

## Resistencia bacteriana y tolerancia a los antibióticos en infecciones respiratorias agudas

**E**xiste una preocupación creciente respecto al impacto que en materia de Salud Pública tiene el aumento de cepas patógenas resistentes a los antibióticos; lo que ha incrementado en forma paralela, el uso indiscriminado de éstos.<sup>1</sup>

El uso generalizado de antibióticos en procesos infecciosos de vías respiratorias y en otras infecciones, tiene un alto riesgo para el desarrollo de resistencia o falla terapéutica. Entre los factores que propician su uso inadecuado, destacan:

- El uso no justificado de antibióticos
- El manejo de dosis inadecuadas
- La utilización de intervalos incorrectos
- La mala elección del antibiótico
- La mala aceptación y pobre tolerancia del medicamento, por el paciente

### MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

En México, se han encontrado los mismos serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* que en otros países. La resistencia intermedia de *S. pneumoniae* a la penicilina en cepas invasivas, ha sido de 28% y la resistencia alta de 14%. Para el *H. influenzae* no capsulado, la resistencia es de 15 a 30%. La participación de *Moraxella catarrhalis* es variable en diversos países y oscila entre 2 y 23%.

Los patógenos responsables de la sinusitis bacteriana aguda han mostrado un incremento en la resistencia a los antimicrobianos en los últimos 20 años. Aproximadamente 40% de las cepas de *S. pneumoniae* muestra ahora resistencia intermedia o elevada a la penicilina, debido a la afinidad reducida de las proteínas fijadoras de penicilina. El 30 a 40% de las cepas de *H. influenzae* y más de 90% de *M. catarrhalis*, son productoras de betalactamasas. Estas bacterias también han mostrado,

un incremento en la resistencia a los antibióticos no betalactámicos. También se han descrito tasas elevadas de resistencia al trimetoprim/sulfametoxazol.<sup>2</sup>

### Resistencia a penicilina

La alteración de las proteínas de unión de penicilina (PBP's, por sus siglas en inglés) son el principal mecanismo de resistencia del *S. pneumoniae* a las penicilinas. Las PBP's ocurren en la síntesis de la pared celular y la inhibición de su actividad por beta-lactamasas, frecuentemente ocasiona la lisis de la célula. Las alteraciones de las PBP's se deben a los genes de codificación híbridos de PBP's.<sup>3</sup> En el *S. pneumoniae*, están formadas por hibridación homóloga, entre el ADN genómico de otras especies estreptocócicas, en particular *S. mitis* y *S. oralis* y las del *S. pneumoniae*. El fenotipo de resistencia conferido depende de la proteína mutada. En el *S. pneumoniae*, la afinidad reducida por la penicilina puede aumentar las mutaciones en las cinco PBP's principales: 1a, 1b, 2a, 2b, 2x. De éstas, las alteraciones en la PBP 2b y 1a, pueden ser responsables de una resistencia elevada a la penicilina.<sup>4</sup> Las cefalosporinas también interactúan con las PBP's y las mutaciones en la PBP 1a y 2x, ocasionan una resistencia cruzada para estos antibióticos. Las mutaciones en la PBP 3, ocasionan niveles muy modestos de resistencia, tanto a las penicilinas como a las cefalosporinas, aunque se cree que esta proteína sea el blanco del ácido clavulánico (el inhibidor de beta-lactamasas).<sup>5</sup> Las PBP's alteradas son mecanismos menos importantes de resistencia en las cepas de *H. influenzae* negativas a beta-lactamasas.<sup>4</sup>

El mecanismo principal de resistencia de *Moraxella catarrhalis* es mediante beta-lactamasas, que destruyen los antibióticos beta-lactámicos. Los datos sugieren que 85 a 100% de todos los aislamientos de *M. catarrhalis* son resistentes globalmente a ampicilina/amoxicilina; sin embargo, la resistencia a amoxicilina/clavulanato, macrólidos de espectro extendido, cefalosporinas y

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

fluoroquinolonas permanece baja a  $\leq 3\%$ . Algunos datos sugieren que la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) también está cambiando.

### Resistencia a macrólidos

El objetivo de los agentes de la familia macrólido-lincosamida-estreogramina, es actuar sobre los ribosomas. La metilación del ARN ribosomal, bloquea la unión del medicamento y confiere resistencia a toda la familia.<sup>6</sup> Los genes derivados de plásmidos, que codifican la metilasa, se encuentran en un amplio rango de patógenos. La resistencia a esta familia, puede ser inducible o constitutiva. La resistencia constitutiva confiere un nivel más elevado de resistencia.

La proporción de *S. pneumoniae* que exhibe esta forma de resistencia, está sujeta a variación geográfica: 89% de los aislamientos de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos en Sudáfrica, tiene resistencia a toda la familia; mientras que la mayoría de los aislamientos de E.U. y Europa, expresa resistencia de eflujo. La forma M de resistencia se descubrió en 1990, en el *S. pyogenes*. Los patógenos que exhiben este tipo de resistencia bombean el antibiótico hacia el exterior de la célula. Más recientemente se descubrió que el *S. pneumoniae*, también puede desarrollar resistencia de eflujo. Este mecanismo confiere resistencia a los miembros de la familia de macrólidos, pero no al resto del grupo.<sup>7</sup> La resistencia de eflujo es conferida por el gen, *mef A*, en el *S. pneumoniae* y se encuentra estrechamente relacionado con el gen, *mef E*, en el *S. pyogenes*.

La resistencia a macrólidos en el *S. pneumoniae*, ha aumentado considerablemente: entre 1992 y 1993 era de 5.8% y en 1997 aumentó a niveles de 25 a 30% en EE.UU. y en algunos países asiáticos, fue superior a 40%.<sup>5,8</sup> En Norteamérica la resistencia a macrólidos se halló en 25 a 30% de los aislamientos de *S. pneumoniae*. En Canadá, Argentina, Chile y Brasil, la frecuencia de resistencia a macrólidos fue relativamente baja. En Francia, Hungría, Italia y Bélgica se han hallado niveles más elevados de resistencia a macrólidos, que varían entre 20 y 30%. En contraste, menos de 5% de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en Suiza, Alemania, Turquía, Grecia y Reino Unido, fue resistente a la eritromicina.<sup>9,10</sup> En Asia se encontraron niveles extremadamente altos de resistencia a macrólidos de cepas de *S. pneumoniae*. En Japón hubo niveles excesivos (hasta del 70%).<sup>8</sup>

La resistencia a la penicilina es un problema preocupante, pero quizás una preocupación mayor es la resistencia cruzada que coincide con la de otros medicamentos, como agentes  $\beta$ -lactámicos, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas y TMP/SMX. La resistencia cruzada a vancomicina y fluoroquinolonas aún no ha llegado a ser un problema, pero existen signos de alarma temprana de aumento de la resistencia de neumococos a ciprofloxacina y levofloxacina.<sup>10</sup> En la actualidad el uso de ciprofloxacina para tratar la neumonía por neumococos es asunto controvertido debido a la actividad limítrofe del agente y se han descrito fallas al tratamiento para ciprofloxacina, así como para levofloxacina y otros antimicrobianos.

**Cuadro 1.** Proporción de sensibilidad antimicrobiana de los tres patógenos más comunes en infecciones de vías respiratorias bajas <sup>9</sup>

Antibiótico	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Amoxicilina/Clavulanato	94	100	-
Ampicilina	85	13	-
Cefotaxima	100	-	100
Cefuroxima	86	90	95
Ciprofloxacina	100	100	0
Claritromicina	-	100	88
Eritromicina	-	100	88
Levofloxacina	100	100	99
Linezolid	-	-	100
Moxifloxacina	100	100	99
Trimetoprim	86	-	-
Penicilinas	-	-	93

## PERFILES DE SENSIBILIDAD

El Cuadro 1 resume los perfiles de sensibilidad a los antibióticos de los tres microorganismos más frecuentemente involucrados en procesos infecciosos de vías respiratorias.

## EFFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES A LOS ANTIBIÓTICOS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Betalactámicos

Los antibióticos de este grupo, causan síntomas gastrointestinales en 15% de los pacientes. La tasa de reacción anafiláctica a la penicilina en población abierta es de 1 por 25 mil tratamientos, con mortalidad de 10% de los casos. Tales efectos adversos, llegan a presentarse durante los primeros 30 minutos después de la administración de una dosis de penicilina.

### Macrólidos

Las manifestaciones gastrointestinales son las más comunes. La diarrea se presenta en 2 a 20% de los pacientes. Los nuevos macrólidos son mejor tolerados y las manifestaciones digestivas son menores a 5%.

### Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMZ)

Las reacciones graves generalmente se deben al sulfametoxazol. El 5% de los pacientes presenta alteraciones

hematológicas; el 3% sufre síntomas gastrointestinales y una proporción semejante desarrolla erupciones cutáneas.

### Quinolonas

Las manifestaciones gastrointestinales, especialmente la diarrea, pueden presentarse en 5% de los casos. También pueden ocurrir reacciones alérgicas, como exantemas inespecíficos. En 1 a 4% de los pacientes ocurre cefalea, vértigo, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión y convulsiones.

Manifestaciones menos comunes de estos antibióticos, son la elevación de las enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, sobrepoblación de *C. difficile* y cardiotoxicidad.

Las interacciones farmacológicas más salientes de los antimicrobianos se muestran en el Cuadro 2.

## TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) forman un grupo de distintos agentes químicos, que difieren en sus actividades antipirética, analgésica, antirreumática y antiinflamatoria. Actúan primordialmente por inhibición de las enzimas del grupo de la ciclo-oxigenasa, pero no las del grupo de la lipo-oxigenasa. El ácido acetilsalicílico es el prototipo de este grupo de fármacos. Los AINEs se utilizan para tra-

**Cuadro 2.** Principales interacciones de los antibióticos que con mayor frecuencia se prescriben en las infecciones de vías respiratorias<sup>11</sup>

Medicamento	Betalactámicos	Macrólidos	Quinolonas	TMP/SMZ
Anovulatorios	+	+	-	-
Antidepresivos tricíclicos	-	-	-	+
AZT	-	+	-	-
Carbamazepina/DFH	-	+	+	+
Ciclosporina	-	+	+	+
Digoxina	-	+	-	+
Estatinas	-	+	-	-
Metotrexate	-	-	-	+
Metoprolol	-	-	+	-
Omeprazol	-	+	-	-
Procineticos	-	+	-	-
Teofilina	-	+	+	-
Terfenadina	-	+	-	-
Warfarina	-	+	+	+

+ = interacción presente

- = interacción ausente

tar el dolor de diverso origen y de diferente intensidad. Asimismo, se utilizan como antipiréticos, antiagregantes plaquetarios, antirreumáticos y en estados inflamatorios de origen e intensidad diversos. Además de lo anterior, los AINEs reducen la sintomatología en casos de infecciones de vías respiratorias superiores, como la fiebre, dolor faríngeo, malestar general y dolor muscular.<sup>12</sup>

La información disponible, generada por estudios clínicos bien diseñados indica que los AINEs adecuados en pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores son los siguientes:

#### *Paracetamol*

Fármaco ampliamente utilizado con adecuada relación beneficio/riesgo. La evidencia científica disponible para apoyar la superioridad de este fármaco sobre el placebo y los medios físicos, es limitada; sin embargo, la experiencia clínica indica que es un medicamento eficaz. No tiene gran efecto antiinflamatorio y su uso en niños menores de seis meses debe hacerse bajo estrecha vigilancia médica.<sup>14</sup>

*Dosificación.* Paciente pediátrico: Vía oral; 10 a 15 mg/kg por dosis, cada 4 a 6 h, sin exceder 2.6 g; vía rectal: 15-20 mg/kg por dosis, cada 4 a 6 horas.

*Reacciones adversas.* Cualquier paciente puede tener el riesgo de daño hepático grave si ha ingerido más de 150 mg/kg o un total de 12 g, cuyas manifestaciones se presentan entre 12 y 96 horas después de la ingestión. El cuadro clínico se caracteriza por vómito, letargia, sudación y dolor abdominal; se acompaña de aumento de aminotransferasas, bilirrubinas y tiempo de coagulación; de alteraciones del metabolismo de la glucosa y de acidosis metabólica. La acetilcisteína, es el antídoto específico que debe administrarse de inmediato.

#### *Diclofenaco potásico*

Medicamento de probada eficacia analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Con buena seguridad. Su uso no se recomienda en menores de seis meses.

*Dosificación.* Paciente pediátrico: 1 mg/kg por dosis cada 8 h, sin exceder 3 mg/kg/día.

#### *Ibuprofeno*

Adecuada eficacia analgésica y antipirética. Buena seguridad. Su uso no se recomienda en menores de seis meses.

*Dosificación.* Paciente pediátrico: 6 a 10 mg/kg por dosis cada 6 a 8 h, sin exceder 40 mg/kg/día.

#### *Metamizol (dipirona)*

Alta eficacia antipirética y analgésica. No tiene efecto antiinflamatorio significativo. Los estudios clínicos señalan una adecuada relación beneficio/riesgo. Sin embargo, se han observado serios efectos adversos (anemia aplásica y discrasias sanguíneas) aún a dosis terapéuticas, por lo que no se recomienda su uso como fármaco de primera elección. Ni en menores de seis meses.

#### *Ácido acetil-salicílico*

No se recomienda en pacientes pediátricos con cuadros agudos,<sup>13, 15</sup> ya que puede causar síndrome de Reye en niños menores de 14 años. Los vómitos persistentes podrían sugerir este síndrome, que requiere tratamiento inmediato.

Existen otros medicamentos además de los AINEs. Sin embargo, no existe aún evidencia sólida que respalde su uso pediátrico, o bien, han sido retirados del mercado debido a su toxicidad.

## **FÁRMACOS SIN PRESCRIPCIÓN MÉDICA PARA LA TOS AGUDA**

### **Antecedentes**

La tos aguda causada por una infección respiratoria aguda (IRA) es un síntoma común. Muchos médicos recomiendan fármacos sin prescripción médica (SPM) como un tratamiento de primera línea para la tos, pero existen pocas pruebas sobre la eficacia de estos fármacos, entre los que se incluyen antitusígenos (codeína o dextrometorfano), expectorantes (guayfenesina), mucolíticos y combinaciones de antihistamínicos y descongestivos.

### **Conclusiones**

No existen pruebas a favor o en contra de la eficacia de los fármacos SPM para la tos aguda, debido a las diferencias entre los estudios en cuanto a diseños, poblaciones, intervenciones y resultados. El número de estudios en cada grupo fue pequeño y a menudo muestran resultados diferentes. La magnitud del efecto en muchos estudios son poco claros y es cuestionable

que todos los resultados positivos sean clínicamente aceptables. Sería útil realizar pruebas adicionales sobre la eficacia de los preparados SPM para la tos, debido a que la identificación de tratamientos efectivos de autocuidado puede reducir los días de trabajo perdidos debido a la tos aguda, así como el número de consultas de atención primaria. La identificación de preparados sin utilidad podría evitar costos a los pacientes y a los prestadores de atención sanitaria.<sup>16</sup>

### ANTIISTAMÍNICOS PARA EL RESFRIADO COMÚN

#### Antecedentes

Aunque los antihistamínicos se prescriben en grandes cantidades para el resfriado común, hay pocas pruebas de que sean útiles.

#### Conclusiones

Los antihistamínicos en monoterapia, en niños y adultos, no alivian la congestión nasal, la rinorrea ni el estornudo clínicamente prolongados ni producen mejoría subjetiva del resfriado común. Los antihistamínicos de primera generación también causan más efectos secundarios que el placebo; en particular, aumentan la sedación en quienes padecen resfriado. Las combinaciones de antihistamínicos con descongestionantes no son útiles en niños pequeños. En niños mayores y en adultos, la mayoría de los ensayos muestra mejoría de la recuperación general y de los síntomas nasales. Sin embargo, no se sabe si estos efectos son clínicamente significativos.<sup>17</sup>

### DESCONGESTIONANTES NAALES PARA EL RESFRIADO COMÚN

#### Antecedentes

El resfriado común es una causa principal y recurrente de morbilidad, que afecta a niños y adultos dos o más veces por año. El síntoma más común es la congestión nasal. Existen muchos fármacos para su alivio.

Entre los estudios sobre este tema ninguno incluyó a niños. Reducen significativamente el 13% de los síntomas subjetivos, comparado con el placebo, sobre todo por disminución importante de la resistencia de las vías respiratorias nasales. Las dosis repetidas del descongestionante nasal no

produjeron mejores resultados que el placebo para aliviar la congestión nasal.

#### Conclusiones

Una dosis única del descongestionante nasal en el resfriado común es moderadamente eficaz a corto plazo en adultos; no se dispone de pruebas acerca del beneficio de su uso repetido durante varios días. No hay datos suficientes sobre el uso de estos fármacos en niños pequeños con resfriado común y por consiguiente, no se recomiendan en ellos.<sup>18</sup>

### ANTIVIRALES PARA EL RESFRIADO COMÚN

El resfriado común es una enfermedad usualmente leve con síntomas torácicos y nasales, como la rinorrea. Otras enfermedades muy comunes pueden acompañar a los resfriados, especialmente en niños muy pequeños. Hay numerosos medicamentos antivirales pero no existe un antiviral eficaz "autorizado" para el tratamiento del resfriado común. Aunque los interferones intranasales parecen tener buenas propiedades antivirales, pueden causar sangrado retrorrenal, lo que dificulta su aceptación. Hay otros medicamentos como pleconaril o impulsin que requieren mayor investigación.<sup>19</sup>

### AIRE CALIENTE Y HUMIDIFICADO PARA EL RESFRIADO COMÚN

Las personas que sufren resfriados usan el aire caliente y humidificado. Hay bibliografía científica disponible que investiga esta modalidad de tratamiento mediante un equipo para rinoterapia.

Hay estudios que evaluaron los efectos de la inhalación de vapor de agua caliente con ayuda de un equipo para rinoterapia (equipo diseñado para administrar vapor de agua caliente en la cavidad nasal de una persona), en el tratamiento del resfriado común; se ha analizado su efecto para disminuir los síntomas, la excreción de virus y la resistencia nasal después de un resfriado natural o inducido a modo de experimento.

#### Conclusiones

Tres ensayos demostraron efectos útiles sobre los síntomas del resfriado común. Un estudio de Israel

reveló disminución en la resistencia nasal medida por la velocidad máxima de flujo espiratorio e inspiratorio nasal. Los estudios realizados en Norteamérica no mostraron mejoría en medidas de resultado con la intervención del estudio. Se recomienda un ensayo controlado aleatorio multicéntrico doble riesgo para probar este tratamiento con medidas de resultado uniformes.<sup>20</sup>

#### REFERENCIAS

1. Anzueto A, Norris S. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Ag* 2005;24:1-17
2. López GH. Primer Consenso Nacional Multidisciplinario: Estado Actual del Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones de Vías Respiratorias Altas. *Acta Pediatr Mex* 2004;25(Supl.1):S1-S24
3. Sepala H, Nissinen A, Jarvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292-7.
4. Speight TM, Holford NHG, Auckland Nz. *Avery's drug treatment*. 4<sup>th</sup> ed. Adis International Limited. 1997
5. Baquero F. Antimicrobial resistance of 1, 113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:357-9.
6. Weisblum B. Insights into erythromycin action from studies of its activity as inducer of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:797-805.
7. Tait-Kamradt, Clancy J, Cronan M, et al. *mefE* is necessary for the erythromycin-resistant M phenotype in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2251-5
8. Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, Takimoto M, Satake Y. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics: prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *Am J Dis Child* 1979;133:1143-5.
9. Blondeau JM, Tillotson FS. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory pathogens –a global perspective. *Semin Respir Infect* 2000;15:195-207.
10. Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
11. Westphal JF. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:285-95.
12. Moore TJ, Weiss SR, et al. Reported adverse drug event in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110:e53.
13. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group a streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107:1108-15.
14. Allegaert K, Van der Marel CD, Debeer A, Pluim MAL, Van Lingen RA, Vanhole C, Tibboel D, Devlieger H. Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F25.
15. Turner S, Ford V. Role of the selective cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors in children. *Arch Dis Child Ed Pract Ed* 2004;89:ep46-9.
16. De La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford. Fármacos sin prescripción para la tos aguda en niños y adultos en el ámbito ambulatorio (Revisión Cochrane traducida).
17. De La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford. Antihistamínicos para el resfriado común (Revisión Cochrane traducida).
18. De La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford. Descongestionantes nasales para el resfriado común (Revisión Cochrane traducida).
19. Jefferson TO, Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 2.
20. De La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford. Aire caliente y humidificado para el resfriado común (Revisión Cochrane traducida).