

Cefalosporinas orales en infecciones respiratorias

AUTOR:

DR. JOSE LUIS ARREDONDO GARCIA
PEDIATRA INFECTOLOGO
JEFE DE LA UNIDAD DE APOYO A LA
INVESTIGACION CLINICA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADEMICA, INP
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MEDICAS, UNAM.
MIEMBRO DE LA ACADEMIA MEXICANA DE
PEDIATRIA Y NACIONAL DE MEDICINA.

CO-AUTORES:

DR. ALBERTO CAMPOS SIERRA
PEDIATRA INFECTOLOGO
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA DE PEDIATRIA,
HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA
PROFESOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE LA
COSTA, UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
PROFESOR EN CLINICA MEDICA PEDIATRICA,
UNIVERSIDAD GUADALAJARA LAMAR,
MIEMBRO DEL COMITE DE TITULACION
GUADALAJARA, JAL.

DR. ANTONIO CONTESTABLE DEL MISTRO

PEDIATRA NEONATOLOGO
JEFE DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL CIMA EN CHIHUAHUA
CHIHUAHUA, CHIH.

DR. JUAN MANUEL FLORES DORIA
MÉDICO NEONATÓLOGO PEDIATRA
SECRETARIO DEL COLEGIO DE PEDIATRIA DE
NUEVO LEÓN, AC.
MOONTERREY, N.L.

DR. GILBERTO ARCOS CORONA
MÉDICO PEDIATRA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
HOSPITAL ABC
MEXICO, D.F.

DR. RAUL GALICIA LOPEZ
MÉDICO PEDIATRA
MÉDICO ADSCRITO UMAE LA RAZA
SERVICIO DE NEONATOLOGIA-GINECOUCIN
JEFE DEL SERVICIO DE CUNEROS,
HOSPITAL DIVINA PROVIDENCIA AZCAPOTZALCO
MIEMBRO DE SOCIEDAD MEXIQUENSE DE
PEDIATRIA
MIEMBRO CONSEJO MEXICANO DE PEDIATRIA
MEXICO D.F.

DRA. GLORIA MARINA LIMA DAVILA
PEDIATRA, MEDICO PERINATAL Y NEONATOLOGIA
DIRECTORA MEDICA
PROGRAMA DE DETEK, INTERVENCION MOTRIZ
EN EL LACTANTE
MEXICO, D.F.

DR. FRANCISCO CASTRO TORRES
MÉDICO PEDIATRA
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE URGENCIAS
PEDIATRICAS
HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO
ENCARGADO DEL PROGRAMA DE INFECCION
RESPIRATORIAS AGUDAS
ACAPULCO, GRO

DR. PAUL RICARDO VIVAS ESTRADA
MÉDICO PEDIATRA
CLINICA MERIDA
MERIDA, YUCATAN

Correspondencia:

Dr. José Luis Arredondo García,
Jefe de la Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco
Coyoacán 04530, México, D.F.
Tel. 10845536 Fax 10840900 ext. 1137
e-mail: Arredondo.joseluis@gmail.com joselag@servidor.unam.mx

Resumen

Las infecciones respiratorias agudas son comunes en pediatría, especialmente en países en vías de desarrollo. Aunque la mayoría de ellas es viral, los antibióticos se usan con frecuencia. La etiología bacteriana, desde el tercer mes de vida, es dominado por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, aunque otros patógenos no deben ser soslayados. El tratamiento debe basarse en datos clínicos y epidemiológicos y el uso de antibióticos debe ser prudente, tratando de evitar sus efectos adversos y el abuso que conduce a resistencia bacteriana. La faringitis estreptocócica, la otitis media y la rinosinusitis se pueden tratar con varios antibióticos, incluidas las cefalosporinas orales. Las cefalosporinas orales de tercera generación (cefixima, ceftibuteno, cefditoren o cefdinir) tienen importantes diferencias farmacológicas, de modo que no pueden tratarse como un grupo homogéneo. La cefixima posee varias características que la hacen especialmente útil en el manejo de infecciones respiratorias en la población pediátrica.

ABSTRACT

Oral cephalosporins in respiratory infections.

Acute respiratory infections are common in children, especially in developing countries. Although most of them are viral, antibiotics are frequently prescribed. Amongst those caused by bacteria, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* are prevalent, but other pathogens must be kept in mind. Treatment must always be based in clinical and epidemiological data, and antibiotic usage must be prudent, to avoid side adverse effects, and abuse that causes bacterial resistance. Streptococcal pharyngitis, acute otitis media and rhinosinusitis could be treated with several antimicrobials, oral cephalosporins included. Oral third generation cephalosporins (cefixime, ceftibuten, cefditoren, cefdinir) are not an homogeneous group of drugs, having important pharmacological differences. Cefixime has properties particularly useful in the therapy of respiratory infections in pediatric population.

Introducción

En México y en otros países en vías de desarrollo, las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan un problema importante de salud pública, por el impacto que tienen sobre los servicios de salud, las incapacidades laborales de los padres, y escolares de los niños y adolescentes, además de las muertes que originan cada año, principalmente en grupos de los extremos de la vida. Cada año ocasionan altas tasas de morbi-mortalidad y, dentro de las enfermedades infecciosas, ocupan uno de los tres primeros lugares como causa de muerte en la población general. Las IRA se presentan en todas las edades, aunque su frecuencia y gravedad es mayor entre los menores de cinco y los mayores de 65 años.^{1,2} Los síndromes son numerosos y la gravedad del cuadro clínico va a depender de varios factores como: la localización del padecimiento, la resistencia del individuo, la estación del año y el medio ambiente, el agente etiológico y su virulencia. El tratamiento de las IRA es la principal causa de administración de antibióticos a los niños menores de cinco años. En la mayoría de los casos, los antibióticos son innecesarios y hasta perjudiciales, por sus efectos adversos y el incremento de la resistencia bacteriana. Cerca de 80% de los casos de IRA no requieren el uso de antibióticos para su tratamiento; son generalmente enfermedades de corta duración y curación espontánea. Sin embargo, entre 50% y 90% de los casos de IRA atendidos en la consulta médica reciben antibióticos en los servicios de salud de los países en desarrollo.³ Es importante distinguir a aquellas infecciones cuyo manejo requiere de estos fármacos y, cuál de ellos es el más adecuado. Las cefalosporinas orales se han convertido en uno de los grupos de antimicrobianos empleados con mayor frecuencia en la población pediátrica, debido a diversas características farmacológicas, como la menor incidencia de eventos adversos, la vida media prolongada, la cobertura antimicrobiana, y mayor erradicación bacteriana, entre otras.⁴

Etiología

Se considera que más de 90% de los casos de IRA son de etiología viral, particularmente las del aparato respiratorio superior. En las infecciones de las vías respiratorias bajas, los virus también son frecuentes (60-70%), con una proporción mayor (30-40%) de

etiología bacteriana, lo cual justifica un tratamiento diferente.^{5,6}

El recién nacido es susceptible a microorganismos adquiridos del aparato genital de la madre; predominan como agentes causales, los estreptococos del grupo B, *Escherichia coli* y otras enterobacterias, como *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus spp.*; También pueden encontrarse *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia* y otros estreptococos y estafilococos. Hacia el tercer mes de vida, el cuadro clínico parece ser igual que el de los lactantes mayores: *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son las bacterias dominantes.⁷

Las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores generalmente son benignas, transitorias y remiten espontáneamente, aunque en algunos casos, como la epiglotitis y la laringotraqueítis, pueden ser enfermedades graves en niños pequeños y neonatos. La mayoría de los casos graves de epiglotitis bacteriana se deben a *H. influenzae*. Otras infecciones bacterianas graves de las vías respiratorias superiores son la tosferina, causada por *Bordetella pertussis*, y la difteria, causada por *Corynebacterium diphtheriae*.⁸ La faringitis, una de las infecciones bacterianas más comunes, en el grupo de edad pediátrica, suele ser causada por *Streptococcus pyogenes*. Aunque a menudo se aíslan *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *S. pneumoniae* de especímenes nasofaríngeos, no se ha demostrado que causen faringitis. Sin embargo, el ser portador de cualquiera de estos microorganismos, así como de *Neisseria meningitidis*, puede tener importancia clínica para algunos pacientes o sus contactos. *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son responsables de la mayoría de los casos de rinosinusitis. Las bacterias patógenas más comunes obtenidas del oído medio de niños con otitis media aguda son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.⁹

S. pneumoniae es actualmente la causa principal de neumonía, meningitis y otitis media en personas de todas las edades; se considera la bacteria que más frecuentemente causa neumonía adquirida en la comunidad. En los EUA cada año ocurren 500,000 a 1,000,000 de casos de neumonía neumocócica, que causan cerca de 50,000 defunciones. Se calcula que en los países en desarrollo alrededor de 1,000,000 defunciones por año entre niños

menores de cinco años se deben a esta entidad. Los neumococos también son la causa más frecuente de otitis media y bacteremia, y un agente importante de sinusitis en los niños. La falta de datos exactos impide los cálculos de las tasas de enfermedades neumocócicas en los niños. Sin embargo, hay pruebas que sugieren que la mayoría de los niños sufre alguna clase de infección neumocócica durante esta etapa de la vida. Aproximadamente, 80% de los niños presenta al menos un ataque de otitis media antes de los tres años de edad y los neumococos son responsables de casi la mitad de estos casos. A pesar de la existencia de un gran volumen de información, se ignoran muchos aspectos de las infecciones neumocócicas. En efecto, la continua frecuencia y gravedad de estas infecciones, así como la aparición reciente de cepas de neumococo resistentes a los antimicrobianos comúnmente empleados, subrayan la necesidad de entender mejor estas infecciones, así como el desarrollo y el uso de medidas terapéuticas y preventivas más apropiadas.

El aislamiento de los neumococos de ciertas secreciones corporales establece un diagnóstico firme de una IRA. Por lo tanto, deben cultivarse especímenes como la sangre, el líquido pleural y los derrames del oído medio. Se desconoce la prevalencia exacta de la bacteremia asociada con neumonía neumocócica. Aunque se reconocen más de 80 serotipos de neumococos, basados en las diferencias de los polisacáridos capsulares, relativamente pocos causan infección grave. La distribución de serotipos neumocócicos asociados con enfermedad puede variar conforme a diversos parámetros, entre ellos la zona geográfica, el periodo de análisis y el grupo de edad. Los resultados de vigilancia realizada en países desarrollados, sugieren que la distribución de serotipos asociada con infección en los niños es diferente de la observada en adultos. Los serotipos 1, 3, 4, 6, 7, 9, 14, 18, 19 y 23 son los más frecuentes en las enfermedades de niños. Todos están incluidos en la vacuna antineumocócica polivalente (23 serotipos) actualmente en uso. Sin embargo, no se recomienda esta vacuna para los niños menores de dos años de edad, pues no estimula una respuesta inmunitaria adecuada en los niños pequeños.¹⁰

H. influenzae es responsable de un número elevado de infecciones invasivas, incluyendo bacteremia, me-

ningitis y neumonía. Esta especie se considera como la segunda causa de neumonía bacteriana en varias partes del mundo. Las IRA causadas por *H. influenzae* incluyen no solo neumonía (a menudo con empiema) y epiglotitis, sino también mastoiditis, sinusitis y otitis media. Una de las características más sorprendentes de las infecciones por *H. influenzae* es la relación entre la edad y la susceptibilidad. Las infecciones invasivas predominan durante la edad de inmunodeficiencia humoral relativa (3 meses a 3 años). La incidencia de la neumonía es mayor en los niños menores de cinco años, con una máxima entre los 4 y los 7 meses de edad. Debido a que *H. influenzae* muere rápidamente en el material clínico, tanto a la temperatura ambiente como refrigerado, los especímenes deben cultivarse de inmediato.

La faringitis estreptocócica es causada por *Streptococcus pyogenes*, también conocido como estreptococo beta-hemolítico (una denominación inexacta, ya que otros estreptococos pueden producir hemólisis beta), o del grupo A de Lancefield. Es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en el grupo de edad pediátrica. La incidencia máxima es al comienzo de la edad escolar (entre 5 y 8 años), aunque todos los grupos etarios son susceptibles. El diagnóstico basado únicamente en la clínica, puede ser sumamente inexacto debido a la superposición con una IRA causada por otros agentes, entre ellos los virus. Por consiguiente, la confirmación de la presencia de estreptococos del grupo A en las vías respiratorias superiores es importante para el diagnóstico y tratamiento correctos de esta infección. Existen métodos convencionales y rápidos para el diagnóstico de laboratorio. Sin embargo, varios factores todavía pueden presentar serios impedimentos al tratamiento satisfactorio de las IRA por estreptococos del grupo A y la subsiguiente prevención de secuelas no supurativas, fiebre reumática y glomerulonefritis, especialmente en áreas geográficas menos desarrolladas. La detección de antígenos de estreptococo del grupo A en especímenes faríngeos, representa uno de los adelantos más importantes en el diagnóstico rápido de la faringitis. En los últimos años, esta técnica ha empleado tecnologías de aglutinación de partículas o inmunoensayo enzimático que permiten la detección del antígeno del grupo A en el breve plazo de 10 minutos.

Se han mencionado otras bacterias como posibles causas de faringitis, entre ellas especies similares a *Corynebacterium* (e.g., *Arcanobacterium haemolyticum*), *S. aureus* e incluso enterobacterias y *Pseudomonas spp.* Sin embargo, no existen pruebas firmes de su participación en un número apreciable de casos, por lo que en estos momentos no se recomienda la búsqueda sistemática de ellas en el laboratorio. Como ya se ha indicado, en la faringe frecuentemente se encuentran ciertos agentes clásicos de neumonía o meningitis, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, no obstante, no está claro su papel como agentes causales de infecciones en este sitio.

Moraxella catarrhalis son cocos gramnegativos, se trata de un patógeno respiratorio importante que causa otitis media aguda y sinusitis y, con menos frecuencia infecciones broncopulmonares. Estudios recientes han señalado que el estado de portador de *M. catarrhalis* se presenta especialmente en los niños muy pequeños, y es sumamente frecuente cuando hay síntomas de las vías respiratorias.

Tratamiento

Al plantear el tratamiento inicial de una IRA, hay que basarse sobre todo en datos clínicos y, si es posible, también en datos epidemiológicos. Si se pueden esperar los resultados de los cultivos microbiológicos, el tratamiento será más acertado, puesto que nos ayudará a decidir si se administra un antibiótico y, en su caso, cuál y a qué dosis; pero, por otra parte, nos obliga a esperar al menos 48 horas. Por tanto, el tratamiento será con frecuencia empírico y deberá basarse en los datos de prevalencia del agente etiológico y de las resistencias en cada región, datos que deben ser actualizados periódicamente.¹¹

Los niños tratados con un antibiótico tienen un riesgo mayor de convertirse en portadores de bacterias resistentes, especialmente de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Por ello, y para evitar consecuencias no deseadas del tratamiento antibiótico (alergias, diarrea, sobreinfecciones, etc.) es preciso tener en cuenta que en algunas de las IRA no está indicado el tratamiento antibiótico, ya que son infecciones con un elevado índice de curación espontánea. Sin embargo, algunas de las IRA

pueden causar complicaciones importantes (aunque excepcionales) si no se tratan con antibióticos, como es el caso de la fiebre reumática en la faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A, la mastoiditis en el caso de la otitis media por neumococo o el absceso cerebral en la sinusitis.

Por otro lado, la atención ambulatoria es parte del manejo de elección, ya que el paciente permanece en su medio habitual y mantiene un elevado grado de autonomía para apegarse al tratamiento prescrito, lo que tiene obvias implicaciones sobre el éxito terapéutico, y en el desarrollo de resistencia bacteriana.

Tratamiento tradicional

La faringitis por estreptococo del grupo A se ha tratado con diversos tipos de penicilinas, amoxicilina sola o combinada con inhibidores de beta lactamasas. En pacientes alérgicos a la penicilina, una opción son los macrólidos. La otitis media aguda, se debe distinguir de la otitis media con derrame, ya que ameritan conductas terapéuticas diferentes. Se sugiere dar antibiótico a los menores de dos meses de edad, con o sin diagnóstico cierto, actitud que se justifica dada la posibilidad de complicaciones severas en este grupo de edad. Entre los seis meses y los dos años de edad, se recomienda el uso de antimicrobianos sólo cuando hay certeza diagnóstica o cuando hay fiebre de 39 °C y otalgia grave. En pacientes de dos años o mayores con certeza diagnóstica, se recomienda los antimicrobianos sólo en enfermedad grave. Los antimicrobianos producen beneficios en otitis media aguda, como reducción del llanto en promedio un día, se requieren dosis menores de analgésico y la fiebre dura un día menos. Si se decide iniciar tratamiento antimicrobiano en otitis media aguda, se ha empleado amoxicilina a dosis no menor 80-90 mg/kg/día. Si no hay una respuesta apropiada a las 48-72 se puede emplear una cefalosporina oral de tercera generación. En presencia de hipersensibilidad a las penicilinas, el tratamiento es un macrólido. Si la alergia es leve se puede indicar una cefalosporina oral de tercera generación. Algunos autores consideran a la rinosinusitis aguda y a la otitis media aguda como enfermedades similares debido a que el oído medio se comunica con la nasofaringe por medio de la trompa de Eustaquio. En consecuencia, los gérmenes que causan

otitis media aguda también causan rinosinusitis aguda.^{12,13} Por tanto el manejo tradicional ha sido similar con dosis altas de amoxicilina sola o su combinación con ácido clavulánico.

Cefalosporinas orales de tercera generación

Las cefalosporinas son un subgrupo de los antibióticos beta-lactámicos; en la década de 1940, Brotzu, en Italia, descubrió que los productos de un hongo del género conocido entonces como *Cephalosporium* (hoy *Acremonium*) tenían actividad contra algunas bacterias no cubiertas por el espectro de la penicilina, como *Salmonella typhi*. Estudios posteriores en Inglaterra lograron aislar a la cefalosporina C entre una diversidad de moléculas con actividad antibacteriana producidas por el hongo; la estabilidad de la cefalosporina C ante las beta-lactamasas estafilocócicas motivó la investigación y desarrollo del que sería, a la larga, el mayor grupo de antibióticos disponibles en la clínica.¹⁴ La manipulación química de esa cefalosporina, y el hallazgo de otras fuentes naturales de moléculas de estructura similar, ha dado origen a “generaciones” de cefalosporinas que, más que indicar el orden cronológico de su aparición, suele reflejar su espectro de acción. Así las cefalosporinas de primera generación tienen un efecto predominante sobre gram positivos, la segunda generación combina un efecto sobre gram positivos y algunos gramnegativos y la tercera generación el efecto se amplía para gramnegativos, a la vez que se mejora su estabilidad frente a beta lactamasas. Aunque se generaliza que los beta-lactámicos son antibióticos que inhiben la síntesis del peptidoglucano de la pared celular bacteriana, uniéndose a enzimas colectivamente denominadas “proteínas de unión a penicilina” (PBP, por Penicillin Binding Proteins), hay notables diferencias entre estos fármacos. Incluso en el grupo de las cefalosporinas orales de tercera generación (C3Go), en el que se encuentran, entre otros, cefixima (Denvar®), el ceftibuteno, el cefditoren, y el cefdinir; hay diferencias importantes en su actividad y espectro antimicrobiano. Las cefalosporinas difieren en su afinidad por las PBP, por ejemplo, cefixima ejerce gran actividad contra bacilos gramnegativos, comparada con cefalexina; y prácticamente nula actividad antiestafilocócica.^{14,15}

En otro de los patógenos más comunes en infecciones de vías respiratorias, el neumococo, la actividad de las

diferentes cefalosporinas orales puede ser muy distinta, cancelando la posibilidad de generalizar los resultados de sensibilidad del laboratorio de microbiología clínica.¹⁶ Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) típicas de varias C3Go se enlistan en la Tabla 1.

Tabla 1. Concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) de las C3Go sobre diversos agentes. La CIM de cefixima sobre los agentes susceptibles se alcanza fácilmente con una toma al día.¹⁶⁻¹⁸

	cefixima	ceftibuten	cefpodoxima
<i>S. pneumoniae</i>	0.12	8	0.25
<i>S. aureus</i>	>128	>128	4
<i>H. influenzae</i>	0.04-0.96	0.06	0.12-1
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.008	0.03	0.06
<i>E. coli</i>	0.1	0.25	1
<i>Enterobacter</i>	>128	>32	>16
<i>Proteus</i>	0.06	0.06	0.06
<i>P. aeruginosa</i>	>16	>32	>16
Bacteroides	>4	>32	8->128

Además de las diferencias farmacodinámicas, las C3Go difieren en farmacocinética. Una vista general de la farmacocinética de estas cefalosporinas aparece en la Tabla 2. Recordando que el efecto de los beta-lactámicos es dependiente del tiempo, esto es, que el mejor predictor de eficacia clínica es el tiempo que las concentraciones plasmáticas se mantienen por encima de la CIM, se puede observar que cefixima combina concentraciones plasmáticas máximas por arriba de la CIM típica de los patógenos respiratorios, *E. coli*, *Proteus* y gonococos, con una vida media más larga que ceftibuten o cefpodoxima.

Tabla 2. Características farmacocinéticas de las C3Go.²⁰

	cefixima	ceftibuteno	cefditorén	cefdinir
C _{max}	3-4.5 µg/mL	15 µg/mL	3 µg/mL	1.6 µg/mL
t _{max}	3-4 h	2.6 h	1.5-3 h	3 h
t _½	3.7 h	2.4 h	1.6 h	1.7 h
V	21 L	14 L	9.3 L	25 L

C_{max} = concentración plasmática máxima; t_{max} = tiempo para alcanzar la concentración máxima; t_½ = vida media de eliminación; V = volumen de distribución.

La actividad *in vitro* de las C3Go contra los patógenos respiratorios en México, no ha sido explorada rigurosamente, no obstante pueden hacerse algunas generalizaciones como son:

- En todo el mundo, los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), son 100% sensibles a todos los beta-lactámicos, incluyendo a las cefalosporinas.²¹
- En cepas de *Haemophilus influenzae* aisladas en México no parece haber una elevada prevalencia del fenotipo BLNAR (Beta-Lactamase Negative Ampicillin Resistant), de modo que las cefalosporinas enfrentan resistencia en menos de 5% de los casos.²²
- La mayoría de los aislamientos de *Moraxella catarrhalis* en México son resistentes a ampicilina, sin embargo, las beta-lactamasas comunes en esta especie son inactivas frente a C3Go.
- Los patógenos intracelulares (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), causantes de una fracción estimada en 10%-20% de las neumonías adquiridas en la comunidad, son intrínsecamente resistentes a beta-lactámicos.

En algunos antibióticos, como el caso de cefixima, existen diferencias farmacocinéticas importantes en las presentaciones en suspensión y cápsulas. La suspensión oral se absorbe más rápido y en mayor proporción que las cápsulas.²³

En conjunto, los datos farmacocinéticos y de sensibilidad apuntan a que cefixima y otras C3Go, tienen

una eficacia elevada en el manejo de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (con la excepción de las neumonías atípicas causadas por bacterias intracelulares). Adicionalmente, su perfil de seguridad es especialmente relevante en el ámbito pediátrico, ya que las fluoroquinolonas “respiratorias” siguen proscribas en este grupo de edad.

Ventajas adicionales de las cefalosporinas orales de tercera generación

Terapia secuencial

Una de las ventajas de las C3Go es que pueden emplearse en la terapia antimicrobiana secuencial, después de la administración intravenosa de una cefalosporina de tercera generación, en los pacientes que hayan requerido hospitalización para el manejo de infecciones de vías respiratorias graves. La terapia secuencial reduce la administración intravenosa de antibiótico de 5.6 días a 1.7, la duración de la hospitalización de 8.2 a 4.0 días, así como el costo de los antibióticos en 52%.²⁴

Palatabilidad

Ante los ojos de un paciente, el médico o los padres, las diferencias farmacológicas entre las diversas cefalosporinas, pueden pasar inadvertidas, con lo que otras características como el costo, facilidad de administración o sabor de las suspensiones pediátricas se convierten en los factores más importantes en la elección de un antimicrobiano para administración a niños. Tabla 3.

Tabla 3. Palatabilidad comparativa de suspensiones pediátricas de antibióticos.²⁵

Sabor agradable	Preferencia inconsistente	Sabor desagradable
Cefixima	Amoxicilina/ácido clavulánico	Cefpodoxima
Cefdinir	Azitromicina	Cefuroxima
Amoxicilina	Ciprofloxacino	Claritromicina
Cefalexina	Eritromicina	Clindamicina
Loracarbef/rifampicina	Trimetoprima con sulfametoxazol	Linezolid

Resistencia a antibióticos y erradicación microbiana después del tratamiento con penicilinas

El aumento de la resistencia a los agentes antimicrobianos, por parte de todos los patógenos que afectan las vías respiratorias, ha hecho su manejo antimicrobiano cada vez más difícil. El tracto respiratorio superior, incluyendo la nasofaringe, puede funcionar como un reservorio de bacterias patógenas, las cuales pueden moverse a otro sitio durante una infección viral, por ejemplo, de la nasofaringe al oído medio, causando un cuadro de otitis media aguda. Por esta razón, la incapacidad de un antibiótico para erradicar a un patógeno potencial puede ser secundaria al desarrollo de resistencia de los microorganismos a estos agentes, lo que permite la supervivencia microbiana e iniciar la recurrencia de una infección.²⁶

En un estudio se observó una alta tasa de recuperación de cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de la nasofaringe de niños con otitis media recurrentes después del tratamiento con amoxicilina, de manera que el tratamiento con amoxicilina puede generar cepas resistentes y capaces de persistir en la nasofaringe para posteriormente causar una nueva infección.²⁷

El tratamiento con cefalosporinas orales de tercera generación (cefixima [Denvar®]) en comparación con penicilinas, incrementa la tasa de erradicación microbiana en pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores (OR, 0.62; 95% CI, 0.38-1.03).^{28,29}

Alergia a penicilinas

Las cefalosporinas generalmente son seguras en pacientes con alergia a penicilina. Sin embargo, esta seguridad depende de la generación de cefalosporinas estudiada. Por ejemplo, el uso de cefalosporinas de primera generación tiene una alta tasa de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la penicilina (OR 4.79; 95% CI, 3.71 a 6.17). En contraste, la alergia cruzada fue mínima con las cefalosporinas de segunda generación (OR, 1.13; 95% CI, 0.61 a 2.12) y aún menor con la tercera generación (OR, 0.45; 95% CI, 0.18 a 1.13). Sin embargo, entre la segunda generación se ha observado una mayor probabilidad de alergia con agentes cuya cadena lateral consta de un grupo amino-benzil (cefalexina, cefaclor y cefadroxilo).³⁰

Conclusión

Varios antibióticos son seguros y efectivos en pediatría, no obstante los patógenos bacterianos desarrollan continuamente mecanismos de resistencia que limitan las opciones de tratamiento para las infecciones en niños. La elección de un antibiótico adecuado, con la dosis y duración de la administración óptimas es una de las herramientas más importantes para reducir este fenómeno. Las cefalosporinas orales, particularmente aquellas de tercera generación, tienen una cobertura antimicrobiana amplia sobre los patógenos más comunes, su empleo se asocia con altas tasas de erradicación bacteriana, especialmente en quienes que han recibido tratamiento antimicrobiano previo y se encuentran entre los antibióticos más seguros y mejor aceptados por el paciente pediátrico, por la dosis única diaria,

concentraciones plasmáticas por arriba de la CIM de la mayoría de los patógenos y una elevada adherencia por la palatabilidad de la suspensión oral, propiedades que son características de varios agentes de este grupo, especialmente cefixima (Denvar®), como lo indican los datos descritos.

Referencias

- Dirección General de Información en Salud. Base de datos defunciones 1979-2010. México: Sistema Nacional de Información en Salud.
- Organización Panamericana de la Salud. El control de las infecciones respiratorias agudas en los sistemas locales de salud. Washington DC: OPS, 1995.
- Pérez-Cuevas R, Guiscafré H, Muñoz O, Reyes H, Tomé P, Libreros V, et al. Improving physician prescribing patterns to treat rhinopharyngitis. *Soc Sci Med* 1996;42:1185-1194.
- Casey JR, Pichichero ME. Streptococcal tonsillopharyngitis in children. Meta-analysis of Cephalosporin Versus Penicillin Treatment of Group A. *Pediatrics* 2004; 113:866-82.
- Flores-Hernández S, Trejo y Pérez JA, Reyes Morales H, Pérez-Cuevas R, Guiscafré Gallardo H. Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones respiratorias agudas. *Rev Med IMSS* 2003;41(supl):S3-S14.
- Consejo Nacional de Vacunación. Infecciones respiratorias agudas. Programa de atención a la salud del niño. Manual de procedimientos técnicos. México: Secretaría de Salud, 1998.
- Torales Torales A, Mascareña de los Santos A, González Saldaña N, Rolón Arámbulo R, Campuzano de Rolón A. Infección de vías respiratorias superiores. En: González Saldaña N, Torales Torales AN, Gómez Barreto D, comp. *Infectología clínica pediátrica*, 8a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2011:64-101.
- Torales Torales A, Cob Sosa CE, Cárdenas Martínez G. Difteria. En: González Saldaña N, Torales Torales AN, Gómez Barreto D, comp. *Infectología clínica pediátrica*, 8a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2011:907-915.
- Jacobs MR. Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22 (suppl. 8):S109-S119.
- Whitney CG, Pickering LK. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:961-970.
- Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:129-140.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-1465.
- Colgan R, Powers JH. Appropriate antimicrobial prescribing: approaches that limit antibiotic resistance. *Am Fam Physician* 2001;64:999-1004.
- Greenwood D, Finch R, Davey P, Wilcox M. *Antimicrobial chemotherapy*, 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2007.
- Kernodle DS. Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. En: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI, comp. *Gram-positive pathogens*. Washington: ASM Press, 2000:609-620.
- Amábile-Cuevas CF, Arredondo-García JL. Susceptibilidad de patógenos respiratorios comunitarios mexicanos a antibióticos representativos: tasas y dificultades técnicas del monitoreo. *Rev Panam Infectol* 2009;11:31-36.
- Guay D. Cefixime. En: Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, et al., comp. *Kucers' The use of antibiotics*, 6th ed. London: Hodder-Arnold, 2010:398-404.
- Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF. *The use of antibiotics*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
- Yilmaz M, Paterson DL. Ceftizoxime, cefdinir, cefditoren, cefpodoxime, ceftibuten, cefsulodin, and cefpiramide. En: Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, et al., comp. *Kucers' The use of antibiotics*, 6th ed. London: Hodder-Arnold, 2010:390-397.
- Amábile-Cuevas CF. *Diccionario de infectología y microbiología clínica*. Ciudad de México: Comarketing Editorial, 2008.
- Amábile-Cuevas CF, Hermida-Escobedo C, Vivar R. Comparative in vitro activity of moxifloxacin by E-test against *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis* 2001;32(suppl. 1):S30-S32.
- Amábile-Cuevas CF. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:126-131.
- Tan BJK. Cefixime use in children: When and why. *Can J Infect Dis* 1995;6:204-5.
- Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KEU, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infection in children. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:709-15.
- Chavez-Bueno S, Stull TL. Antibacterial Agents in Pediatrics. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:865-80.
- Dagan R, Leibovitz E, Chelety G, Leiberman A, Porat N. Antibiotic Treatment in Acute Otitis Media Promotes Superinfection with Resistant *Streptococcus pneumoniae* Carried before Initiation of Treatment. *J Infect Dis* 2001; 183:880-6.
- Brook I, Gober AE. Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media and otitis media recurring after amoxicillin therapy. *J Med Microbiol* 2005;54:83-5.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:880-9.
- Dabernat H, Geslin P, Megraud F, Bégue P, Boulesteix J, Dubreuil C, de La Roque and et al. Effects of cefixime or co-amoxiclav treatment on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:253-8.
- Lode H. Safety and tolerability of commonly prescribed oral antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. *Am J Med* 2010;123:S26-S38.