



AMOXICILINA: REVISIÓN DE SU PAPEL
EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS
EN PEDIATRÍA


AmoxidalDuo
Amoxicilina

NUEVO
120 ml

AmoxidalDúo

- Mayor concentración y volumen.
- Amplio espectro.
- Mayor eficacia.
- Garantiza el cumplimiento.



Eficacia y comodidad el mejor Dúo



INTRODUCCION

Las infecciones respiratorias altas son uno de los diagnósticos más frecuentes en la población pediátrica Colombiana. De acuerdo con el reporte de cifras e indicadores del sistema de salud de EPS asociadas a ACEMI, en el año 2009 el diagnóstico de infección de vías respiratorias altas se ubicó en el décimo lugar entre pacientes menores de 4 años¹. Si junto con este resultado se considerase el diagnóstico de rino-faringitis viral, las infecciones respiratorias altas se ubicarían en el primer lugar dentro de los diagnósticos más frecuentes en este rango de edad. Más recientemente el Índice Nacional de Terapéutica (INTE) ubicó a las infecciones del tracto respiratorio superior dentro de los 20 principales motivos de consulta en Colombia en 2011. Dentro de las infecciones, la amigdalitis aguda fue la más diagnosticada ocupando el cuarto lugar².

Los estudios han demostrado que hasta un 30% de las faringoamigdalitis en niños son consecuencia de la infección por Streptococcus Betahemolítico del grupo A, mientras que los episodios restantes son de origen viral. La fiebre reumática sigue considerándose la primera complicación no supurativa de la faringitis aguda secundaria a infección por Streptococcus Betahemolítico.

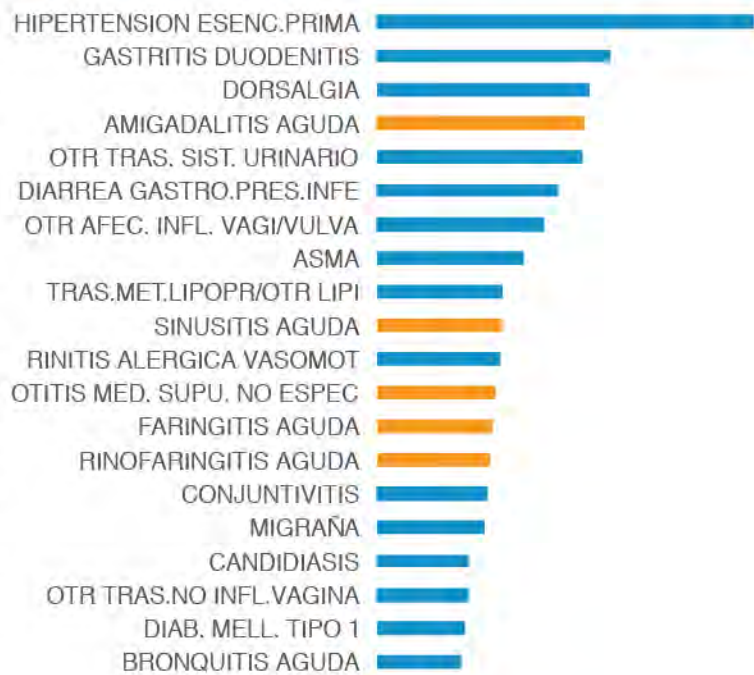
Por otro lado dentro de las complicaciones no supurativas de la enfermedad se cuentan la sinusitis, la otitis media y la mastoiditis entre otros.³ Los factores que deben tenerse en cuenta al elegir la mejor alternativa en terapia antibiótica para los pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior de origen bacteriano son muchos y variados, particularmente si se tiene en cuenta que de acuerdo a los reportes de la Organización Mundial de la Salud, son precisamente los países en vías de desarrollo los más afectados por las complicaciones como fiebre reumática⁴.

Estos factores incluyen por supuesto más que la eficacia clínica y bacteriológica del medicamento. La posología y el costo del mismo son variables directamente relacionadas con la adherencia a la terapia por parte del paciente, lo cual resulta especialmente importante si se entiende que las fallas en la adherencia terapéutica constituyen una de las principales causas de resistencia bacteriana.

El tratamiento debe ser por lo tanto individualizado, procurando establecer el esquema más cómodo para el paciente, entendiendo que no existe un tratamiento que sea efectivo en el 100% de los casos. Por ejemplo, de acuerdo a la Academia Americana de Pediatría, el tratamiento de elección para la faringitis aguda de origen bacteriano es la Penicilina V oral. Sin embargo, los problemas de sabor del medicamento se asocian al abandono o incumplimiento de la terapia, razón por la cual se ha sugerido a la Amoxicilina como una alternativa terapéutica.

La amoxicilina (con o sin inhibidor de betalactamasa) es uno de los antibióticos más usados para el manejo de infecciones respiratorias altas y de hecho se considera su uso como primera línea. Si bien se ha documentado una creciente resistencia bacteriana por parte del *Streptococcus pneumoniae*, un metaanálisis realizado con estudios clínicos publicados entre 1993 y 1997, indican que las fallas a este medicamento no son más frecuentes que las observadas con antibióticos de más reciente desarrollo como la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, algunas cefalosporinas, la claritromicina o la azitromicina⁵.

20 DIAGNÓSTICOS FRECUENTES EN COLOMBIA



En algunas condiciones como la Otitis Media Aguda en la que se ha utilizado la amoxicilina como tratamiento habitual, ha surgido una alternativa para aquellos casos en los que se sospeche infección por *Streptococcus pneumoniae* resistente, utilizando dosis mayores para alcanzar concentraciones suficientes en oído medio. Este documento revisará con mayor grado de detalle un estudio que demostró que esta práctica es incluso acertada para infecciones por cepas no susceptibles a la penicilina e incluso con resistencia intermedia a la amoxicilina⁶. De hecho, la utilización de dosis altas de amoxicilina en ciclos cortos de tratamiento es una práctica que ha resultado prometedora para el tratamiento de infecciones respiratorias altas en pacientes portadores de *S. pneumoniae* resistente⁷. El segundo estudio revisado en este documento hace referencia precisamente a esta alternativa terapéutica. La sinusitis bacteriana aguda es otra de las presentaciones de la infección de las vías respiratorias altas y al igual que en los casos anteriormente mencionados, la selección del antibiótico bajo las variables arriba descritas es igualmente crucial para el adecuado tratamiento del paciente. El tercer estudio presentado aquí ofrece las herramientas para una adecuada selección del tratamiento antibiótico de mayor conveniencia⁸.

EFICACIA CLÍNICA Y BACTERIOLÓGICA DE AMOXICILINA A ALTAS DOSIS EN LA TERAPIA DE OTITIS MEDIA AGUDA EN NIÑOS

LOLITA PIGLANSKY, MD, EUGENE LEIBOVITZ, MD, SIMON RAIZ, MD, DAVID GREENBERG, MD, JOSEPH PRESS, MD, ALBERTO LEIBERMAN, MD AND RON DAGAN, MD

Pediatr Infect Dis J, 2003;22:405–12 Vol. 22, No. 5

La Amoxicilina se recomienda ampliamente para el tratamiento de la otitis media aguda (OMA). La administración de amoxicilina en las dosis recomendadas (40 a 50 mg/kg/día) alcanzó concentraciones pico en el líquido del oído medio (LOM) en un rango de 1 a 6 $\mu\text{g/ml}$, el cual es eficaz para la erradicación de *Streptococcus pneumoniae*, pero puede ser insuficiente para la erradicación de *S. pneumoniae* resistente al medicamento, particularmente ante una coinfección viral. Para aquellos pacientes en riesgo de OMA causada por *S. pneumoniae* resistente, incluyendo aquellos que asisten a guarderías, antecedente de exposición reciente a antibióticos (< 3 meses) y niños menores de 2 años, se recomienda el uso de dosis altas de amoxicilina (70 a 90 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis).

Factores de riesgo de OMA por *S.pneumoniae* resistente
Adaptado de *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:405–12 Vol. 22, No. 5

- Asistencia a guarderías
- Exposición a antibióticos en los últimos 3 meses
- Edad menor a 2 años

Los estudios de farmacocinética/farmacodinamia sugieren que una concentración de amoxicilina de 6 a 9 $\mu\text{g/ml}$ en LOM puede ser suficiente para la eliminación de cepas de *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina, especialmente aquellas con resistencia intermedia a la amoxicilina.

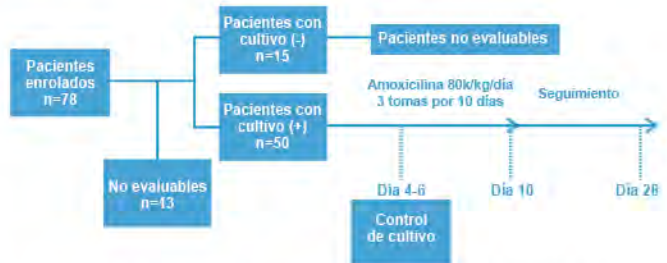
OBJETIVOS

Evaluar la eficacia bacteriológica y clínica de la amoxicilina a dosis altas como terapia de primera línea en OMA.

MÉTODOS

Estudio prospectivo con 50 pacientes en edades entre los 3 y 22 meses, con cultivos positivos. Los pacientes recibieron amoxicilina en dosis altas (80mg/kg/día en tres dosis por 10 días).

Se realizaron cultivos de LOM mediante timpanocentesis al inicio del estudio y a los 4 y 6 días de terapia. En caso de recaída clínica se obtuvieron cultivos adicionales. Se definió falla bacteriológica como la presencia de cultivos positivos en los días 4 a 6 y falla clínica como el no cambio o empeoramiento de los signos y síntomas de OMA y la necesidad de antibióticos adicionales durante o después de la terapia. Los pacientes se siguieron por 28 días.



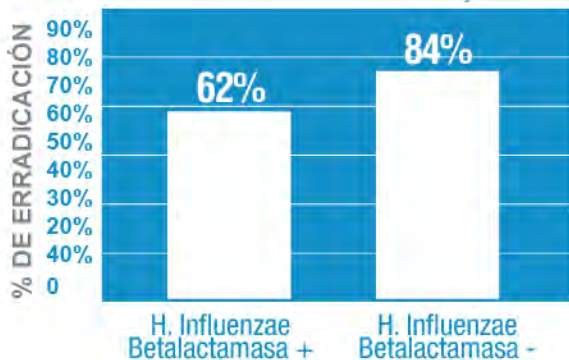
Adaptado de Piglansky, L. *Pediatric infect Dis J*, 2003;22:405_12 Vol. 22, No.5

RESULTADOS

Se documentaron 65 organismos positivos en el cultivo inicial. 75% de los cultivos positivos para *S. pneumoniae* fueron resistentes a penicilina y 34% de aquellos positivos para *H. influenzae* fueron productores de betalactamasa. Las tasas de erradicación alcanzadas con el régimen de amoxicilina a altas dosis para cada patógeno aislado se muestran en la figura 2. El efecto bacteriológico particular sobre *H. influenzae* de acuerdo a su condición de producción de betalactamasa se muestra en la figura 3. En total, 14 de 50 (28%) pacientes fallaron bacteriológicamente en los días 4 a 6, de los cuales 9 (64%) tenían *H. influenzae* betalactamasa positivo.



Figura 3. Porcentaje de éxito en la erradicación de H. Influenzae en LOM entre días 4 y 6



CONCLUSIONES

El tratamiento con amoxicilina a altas dosis se asocia con una alta tasa de respuesta clínica y es bien tolerado. Los patógenos predominantes aislados en niños con OMA que fallaron a la terapia con altas dosis de amoxicilina fueron organismos productores de betalactamasa. Debido a que su eficacia clínica es buena, la amoxicilina en altas dosis es una adecuada opción de primera línea en la terapia empírica para OMA, seguida de un tratamiento estable frente a betalactamasa en el evento de falla.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON AMOXICILINA EN CURSOS CORTOS Y ALTAS DOSIS SOBRE EL PORTADOR DE NEUMOCOCCO RESISTENTE. UN ESTUDIO ALEATORIZADO

STEPHANIE J. SCHRAG, DPHIL, CHABELA PEÑA, MD, JOSEFINA FERNÁNDEZ, MD, JACKELINE SÁNCHEZ, MD, VIRGEN GÓMEZ, MD, EDDY PÉREZ, MD, JESÚS M, FERIS, MD, RICHARD E. BESSER, MD

JAMA, Jul 4, 2001. Vol 286 No.1

Los niños son portadores frecuentes de *Streptococcus pneumoniae* de manera asintomática en la nasofaringe. Esto puede llevar a enfermedad neumocócica que varía en severidad desde una otitis media o una neumonía, hasta una meningitis o una bacteremia.

La penicilina es un tratamiento considerado tradicionalmente efectivo en infecciones neumocócicas, pero en años recientes las prevalencia creciente de *S. pneumoniae* resistente amenazan su eficacia por lo que se ha propuesto la terapia antibiótica en cursos cortos a altas dosis para reducir el esparcimiento de bacterias resistentes. Los cursos cortos reducen la exposición del paciente al antibiótico y disminuyen por ende su uso en la comunidad, lo cual se correlaciona directamente con el riesgo de resistencia bacteriana. Adicionalmente las dosis más altas permiten alcanzar concentraciones mayores que inhiben las cepas no susceptibles.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este fue un estudio prospectivo, aleatorizado y

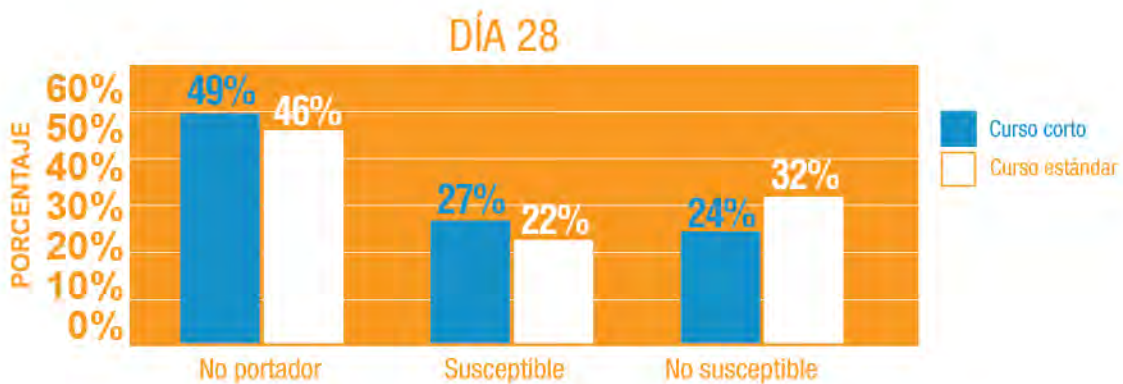
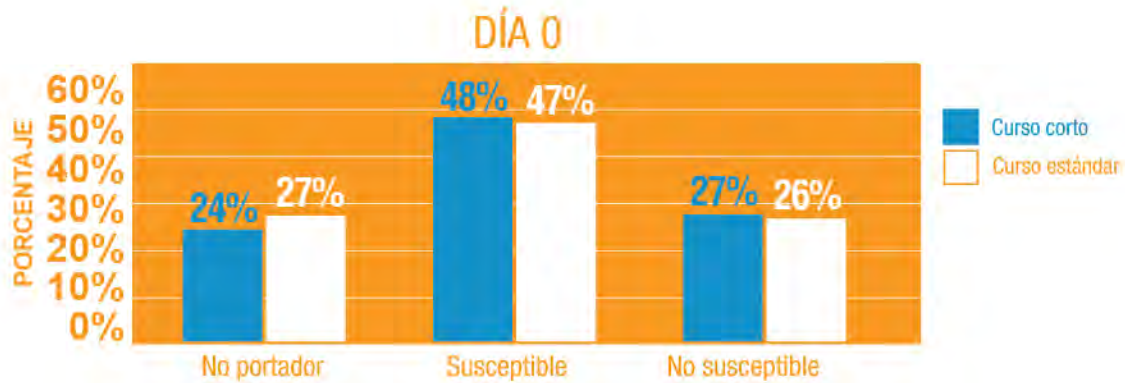
conducido en un centro único en el cual su objetivo microbiológico determinó la necesidad de mantener ciegos sólo a los microbiólogos. El estudio no se controló con placebo.

Los pacientes, niños entre los 6 y los 59 meses fueron aleatorizados para recibir o bien amoxicilina 40mg/kg/día (en dos tomas al día) por 10 días o amoxicilina 90mg/kg/día (en dos tomas al día) por 5 días.

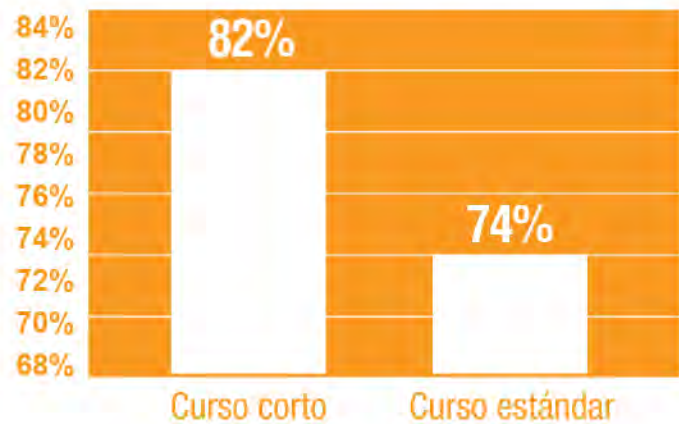
El objetivo primario de observación fue la determinación de la presencia de *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a la penicilina, en muestras nasofaríngeas recolectadas a los días 0, 5, 10 y 28. Se estableció adicionalmente una comparación entre los factores de riesgo basales para portar *S. pneumoniae* resistente y la adherencia al régimen designado entre los dos grupos.

RESULTADOS

Luego de 28 días de seguimiento, el riesgo de portar neumococo no susceptible a la penicilina fue significativamente menor en el grupo del curso corto a altas dosis (24%) comparado con el grupo que recibió el esquema estándar (32%); Riesgo Relativo (RR) 0,77; 95% IC;p=0,03.



Adherencia según el esquema de tratamiento



El riesgo de presentar infección por cepas no susceptibles al trimetoprim sulfametoxazol fue igualmente menor en el grupo de curso corto y dosis altas en comparación con el grupo estándar ($p=0,08$)

Finalmente la adherencia al tratamiento fue superior en el grupo de curso corto y altas dosis (82% vs 74%; $p=0,02$)

CONCLUSIONES

La terapia con amoxicilina en cursos cortos a altas dosis redujo el riesgo de portar *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a penicilina y a trimetoprim sulfametoxazol con relación a la terapia estándar. Este efecto fue evidente en la visita del día 28. El esquema de tratamiento propuesto parece ser una alternativa prometedora para minimizar el impacto que tiene el uso de antibióticos en la diseminación de neumococo resistente.

SELECCIÓN ADECUADA Y RACIONAL DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EN LA SINUSITIS BACTERIANA AGUDA

JEFFREY P. LEVINE, MD, MPH

The Journal of Family Practice Supplement · OCTOBER 2003 S21

Si bien son muchos los antibióticos que se han utilizado para pacientes con Sinusitis Maxilar Aguda (SMA), no debe perderse de vista la necesidad de establecer y alcanzar adecuados objetivos tanto terapéuticos como microbiológicos. Esto incluye el limitar el uso de antibióticos a aquellos pacientes con infección bacteriana e incluir el tratamiento antibiótico basado en características importantes como: adecuado espectro de actividad, sensibilidad particular frente a los patógenos más frecuentemente asociados a SMA, bajo potencial de resistencia bacteriana mediante cursos cortos de tratamiento preferiblemente con dosis diarias únicas que faciliten el cumplimiento de la terapia, historia de eficacia y seguridad del medicamento en el manejo de SMA.

Patógenos más frecuentemente asociados a SMA

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenza*
- *Moraxella catarrhalis*

Pero además de las bacterias, los agentes causales de la SMA pueden incluir virus y hongos e incluso agentes no infecciosos como las alergias.

DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

Es difícil diferenciar una SMA bacteriana de aquellas secundarias a otras etiologías basándose sólo en los signos y síntomas del paciente. Adicionalmente los médicos tratantes pueden verse presionados por los pacientes para el inicio de una terapia antibiótica innecesaria. Resultados recientes de una revisión publicada por Scott y su equipo, indican que 80% de las prescripciones de antibiótico para pacientes que consultan por sintomatología aguda de la vía respiratoria alta no son necesarias o resultan inapropiadas de acuerdo a las recomendaciones de los Centros de Control de Enfermedades (CDC). En este estudio la presión de los pacientes se identificó como una de las razones más importantes para la sobre-prescripción de antibióticos.

CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES ANTIBIÓTICOS ADECUADOS

Debido al aumento en la resistencia bacteriana, la selección de la terapia antibiótica adecuada debe contemplar características adicionales al espectro o la actividad del

medicamento, que por supuesto se deben tener en cuenta. Los antibióticos usados para el tratamiento de la SMA de origen bacteriano deben tener actividad contra las bacterias responsables de la enfermedad, con concentraciones inhibitorias mínimas bajas.

El antibiótico seleccionado debe alcanzar concentraciones adecuadas en los tejidos infectados, por lo que su característica de penetración tisular debe tenerse en cuenta al momento de la prescripción. De hecho, lograr niveles tisulares adecuados en SMA es difícil debido a la localización de la infección en cavidades óseas ocluidas al tener una mucosa pobremente vascularizada.

La resistencia bacteriana es una variable cada vez más importante para la selección del antibiótico en SMA. En primer lugar para evitar la administración de un antibiótico inadecuado desde el inicio por la presencia de bacterias resistentes. En segundo lugar, debe considerarse seriamente una perspectiva colectiva generada por la posibilidad de diseminar en la comunidad una cepa bacteriana resistente al antibiótico seleccionado.

Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas deben igualmente ser tenidas en cuenta al seleccionar el mejor antibiótico para un paciente con SMA. De hecho cada vez hay un mayor interés por el entendimiento de estas variables para predecir la eficacia clínica y bacteriológica del tratamiento. Desde este punto de vista los medicamentos pueden considerarse al interior de uno de los dos siguientes grupos: **actividad dependiente de la concentración y actividad dependiente del tiempo.**

Aquellos antibióticos contemplados dentro del primer grupo tienen una actividad más prolongada en el tejido, una vez que alcanzan su umbral de concentración tisular. Por el contrario aquellos en el segundo grupo deben mantenerse a altas concentraciones tisulares, por encima de la concentración inhibitoria mínima y por un determinado tiempo para ser efectivos. Este concepto es importante si se tiene en cuenta que acortar el tiempo de terapia antibiótica reduce el riesgo de resistencia bacteriana y mejora el cumplimiento del tratamiento.

OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA SMA BACTERIANA

Los agentes antimicrobianos usados para un tratamiento efectivo de la SMA involucran diferentes clases incluyendo betalactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas, lincosamidas, tetraciclinas, trimetoprim sulfametoxazol y quetolidos.

La siguiente tabla resume las recomendaciones para la selección del antibiótico para pacientes con SMA y muestra cómo la amoxicilina es una excelente alternativa como primera línea en SMA.

CONCLUSIONES

Los estudios y guías revisadas en este estudio soportan las siguientes conclusiones:

En primer lugar, la SMA bacteriana es una infección muy común que puede ser diagnosticada y tratada de manera efectiva por el médico familiar. La evaluación clínica en la práctica familiar puede ayudar a identificar a los pacientes con una enfermedad de origen bacteriano para limitar así el uso irracional de antibióticos.

La selección de antibióticos debe considerar características, particularmente aquellas potencialmente relacionadas con el desarrollo de resistencia bacteriana.

Recomendaciones para el tratamiento de la SMA bacteriana		
Población	Enfermedad leve	Enfermedad moderada
Adultos Sin antibióticos las últimas 4 a 6 semanas	Amoxicilina (dosis alta) Amoxicilina - clavulonato Cefpodoxime - proxetil Cefuroxime axetil Cefprozil Clarithromicina Trimetoprim / Sulfametoxazol Doxiciclina Azitromicina Eritromicina	Amoxicilina (dosis alta) Amoxicilina - clavulonato Cefpodoxime - proxetil Cefuroxime axetil Alternativas: Gatifloxacina Levofloxacina Moxifloxacina
Adultos Sin antibióticos las últimas 4 a 6 semanas	Amoxicilina (dosis alta) Amoxicilina - clavulonato Cefpodoxime - proxetil Cefuroxime axetil Alternativas: Gatifloxacina Levofloxacina Moxifloxacina	Amoxicilina - clavulonato Gatifloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Terapia combinada: gram - positivo cubrimiento (amoxicilina o clindamicina + cubrimiento gram-negativo (cefixime o cefpodoxime proxetil)
Niños Sin antibióticos las últimas 4 a 6 semanas	Amoxicilina (dosis alta) Amoxicilina - clavulonato Cefpodoxime - proxetil Cefuroxime axetil Cefprozil Clarithromicina Trimetoprim / Sulfametoxazol Doxiciclina Azitromicina Eritromicina	Amoxicilina (dosis alta) Amoxicilina - clavulonato Cefpodoxime - proxetil Cefuroxime axetil
Niños Sin antibióticos las últimas 4 a 6 semanas	Amoxicilina (dosis alta) Amoxicilina - clavulonato Cefpodoxime - proxetil Cefuroxime axetil	Amoxicilina - clavulanato Terapia combinada: gram - positivo cubrimiento (amoxicilina o clindamicina + cubrimiento gram-negativo (cefixime o cefpodoxime proxetil)

CONCLUSIONES

Las enfermedades infecciosas que comprometen la vía respiratoria alta son frecuentes en nuestro medio y pueden determinar el uso inapropiado o indiscriminado de antibióticos. Esta conducta terapéutica ha favorecido la generación de cepas bacterianas resistentes que ofrecen un dilema terapéutico no sólo frente a cada paciente sino de cara al impacto en la salud pública.

El uso de esquemas cortos con dosis más altas de antibióticos puede reducir el riesgo de resistencia bacteriana por cuanto permite alcanzar concentraciones tisulares más altas y favorece la adherencia del paciente al tratamiento.

Amoxicilina es un antibiótico que ha demostrado su eficacia y seguridad en el manejo de condiciones infecciosas del tracto respiratorio alto como la otitis media, la faringoamigdalitis y la sinusitis. El medicamento permite el tratamiento con esquemas más cortos y con dosis más altas lo cual demuestra sus beneficios como terapia de primera línea en el manejo de este tipo de condiciones.

Referencias: 1. ACEMI, Cifras e Indicadores del Sistema de Salud de EPS asociadas a ACEMI 2009. www.acemi.org.co. 2. Índice Nacional de Terapéutica INTE. Principales 20 Diagnósticos III Nivel en Colombia. 3. Llerena Santa Cruz E.D., Tratamiento de la amigdalitis estreptocócica con amoxicilina una vez al día: metanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):298-306. 4. Gerber MA. Guidance helps pediatricians distinguish between viral, GAS pharyngitis and prevent rheumatic fever. *AAP News*. 2009;30:32-3. 5. Levine J.P., Rationale for appropriate selection of antimicrobial therapy in acute bacterial sinusitis. *The Journal of Family Practice Supplement* - OCTOBER 2003 S21. 6. Piglansky L. et al. Eficacia clínica y bacteriológica de amoxicilina a altas dosis en la terapia de otitis media aguda en niños. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:405-12 Vol.22, No.5. 7. Schrag,S.J. et al, Effect of short course, high dose Amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. *JAMA*, Jul 4, 2001. Vol 286 No. 1.