, ya que estas últimas pueden dar resultados erróneos y no determinan la sensibilidad del germen a los antibióticos. Existen múltiples ejemplos de esta indicación general. Citaremos algunos para comprender mejor la situación:

Meningitis bacteriana en el recién nacido: ¿Cuál es el es-

(\*) Pediatra Infectólogo, Jefe de Servicio. Profesor de Pediatría Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela

(\*\*) Pediatra Adjunto II. Servicio 3-Infectología. Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”, Caracas.

(\*\*\*) Pediatra Infectólogo. Adjunto II. Servicio 3-Infectología. Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”, Caracas.

### Cuadro 1: Indicaciones para el uso de combinación de antibióticos en el paciente pediátrico

- Infecciones graves, a germen desconocido
- Obtener sinergismo, incluyendo combinación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas
- Evitar la aparición de microorganismos resistentes
- Infecciones mixtas (polimicrobianas)
- Disminuir la toxicidad de uno de los antimicrobianos de la combinación
- "Efecto inóculo" o "efecto Eagle"
- Efecto no antibacteriano (inmunomodulador) combinado con el efecto antibacteriano
- Bacterias multi-resistentes

quema antimicrobiano inicial en este caso? La respuesta es ampicilina+cefotaxima. ¿Por qué? Siempre debemos saber por qué indicamos un esquema antimicrobiano para un determinado proceso infeccioso, y en este caso, la razón está dada por los probables patógenos productores de meningitis neonatal precoz (< de 7 días). En nuestro medio, los más frecuentes son los bacilos aeróbicos Gram negativos, principalmente *Echerichia coli* y menos frecuentemente *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. Otros patógenos, también pueden producir la enfermedad, como es el caso del Streptococo del Grupo B, *Listeria monocytogenes* o Enterococo (4,5). Con cefotaxima tenemos cobertura antimicrobiana contra Gram negativos e incluso contra el Streptococo del Grupo B (aunque para este último el antibiótico de elección es la penicilina); pero no actúa sobre *Listeria* ni Enterococo; por ello combinamos con ampicilina hasta obtener el resultado del cultivo. Si éste reporta, por ejemplo *E. coli* sensible e cefotaxima, se continúa con monoterapia con este antibiótico y se omite ampicilina. En caso de *Listeria*, se mantiene ampicilina combinado con un aminoglucósido (efecto sinérgico) y se omite la cefalosporina, ya que ninguna de ellas actúa sobre *Listeria*, así como tampoco actúan sobre Enterococo (4-7).

Neumonía con derrame pleural en el lactante: ¿Cuál es el esquema antimicrobiano inicial? la respuesta es: oxacilina+cefotaxima o ceftriaxona, aun cuando puede haber otros es-

quemas alternativos, e incluso monoterapia con cefuroxime. ¿Por qué esa combinación?: debido a los probables patógenos, que en este caso son Neumococo (el más frecuente), *Haemophilus influenzae* tipo b (si el paciente no ha recibido inmunización contra este germen) y *Staphylococcus aureus* (2-8). Importante recordar en este punto, que además de los antibióticos son necesarias las medidas generales y el drenaje del derrame pleural (toracocentesis o toracotomía). Si el resultado del cultivo reporta un Neumococo sensible a penicilina, se indica ésta y se continúa luego con terapia oral y así, dependiendo del agente etiológico. Hay buena experiencia con la terapia secuencial parenteral-oral en pacientes con infecciones moderadas o severas, incluyendo neumonía con o sin derrame pleural, infección osteo-articular, celulitis y otras patologías (2,3,8-11).

#### **Obtener sinergismo contra el microorganismo causal:**

En este caso se justifica la combinación de antimicrobianos para potenciar su efecto inhibidor o bactericida. Dos antimicrobianos combinados producen sinergismo, cuando el efecto combinado es superior a la suma de los efectos individuales. Este fenómeno ha sido demostrado extensamente "in vitro" por diversos métodos de laboratorio. El prototipo de combinación de antibióticos para obtener sinergismo es penicilina+aminoglucósido en endocarditis por Enterococo.

Si estos antibióticos se administran por separado no tienen igual eficacia en esos casos. También se ha demostrado el sinergismo "in vitro" contra bacterias como *Streptococcus viridans*, *Pseudomona aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* y otros microorganismos (2-12).

Otro mecanismo de sinergismo se observa por bloqueo de una vía metabólica microbiana por 2 o más antimicrobianos. El ejemplo típico de esta situación es la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol. El mecanismo que explica esta situación es la inhibición secuencial de la vía del ácido fólico bacteriano, la cual es necesaria para la síntesis de DNA. El trimetoprim inhibe la enzima reductasa del dehidrofolato y el sulfametoxazol compite con el ácido paraminobenzoico (1). También en este caso, se ha comprobado que existe inhibición "in vitro" sobre bacilos Gram negativos como *Salmonella* y otros gérmenes como *Pneumocystis jirovecii*.

Un tercer mecanismo de sinergismo antibacteriano es la asociación, en una misma presentación de un antibiótico con escaso o nulo efecto antimicrobiano con otro antibiótico que había perdido su efecto terapéutico específico; con la finali-

dad de evitar su inactivación y restituirle la propiedad perdida. Estos agentes son el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, que actúan como inhibidores suicidas de las betalactamasas (principalmente las mediadas por plásmidos) producidas por las bacterias (2,13-14). Actualmente, el tratamiento de pacientes que presentan infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas se ha complicado, debido al gran número de estas enzimas que son producidas por los microorganismos (15-17). Las bacterias Gram positivas producen betalactamasas en una proporción menor que las bacterias Gram negativas. Éstas son capaces de producir enzimas más especializadas, transmitir las genéticamente de una a otra generación e incluso de manera horizontal entre bacterias de una misma generación y además utilizar varias betalactamasas, lo cual las hace más difíciles de tratar. Estas betalactamasas han sido clasificadas por Bush, Jacoby y Medeiros (8,16-19). Entre las de mayor prevalencia se encuentran las del Grupo o Tipo 1, denominadas betalactamasas tipo AmpC, las cuales son transmitidas cromosómicamente, inducibles, pueden desreprimirse ante la presencia de antibióticos betalactámicos de la clase de las cefalosporinas y no son inhibidas por el ácido clavulánico. Pueden expresarse en mayor o menor grado, dependiendo de la bacteria afectada. En cepas de *Escherichia coli* se expresan a bajo nivel, pero en especies de *Citrobacter* y *Enterobacter* son más importantes como mecanismo de resistencia.

Con relación al tratamiento de las infecciones causadas por bacterias productoras de este tipo de betalactamasas, es importante señalar, que éstas no son fenotípicamente resistentes a cefotaxima, debido a que esta cefalosporina es inductora débil de la producción de dichas enzimas, a diferencia de ceftazidima, que produce mayor inducción. Sin embargo, ninguna de las cefalosporinas de tercera generación es considerada una opción terapéutica para el tratamiento de este tipo de infecciones, ya que en el paciente con bacteriemia, son capaces de estimular la hiperproducción y desrepresión de las betalactamasas tipo AmpC, incrementando la resistencia fenotípica hasta 20 ó 30%.

Generalmente, las enzimas tipo AmpC, tienen actividad pobre sobre las cefalosporinas de cuarta generación como cefepima o ceftiproma, aun cuando algunas mutantes de las enzimas mencionadas, pueden hacer el tratamiento ineficaz. Por lo tanto, se debe considerar que cefepima es una opción terapéutica válida, no obstante, el paciente debe ser vigilado estrictamente durante el tratamiento, para descartar la posible aparición de resistencia en el curso del mismo (20-23). Los carbapenemes, tanto imipenem/cilastatin como meropenem son opciones adecuadas, siendo este último menos inductor y más estable ante la producción de las betalactamasas desreprimadas. El aztreonam es otra alternativa terapéutica válida, a pesar de la poca experiencia que existe en pediatría. Las fluoroquinolonas también se han utilizado con éxito, principal-

mente ciprofloxacina, el medicamento de este grupo, con el que mayor experiencia existe en el ámbito pediátrico. Por último, los aminoglucósidos son drogas con alguna acción sobre este tipo de betalactamasas, pero al igual que las fluoroquinolonas, tienen un porcentaje variable de resistencia.

Otras betalactamasas muy conocidas en la actualidad, son las denominadas betalactamasas de espectro extendido o expandido (BLEE), nombradas por sus siglas en inglés ESBLs (24-26). La mayoría son resistentes a penicilinas y a las cefalosporinas de segunda o tercera generación. También son resistentes al aztreonam. Con relación a cefepima, independientemente de que las bacterias puedan ser reportadas como sensibles in vitro a este medicamento, deben considerarse resistentes in vivo, cuando se utilizan para el tratamiento de infecciones sistémicas graves (sepsis, bacteriemia) en las cuales el inóculo bacteriano supera las 10<sup>6</sup> ó 10<sup>7</sup> UFC. En estos casos, cefepima no es un antibiótico eficaz; siendo sólo útil en caso de infecciones localizadas, como por ejemplo en infecciones urinarias. La sensibilidad de estas bacterias a cefamicinas o a ácido clavulánico tiene mayor valor como técnica diagnóstica que como orientación terapéutica. Los carbapenemes (imipenem/cilastatin y meropenem) son generalmente drogas de gran utilidad en el tratamiento de este tipo de infecciones, y la aparición de resistencia está asociada a otros mecanismos (cierre de porinas o bombas de eflujo). La resistencia de los gérmenes productores de BLEE a ciprofloxacina y aminoglucósidos es variable, y su patrón de sensibilidad puede variar dependiendo de la familia a la que pertenezcan y a las mutaciones a las que hayan estado sometidas. Por ejemplo, las 150 variantes que pertenecen a la familia TEM (TEM-1 y TEM-2) y las 90 variantes pertenecientes a la familia SHV, son primariamente penicilinas sin actividad significativa sobre las cefalosporinas de amplio espectro y susceptibles a los inhibidores de betalactamasas, tazobactam y ácido clavulánico. Sin embargo, algunas variantes de estas enzimas poseen mutaciones adicionales, que las hacen capaces de hidrolizar a las cefalosporinas (cefotaxima y ceftazidima) y hacerse resistentes a la acción de los inhibidores de betalactamasas. Otra familia multi-alélica de betalactamasas de espectro extendido mediadas por plásmidos, es la conformada por las enzimas CTX-M. Se han definido más de 50 variantes en 5 subgrupos filogenéticamente distintos. Son primariamente cefotaximas con mayor actividad sobre cefotaxima que sobre ceftazidima. Sin embargo, las variantes mutagénicas también pueden conferir resistencia a la ceftazidima.

Por las razones antes señaladas, el antibiótico de elección para infecciones por bacterias productoras de BLEE debe ser imipenem/cilastatin o meropenem, generalmente asociados a un aminoglucósido para obtener sinergismo (24-33). La ciprofloxacina debe utilizarse con cautela debido al rango variable de sensibilidad, pero constituye una alternativa válida.

Consideramos necesario aclarar algunos términos, tales como, betalactamasas transmitidas cromosómicamente, betalactamasa inducible y betalactamasa desreprimada. La capacidad de producir betalactamasas puede transmitirse de una generación de bacterias a otra generación de bacterias; es decir, verticalmente, y a través de este mecanismo la información genética que las hace resistentes, se transmite cromosómicamente de unas bacterias a otras. A este tipo de resistencia se le denomina constitutiva, porque está incorporada a la estructura de la bacteria desde sus orígenes; por ejemplo, la resistencia de enterobacterias Gram negativas a vancomicina o del *Enterococcus sp* a las cefalosporinas (24-33). Sin embargo, esta capacidad también puede transmitirse cromosómicamente entre generaciones de bacterias; una vez incorporada a la estructura genética de las bacterias madres, como es el caso de *Streptococcus pneumoniae* una vez que se han hecho resistentes a la penicilina. Ahora bien, la capacidad de producir betalactamasas también puede transmitirse de forma extracromosómica. En este caso, las bacterias pueden intercambiar información genética entre sí, a través de plásmidos, bacteriófagos, integrones y transposones. Para ello se requiere que las bacterias utilicen los mecanismos de conjugación, transformación y transducción, mediante los cuales incorporan a otras bacterias viables el material genético procedente de sus congéneres. Las bacterias, en este caso, incorporan la información genética necesaria para que aparezca la resistencia a determinados antibióticos; incluso a varios antibióticos simultáneamente (multiresistencia). Esta capacidad puede manifestarse en el curso del tratamiento con antibióticos, a los cuales las bacterias eran inicialmente susceptibles, debido a la aparición de betalactamasas inducidas por la exposición de la bacteria a algunos betalactámicos, como por ejemplo, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a ceftazidima. Por otra parte, en ocasiones no sólo se manifiesta este fenómeno, sino que la producción de algunas betalactamasas supera con creces lo esperado y por lo tanto el antibiótico se hace aún más ineficaz. A este mecanismo se le conoce con el nombre de hiperproducción de betalactamasas y ocurre generalmente en bacterias que producen enzimas del tipo AmpC (Grupo 1 de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros), las cuales no sólo se producen en exceso, sino que una vez producidas se represan, y ante el estímulo que supone la exposición de ciertas bacterias a algunas cefalosporinas de tercera generación, se desrepriman (o liberan) haciendo ineficaces a un amplio grupo de medicamentos (cefalosporinas de tercera generación, inhibidores de betalactamasas, algunos aminoglucósidos e incluso quinolonas). Estas bacterias son: *Providencia sp*, *Serratia marcescens*, *Proteus indol positiva*, *Citrobacter sp* y *Enterobacter sp* (30-34).

Por último, además de las BLEE, diversas carbapenemasas pertenecientes a las clases moleculares A, B y D comienzan a emerger como mecanismos de resistencia importantes en bacterias no fermentadoras, especialmente es-

pecies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, así como también en otras enterobacterias (25,26). Estas enzimas en conjunto con algunas metalobetalactamasas descritas en el pasado, originan que estas bacterias sean prácticamente resistentes a todos los antibióticos conocidos (incluso los carbapenemes). Esto ha determinado que hoy se utilicen algunos antibióticos que ya no eran utilizados, como son la Colistina y la Polimixina B, generalmente en combinación con otros antimicrobianos.

#### **Evitar la aparición de resistencia a los antibióticos:**

La demostración más contundente sobre uso de combinación en esta posibilidad, es durante el tratamiento de la tuberculosis (2,35,36). En esta patología, si se utiliza un solo antimicrobiano (aun cuando la micobacteria sea sensible), puede aparecer resistencia en el curso del tratamiento en una subpoblación de los microorganismos. Por lo tanto, para impedir la aparición de esta resistencia, se debe utilizar una combinación, que incluya 2, 3 ó hasta 4 drogas, por ejemplo isoniacida rifampicina+pirazinamida+estreptomina. En los casos más severos, como es el caso de la meningitis tuberculosa, pueden ser necesarios cuatro antimicrobianos (2,37). Otro ejemplo demostrativo de esta indicación, es en los casos de infecciones por *Pseudomonas*, donde la combinación de un betalactámico con un aminoglucósido, evita la aparición de resistencia del germen. En consecuencia, además de la actividad sinérgica, por la combinación, se evita que se presente resistencia (2).

#### **Infecciones mixtas o polimicrobianas:**

Son infecciones producidas por varios microorganismos que pueden ser aislados de un mismo cultivo. Los gérmenes involucrados pueden ser aeróbicos y anaeróbicos, tanto Gram positivos como Gram negativos. El ejemplo más conocido es la peritonitis secundaria a una apendicitis perforada (2,38-40). En estos casos existen varios esquemas con 2 ó 3 antibióticos. Entre los esquemas más utilizados están: clindamicina+aminoglucósidos (gentamicina o amikacina) o metronidazol+aminoglucósidos. Los primeros antibióticos para anaerobios Gram negativos (*principalmente Bacteroides fragilis*) y los segundos (aminoglucósidos) para aerobios Gram negativos. Nuevamente, la respuesta clínica y el resultado del cultivo en medios apropiados para aerobios y anaerobios determinarán si se continúa ó se cambia el esquema inicial.

Otro ejemplo de infección mixta es la fascitis necrotizante polimicrobiana, que puede incluir *Streptococcus B* hemolítico Grupo A, *Staphilococcus aureus*, bacilos gram negativos aerobios y anaerobios. En estos casos la combinación sería clindamicina+ceftazidima o clindamicina+cefepime (41,42).

#### **Disminuir la toxicidad de uno de los antibióticos en la combinación:**

El caso típico de esta situación clínica está relacionado con el uso de antimicrobianos en infecciones micóticas, como en los casos de meningitis por *Cryptococcus neoformans*. En

esta patología, la combinación de una dosis baja de anfotericina B con 5 fluocitocina es más efectiva y de menor toxicidad que la de una dosis alta de anfotericina B (2). Actualmente se utiliza poco esta combinación, ya que existen otras alternativas terapéuticas tan eficaces y menos tóxicas, incluyendo antibióticos empleados como monoterapia(43).

#### **Efecto inóculo o efecto "Eagle":**

El efecto "Eagle" debe su nombre al Dr. Harry Eagle, quién en 1952, demostró en estudios experimentales que en los casos de infecciones severas por *Streptococcus B* hemolítico Grupo A (miositis, fascitis necrotizante etc.), la penicilina puede fracasar en la erradicación de la infección (41,42). Esto se explica por el efecto del inóculo bacteriano y no por resistencia del germen al antibiótico. Cuando el germen se encuentra en concentraciones mayores a 10<sup>7</sup> unidades formadoras de colonias, la penicilina puede ser menos efectiva. Estas altas concentraciones se encuentran en procesos infecciosos severos, como los mencionados anteriormente. ¿Por qué fracasa la penicilina en estas situaciones? Es debido a que grandes inóculos bacterianos pueden tener una fase de crecimiento rápido y luego una fase de crecimiento estacionario. En esta última fase disminuyen los niveles de proteínas de unión de penicilinas (PBP) en la pared celular bacteriana. En 1988, Stevens y colaboradores demostraron, en un estudio experimental con ratones, que en los casos de miositis por *Streptococcus* *â* hemolítico del Grupo A, el 100% de los ratones murieron cuando el tratamiento con penicilina se inició 2 horas después de la inoculación bacteriana; mientras que 80% de los ratones sobrevivieron cuando se utilizó clindamicina como tratamiento, aun después de varias horas de retraso terapéutico (42). ¿Cuál puede ser la explicación más adecuada a este resultado? La clindamicina tiene varias ventajas con relación a la penicilina, en este tipo de infecciones. Realiza su efecto antibacteriano, por inhibición de la síntesis proteica, por lo tanto su efecto no depende de las PBP en la pared celular. Además, la inhibición de la síntesis proteica, puede bloquear la producción de proteína M, exotoxina pirógena y proteasas, las cuales están implicadas en el daño tisular en pacientes con celulitis o fascitis necrotizante. Es importante recordar también que en las patologías mencionadas es indispensable el tratamiento quirúrgico (necrectomía), además del tratamiento antimicrobiano. En conclusión: sobre la base de las investigaciones realizadas en animales de experimentación y también en estudios clínicos, varios expertos sugieren el uso de la clindamicina sola o combinada con un betalactámico (principalmente penicilina), en los casos de infecciones severas por *Streptococcus B* hemolítico del Grupo A (41,42).

#### **Efecto no antibacteriano (inmunomodulador) combinado con el efecto antibacteriano:**

En los últimos años, diversos estudios han sugerido que la combinación de antibióticos, puede ser superior al uso de

monoterapia en los casos de neumonía neumocócica severa. Han sido descritos varios mecanismos que apoyan el beneficio de la terapia combinada, especialmente la relacionada al efecto no antibacteriano de los macrólidos (44). El aspecto más importante de los macrólidos, es su efecto inmunomodulador, el cual es independiente de su efecto antibacteriano. Se ha demostrado que la eritromicina reduce la producción de citoquinas (TNF e IL6) después del estímulo con células de neumococos muertos. También se demostró en ratas que reduce el daño pulmonar mediado por IgG. Experimentalmente, también se ha demostrado el efecto inmunomodulador de la claritromicina. Además, la claritromicina parece aumentar la actividad de polimorfonucleares contra neumococos, aun cuando los aislamientos sean resistentes a macrólidos. Tanto la eritromicina como la claritromicina impiden la adherencia del neumococo a las células del epitelio respiratorio. Algunas evidencias sugieren que las cefalosporinas de tercera generación pueden ser superiores a la penicilina como componente no macrólido de la combinación antimicrobiana. En conclusión, en relación a este punto hay evidencias que soportan el uso de la terapia combinada; al menos en los casos de neumonía neumocócica severa con bacteriemia. La combinación que se asocia con mayor sobrevivencia, es la de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) con macrólidos (claritromicina o azitromicina) (44-46). La combinación tiene la ventaja, de que en las situaciones ocasionales de infecciones mixtas por neumococo y mycoplasma, los dos patógenos quedan cubiertos por el espectro antibacteriano de la combinación. En este caso no hay abuso en el uso de los antibióticos, sino uso adecuado para disminuir la morbilidad y mortalidad por la patología mencionada (47-49).

#### **Combinación de antibióticos para bacterias multirresistentes:**

En los últimos años se ha observado que ciertos patógenos son resistentes a todos los antibióticos disponibles (50,51). En estos casos, se utilizan combinaciones "especiales" debido a que su acción terapéutica es superior a la inactividad de los antibióticos por separado. Por lo tanto, se puede obtener un efecto de actividad aditiva por la combinación en los casos de bacterias multirresistentes o resistentes a todos los antibióticos. En estas situaciones la rifampicina es el actor principal, en combinación doble o triple con otras drogas. En 1983, Zuraleff y colaboradores demostraron que cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a la combinación de ticarcilina + tobramicina, son destruidas cuando se le agrega rifampicina al tratamiento (52). Entonces, a pesar de de la resistencia del patógeno a cada uno de los tres antimicrobianos por separado, la muerte bacteriana se obtuvo con la combinación triple. La eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en estudios clínicos. Podemos precisar, que así como popularmente se dice que "la experiencia hace la diferencia"; en estas situaciones se

puede afirmar que la combinación con rifampicina hace la diferencia. Se han descrito múltiples combinaciones para gérmenes altamente resistentes, especialmente *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* (50-53), tales como polimixina B +rifampicina, polimixina B+ imipenem + rifampicina, rifampicina + azitromicina, una triple combinación de polimixina+ imipenem + rifampicina o ampicilina-sulbactam + rifampicina. El mecanismo exacto de la interacción entre los diferentes antimicrobianos generalmente no se conoce. También es conveniente puntualizar, que se ha observado éxito terapéutico con otras combinaciones que no incluyen rifampicina, pero el germen generalmente es sensible a uno de los antimicrobianos, por ejemplo polimixina B.

#### **Desventajas de la combinación de antibióticos**

En el caso de la combinación de antibióticos, se cumple también la Ley de la Compensación: tiene ventajas evidentes y demostradas, pero también potenciales desventajas (1,2,54,55). Entre ellas tenemos:

- 1.- Antagonismo entre los antibióticos
- 2.- Aumento del riesgo de reacciones adversas.
- 3.-Incremento de la colonización de microorganismos resistentes y super infecciones.
- 4.- Aumento del costo global del tratamiento.

Para terminar la revisión de este importante tema, queremos dejar un mensaje amplio en cuanto al uso racional de los antimicrobianos, necesario por el abuso que se comete persistentemente con los nuevos antibióticos; al extremo de ser utilizados en infecciones bacterianas leves o moderadas, en las cuales son igualmente efectivos los antibióticos tradicionales: "Más vale uno o varios antibióticos, viejos, buenos, conocidos, que nuevos, buenos, recién conocidos o por conocer; a menos que la resistencia de los gérmenes señale lo contrario".

#### **REFERENCIAS:**

- 1.- Allan JD. Antibiotic Combinations. Med Clin North Am. 1987;71:1079-91.
- 2.- Veitia JR. Antimicrobianos. En: Miranda F. Pediatría Fundamental Ed. Disinlimed. Caracas. Cap. 75, páginas 415-438. 2001.
- 3.- Haslam DB. Managing the child with fever and neutropenia in an era of increasing microbial resistance J Pediatr. 2002;140:1-4.
- 4.- Veitia JR. Avances en el manejo de la Meningitis Bacteriana 2000. Arch Venez Puer Ped.2000; 63:100-112.
- 5.- Delgado A. Meningitis Bacteriana. Ann Esp Pediatr 2002; 57(supl 1): 1-20
- 6.- Saez-Llorens X, Mc Cracken G. Bacterial Meningitis in Children Lancet 2003; 361:2139-2148.
- 7.- Moreno M, Vargas S, Poveda R, Sáez-Llorens X. Neonatal Sepsis and Meningitis in a developing Latin American Country Pediatr Infect Dis J 1994;13:516.
- 8.- Nelson JD. Community acquired Pneumonia in Children: Guidelines for treatment Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 251-53.
- 9.- Bradley J. Management of Community Acquired Pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugates vaccines 2002 Pediatric Infect Dis J 2002; 21:592-98.
- 10.- Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood Clin Pediatr 2007; 46:30-35.
- 11.- Mullen CA, Buchanan GR. Early Hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenic: Identification and management of low risk patient J Clin Oncol 1990;8:1998-2004.
- 12.- Milazzo AS, Li JS. Bacterial endocarditis in infants and children Pediatr Infect Dis J 2001;20:799
- 13.- Easton J, Noble S, Perry CM. Amoxicillin / Clavulanic acid: A review of its use in the management of pediatric patients with acute otitis media Drugs 2003; 63: 311-340.
- 14.- Itokazu GS and Danziger LH. Ampicillin-Sulbactam and Ticarcillin-Clavulanic acid: A comparison of their in vitro activity and review of their clinical efficacy Pharmacotherapy 1991; 11:382-414.
- 15.- Bush K. New  $\beta$ -lactamases in Gram-Negative Bacteria: Diversity and Impact on the Selection of Antimicrobial Therapy Clin Inf Dis 2001; 32:1085-1089.
- 16.- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-1233.
- 17.- Kaye KS; Cosgrove S, Harris Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergent of resistance to broad-spectrum cephalosporins among Enterobacter spp Antimicrob Agents Chemother 2001;45: 2628-2630.
- 18.- Lindberg F, Lindquist S, Normark S. Inactivation of the AmpD gene causes semiconstitutive overproduction of the inducible Citrobacter freundii  $\beta$ -lactamases J Bacteriol 1987; 169:1923-1928.
- 19.- Morosoni MI, Negri MC, Shoichet B, Baquero MR, Baquero F, Blázquez J. An extended-spectrum AmpC-type beta-lactamases obtaneid by in vitro antibiotic selection FEMS Microbiol Lett 1998;165:85-90.
- 20.- Barnaud G, Labia R, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Philippon A et al. Extension of resistance to cefepime and ceftazidime associated to six amino acid deletion in the H-10 helix of the cephalosporinase of an Enterobacter cloacae clinical isolate. FEMS Microbiol Lett 2001;195:185-190.
- 21.- Vakulenko SB, Golemi D, Geryk B, Suvorov M, Knox JR, Mobashery S et al. Mutational replacement of Leu-293 in the class C Enterobacter cloacae P69 beta-lactamases confers increased MIC of cefepime Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 1996-1997.
- 22.- Barnaud G, Benzerara Y, Gravisse J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Labia R et al. Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase varian with extended-spectrum resistance to cefepime in an Enterobacter aerogenes clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1040-1042.
- 23.- Mammeri H, Poirel L, Berner P, Drugeon H, Nordmann P. Resistance of cefepime and ceftazidime due to a 4-amino-acid deletion in the chromosome-encoded Amp-C  $\beta$ -lactamases of a Serratia marcescens clinical isolate Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:716-720.
- 24.- Jacoby G, Munoz-Price LS. The New  $\beta$ -lactamases N Engl J Med 2005; 352 (4): 380-391.
- 25.- Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases a problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000; 3:489-495.
- 26.- Nordmann P, Poirel I. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes Clin Microbiol Infect 2002; 8:321-331.
- 27.- Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenaan AM, Lee N, Pegues DA et al. Molecular Correlation for the treatment

- Outcomes in Bloodstream Infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to Ceftazidima *Clin Inf Dis* 2002;34: 135-146.
- 28.- Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS, Kaye KS, Carmeli Y. Fluoroquinolones Protective Against Cephalosporin Resistance in Gram- Negative Nosocomial Pathogens *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (1):94-99.
  - 29.- Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Cefotaximases (CTX-M-ases), an expanding family of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases *Can J Microbiol* 2004;50:137-165
  - 30.- Bonnet R. Growing group of extended-spectrum betalactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1-14.
  - 31.- Hall BG. Anti-infectives: predicting the evolution of antibiotic resistance genes *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:430-435.
  - 32.- Fiett J, Palucha A, Miaczynska B, Stankiewicz M, Przondo-Mordarska H, Hryniewicz W et al. A novel complex mutant  $\beta$ -lactamases, TEM-68, identified in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from an outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Klebsiella* *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1499-1505.
  - 33.- Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-mediated in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933-951
  - 34.- Petrosino J, Cantu CI, Palzkill T.  $\beta$ -Lactamases: protein evolution in real time *Trends Microbiol* 1998; 6:323-327.
  - 35.- Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ et al. Global Incidence of Multidrug Resistant Tuberculosis *J Inf Dis* 2006; 194:479-485
  - 36.- Shingadia D and Baumen JH. Tuberculosis. Diagnosis, Management and Prevention *Arch Dis Child Educ Pract* 2007; 92:27-29.
  - 37.- Waeker NJ, Connor JD. CNS Tuberculosis in children: A review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 539-543.
  - 38.- Goldin AB, Sawin RS, Garrison M, Zerr DM, Christakis DA. Aminoglycoside based triple antibiotic therapy versus Monotherapy for children with rupture appendicitis *Pediatrics* 2007; 119: 905-911.
  - 39.- Nhary M, Seppanen J, Heikkinen E. Imipenem- Cilastatin Vs Tobramycin and Metronidazol for Appendicitis related Infections *Pediatr Infect Dis J* 1992;11. 445-450.
  - 40.- Kaplan S. Antibiotic usage in Appendicitis in Children *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1047-1048.
  - 41.- Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JH, Rubens CE, Clarke WR. Group A Streptococcal Necrotizing Fasciitis Complicating Primary Varicella: A Series of Fourteen Patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:588-593.
  - 42.- Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle Effect Revisited: Efficacy of Clindamycin, Eritromycin and Penicillin in the treatment of Streptococcal Myositis *J Infect Dis* 1988; 158:23-8.
  - 43.- Blyth C, Palasanthiran P, Obrien T. Antifungal therapy in children with invasive fungal infection: A systematic review *Pediatrics* 2007; 119:772-784.
  - 44.- Tamaold J. The effects of Macrolide on inflammatory cells *Chest* 2004; 125:41s-50s.
  - 45.- Ortqvist A, Hedlund J and Kalin M. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, Risk Factor and Clinical Features *Sem Resp Crit Care Med* 2005;26:563-574.
  - 46.- Waterer G, Sones and Wunderink R. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-1842.
  - 47.- Martínez J, Horcajada J, Almela M, Marco F, Soriano A, García E et al. Addition of Macrolide to a Betalactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in Hospital Mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumoniae *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-395.
  - 48.- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440-444
  - 49.- Brown R, Lannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of antibiotic choice on clinical outcomes in community acquired pneumonia *Chest* 2003; 123:1503-1511.
  - 50.- Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In Vitro Double and Triple Synergistic Activities of Polimixin B, Imipenem and Rifampicina against Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:753-757.
  - 51.- Rahal J. Novel Antibiotic Combinations against Infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2):S95-S99.
  - 52.- Zuravleff JJ, Yu VL and Yee RB. Ticarcilin, Tobramycin, Rifampicina: In Vitro Synergy of the Triple Combination against *Pseudomonas aeruginosa* *J Lab Clin Med* 1983; 101:896-902.
  - 53.- Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In Vitro Activity of the Combination of Colistin and Rifampicina against Multidrug Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii* *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:494-5.
  - 54.- Rybac MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of Vancomycin alone and with Aminoglycoside *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:679-687.
  - 55.- Pauly DJ, Musa D, Lestivo MR, Lindstrom MJ, Hetsko CM. Risk of nephrotoxicity with combination Vancomycin -Aminoglycoside antibiotic therapy *Pharmacotherapy* 1990;10:378-82.