

Farmacocinética y tolerancia a zidovudina en niños de pretérmino

Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. Capparelli E V, Mirochnick M, Wayne M, Danker W M, Blanchard S, Mofenson L, Mcherry G D, Gay H, Ciupak G, Smith B, Conor J D and Pediatrics AIDS Clinical Trials Group 331 investigators. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52

El uso de zidovudina (AZT) en la reducción de la prevención de la transmisión perinatal del VIH esta claramente demostrado. La dosis oral recomendada a recién nacidos de término es de 2 mg/kg cada 6 horas ó 4 mg/kg cada 12 horas. El AZT es metabolizado en el riñón por acción de la enzima uridina difosfato glucoronil transferasa (UCTs) a un compuesto inactivo. Esta enzima se encuentra disminuida en los recién nacidos y aumenta rápidamente durante la primera semana. Estudios en prematuros demuestran una menor actividad de esta enzima en relación a los recién nacidos de término.

Objetivo. Por el potencial efecto tóxico del AZT se evaluó la farmacocinética y la tolerancia en prematuros a los cuales se les administró dosis reducidas.

Método. Esta investigación forma parte de grupo de estudios clínicos pediátricos AIDS (PACTG). Se incorporo a 38 niños menores de 35 semanas expuestos a VIH. Se excluyeron prematuros muy graves (hipotensos, oligúricos, hiperbilirrubinemia directa, neutropenia $< 750/\text{mm}^3$ y plaquetopenia $< 50.000/\text{mm}^3$). El seguimiento se realizó con hemograma a las 2, 4, 6 y 12 semanas, creatininemia y bilirrubinemia a las 1, 2 y 4 semanas. El estado de infección por VIH se evaluó a las 6 a 8 semanas.

Se les administró AZT en dosis de 1,5 mg/kg cada 12 horas. A las 2 semanas de vida se aumento la dosis a 2 mg/kg cada 8 horas. El estudio farmacocinético se realizo en la primera, segunda y cuarta semana.

Resultados. Se enrolaron 38 prematuros entre junio

1997 y junio 1999. *Concentraciones de zidovudina:* se observaron las concentraciones más altas durante la primera semana, los menores de 30 semanas de gestación tuvieron concentraciones más elevadas en ambos períodos (primera y segunda semana) al comparar con los mayores de 30 semanas. Las concentraciones en la segunda y cuarta semana fueron semejantes pero la comparación resultó difícil por el cambio de dosis e intervalo. Nueve niños requirieron reducción de la dosis o aumento del intervalo por presentar concentraciones consideradas altas (0,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 7/9 eran menores de 30 semanas. Ninguno requirió aumentar las dosis. *Seguridad y tolerancia:* los efectos adversos fueron anemia ($< 8,9 \text{ gr/d}$) 32%, neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) 11%, trombocitopenia 13%, 45%, recibieron transfusiones y 26% eritropoyetina. Se confirmó la infección por VIH en 11%. Falleció el 8%, todos ellos menores de 26 semanas de gestación. *Modelo farmacocinético:* sólo la edad post natal, edad gestacional, creatininemia y uso reciente de furosemida fueron determinantes en el modelo final.

Discusión. En este grupo se observó una mayor incidencia de transmisión de VIH (11%). Si bien la prematurez es un factor conocido de mayor riesgo, en este grupo se concentran los hijos de madres que no habían recibido tratamiento prenatal. Las dosis recomendadas por este estudio son: AZT 1,5 mg/kg (ev) o 2 mg/kg (oral) cada 12 horas, aumentando cada 8 horas durante la segunda semana de vida en los mayores de 30 semanas de gestación y durante la cuarta semana en los menores de 30 semanas de gestación.

Comentario. Excelente trabajo que aporta evidencia científica para la adecuada dosificación del AZT en los niños prematuros, lo que permite la reducción de la transmisión perinatal del VIH en esta población.

Juanita Zamorano R.

Resistencia a linezolid en *Enterococcus faecium*
Risk factors associated with the development of infection with Linezolid-and Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Pai M, Rodvold K, Schreckenberger P, Gonzales R, Petrolatti J, Quinn J. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1269-72.

Ante la aparición de 5 cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina (ERV) y linezolid en 3 hospitales de Chicago, se realizó un estudio retrospectivo por medio de análisis de fichas, de todos los pacientes tratados con linezolid entre mayo de 2000 y abril 2001, con el objetivo de determinar factores de riesgo asociados a la aparición de resistencia a linezolid en pacientes infectados por ERV.

Se consideró casos a aquellos pacientes que desarrollaron infección por ERV resistente a linezolid

(ERVRL) y controles a los pacientes con ERV sensibles a linezolid (ERVSL).

Se incorporó al estudio 4 casos y 26 controles sin diferencias significativas entre ellos.

Por análisis univariado se logró determinar que eran factores de riesgo:

- Uso de corticoesteroides los 14 días previos al aislamiento de ERVRL, exposición a múltiples antimicrobianos, uso de linezolid previo al ingreso al hospital y duración de la terapia con linezolid.

Al hacer análisis multivariado de regresión logística, el factor de riesgo más importante resultó ser el uso de linezolid previo al ingreso al hospital.

Se comenta que las cepas de ERVRL estudiadas por métodos moleculares, presentaron una mutación característica en el ribosoma 23S. Si bien no se conoce la real incidencia de esta cepa en los hospitales en

que se condujo este estudio, es poco probable que la resistencia de novo a linezolid sea un fenómeno frecuente en cepas de ERV, puesto que 181 cepas de ERV aisladas de pacientes que no habían recibido linezolid, no presentaron resistencia a este antimicrobiano.

Según nuestro conocimiento, no se han reportado cepas resistentes a linezolid en Chile, no obstante lo cual sería importante empezar a probar la susceptibi-

lidad a este antimicrobiano, puesto que ya hay casos en que se está usando como tratamiento.

Una vez más se demuestra que el uso de un antimicrobiano provoca una presión selectiva que conduce a la aparición de resistencia a éste, incluso al poco tiempo de uso y a pesar de que los estudios farmacológicos previos hablan de una muy baja frecuencia de aparición de resistencia.

Stephanie Braun J.

Diarrea asociada a antimicrobianos

***Clostridium difficile*-associated diarrhea: Epidemiological data from western Australia associated with a modified antibiotic policy.** Thomas C, Stevenson M, Williamson J, Riley T. Clin Infect Dis 2002; 35: 1457-62.

Se trata de la continuación de un trabajo previo en el cual los autores reportaron un incremento gradual de la incidencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) entre los años 1983 y 1992 correlacionado con un aumento en el uso de cefalosporinas de tercera generación. En el presente estudio, describen las características epidemiológicas de 773 pacientes con cultivo de deposición positivo o citotoxina de *C. difficile* para el período comprendido entre 1993 y 2000, bajo la perspectiva de un cambio significativo en las políticas hospitalarias de uso de antimicrobianos. Ambos trabajos fueron realizados en el Sir Charles Gairdner Hospital (Australia), manteniendo las técnicas diagnósticas previas.

Resultados. La incidencia general para esta cohorte fue de 1,88 casos por 1.000 egresos. Las mujeres y los mayores de 60 años presentaron una significativa mayor incidencia. Se demostró una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de DACD entre los años 1998 y 1999, que persistió en el 2000. El uso de cefalosporinas de tercera generación decreció de 20.000 gramos en 1993 a 1.223 gramos en 2000. El año 1997 se dejó de usar en el hospital

ceftazidima y cefotaxima, siendo ceftriaxona la única cefalosporina de tercera generación en uso desde ese momento.

Comentario. Cabe destacar de este trabajo varios aspectos: por una parte, la envidiable capacidad de obtener y guardar información, así como la rigurosidad que demuestran al momento de hacer cambios en las políticas de uso de antimicrobianos. Sin embargo, las medidas que utilizan son bastante “gruesas” (tasas generales de DACD y consumo global de antimicrobianos, no definiendo las DDD), que pueden orientar hacia lo que está ocurriendo, pero no permiten un análisis más preciso. Por otra parte, y esto lo reconocen los autores en su discusión, no hay certeza que todos los casos incluidos correspondan realmente a cuadros de diarrea aguda, debido al carácter retrospectivo del estudio. Por último, en relación a las técnicas utilizadas para el diagnóstico, el cultivo por sí solo, de *C. difficile* en deposición, no demuestra la actividad toxigénica de éste, y es un punto no aclarado por los autores en material y métodos.

De todas formas es un trabajo muy interesante, y puede servir de apoyo para quienes quieren implementar un programa de control de antimicrobianos, así como para aquellos que aspiran a contener costos de hospitalización y reducir morbilidad asociada a DACD.

Beatrice Hervé E.

Diagnóstico de meningitis bacteriana mediante reacción de polimerasa en cadena.

Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis.

Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Clin Infect Dis 2003; 36: 40-5.

Diseño. Estudio de diagnóstico prospectivo.

Este trabajo apunta a mejorar nuestra capacidad de decisión clínica respecto a la etiología bacteriana de una meningitis. Si bien existen múltiples trabajos de RPC para diferentes etiologías, en este trabajo se utiliza el partidador “universal” que amplifica la región más conservada de las bacterias a nivel del gen del

16S ARN. Se recolectaron muestras de LCR obtenidas por punción lumbar o por derivación de LCR, las muestras fueron sometidas a los exámenes habituales y el remanente fue congelado para análisis posterior. La amplificación de ADN se realizó por termociclador para una secuencia de 241 pares de bases con un límite de detección estimado de < 3,25 UFC/ml. Los registros médicos de los pacientes fueron revisados dividiéndose en tres grupos: “no infeccioso”, “infeccioso” y “con aumento de leucocitos en LCR”. Se consideró grupo infeccioso los que tenían cultivo positivo o tinción de Gram con bacterias. El grupo “infeccioso” consistió de 17 pacientes y fue el con mayor leucorraquia y estadía hospitala-