

Antibióticos para la Otitis Media Aguda en la Era de la Resistencia Bacteriana

Ron Dagan

El único objetivo para usar los antibióticos es erradicar el agente causal en el sitio de la infección, no siendo justificable su indicación como inmunomodulador, como mencionan algunos autores. Para eliminar las bacterias, es preciso que el antibiótico tenga actividad *in vitro* sobre el microorganismo que causa la enfermedad y esa actividad se acostumbra ser evaluada por la concentración inhibitoria mínima (CIM). Entretanto, en la práctica clínica, el antibiótico solo será efectivo si alcanza concentraciones adecuadas en el sitio de la infección, persistiendo en ese sitio por el tiempo necesario para eliminar los microorganismos patogénicos. Por tanto, es preciso entender el proceso de distribución y eliminación de los antibióticos *in vivo*.

Importancia de la curva de nivel sérico

Después de administrar un antibiótico, ocurre la absorción sistémica, con aumento de los niveles séricos de esa sustancia, seguida de un plató, y luego una disminución de la concentración antes de la próxima dosis (curva de nivel sérico).

La CIM de determinado antibiótico debe ser estudiada en relación a la curva de nivel sérico. Aunque el mecanismo de acción de los antibióticos varíe bastante, esas sustancias pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: acción tiempo-dependiente y acción concentración-dependiente.

En el primer grupo, la acción del antibiótico depende del tiempo en que el nivel sérico se mantenga por encima de la CIM; en general, la exterminación de las bacterias ocurre cuando las concentraciones de esos antibióticos se mantiene por 40% o 50% del tiempo entre las dosis encima de la CIM. Esto ocurre con las penicilinas, cefalosporinas, clindamicina, cotrimoxazol y otros, que son denominados como tiempo-dependientes.

Otro grupo de antibióticos tienen una acción que depende no solo del tiempo, sino también del pico de concentración en la sangre y, para evaluar la acción de esos antibióticos, se debe analizar el tamaño del área sobre la curva encima de la CIM. Hacen parte de ese grupo las quinolonas, los macrólidos y los aminoglucósidos, denominados concentración-dependientes.

Históricamente se observa que, para un gran número de bacterias, el aumento de la tasa de cepas resistentes está relacionado con el aumento de la CIM. En general, la resistencia comienza a aumentar lentamente, más el aumento de resistencia prosigue con mayor velocidad a medida que pasan los años (aumento exponencial).

En Israel, la resistencia viene aumentando rápidamente. Hace doce años había 2% de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la eritromicina y hace poco tiempo el porcentaje de cepas resistentes subió hasta 24%. En Brasil, datos del proyecto SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) de la Organización Panamericana de Salud, indican que la evolución de la resistencia del pneumococo a la penicilina también comenzó de forma lenta y, en los últimos años está presentando un crecimiento acelerado.

Cuando la CIM se eleva, los niveles séricos de los antibióticos del grupo tiempo-dependiente permanecen por menos tiempo encima de la CIM. Para los antibióticos del segundo grupo, el área sobre la curva de nivel sérico también disminuye, pudiendo pasar el punto en que el antibiótico es eficaz.

¿Cómo comprobar la acción del antibiótico en los casos de otitis?

Las bases teóricas citadas previamente precisan de comprobación científica. Para evaluar la efectividad de antibióticos en el tratamiento de las otitis, es utilizado un modelo de estudio que incluye la doble timpanocentesis, con realización de cultivos del líquido encontrado en el oído medio. El proceso consiste en la siguiente secuencia:

- después de incluir un paciente con el diagnóstico de otitis media aguda (OMA), se realiza una timpanocentesis para una primera colecta de material destinado a exámenes bacteriológicos completos;
- se inicia la antibioterapia conforme a la programación de la investigación;
- tres a cinco días después del inicio del tratamiento, se repite la timpanocentesis y el cultivo del material del oído medio para verificar se hubo o no eliminación del agente causal;
- conforme los resultados de ese segundo cultivo, el tratamiento es mantenido por el tiempo programado o modificado.

En estudios realizados hace más de dos décadas, se verificó que había erradicación de la bacteria causal de otitis media aguda en un gran porcentaje de personas tratadas con placebo (sin antibiótico) y que la persistencia de la bacteria era más común en los casos de otitis causada por *S. pneumoniae* (84%) que por *H. influenzae* (52%).

Se afirma que los macrólidos ejercen una acción anti-infecciosa por medio de un mecanismo muy ingenioso. Así que el antibiótico entra en la corriente sanguínea, él penetra al interior de los leucocitos. Por la atracción quimiotáctica, los leucocitos se acumulan en la región inflamada en el proceso infeccioso, donde se rompen y liberan el antibiótico, justamente en el foco de la infección. Siendo liberado de los leucocitos rotos, las moléculas del antibiótico tienden a penetrar nuevamente en otras células. De hecho, los macrólidos son muy usados en enfermedades causadas por agentes que se localizan en el espacio intracelular, por eso son empleados en infecciones por *Chlamydia* sp.

En las infecciones del oído medio, por otro lado, los microorganismos están en el espacio extracelular. Es de esperar un mejor resultado de los antibióticos que actúan en ambos lados de la membrana, como ocurre como la amoxicilina y otro antibióticos beta-lactámicos.

Algunos estudios comprueban en la práctica que este mecanismo de tipo “caballo

de Troya” realmente no funciona en las otitis. En un trabajo, la azitromicina fue usada con la posología de 10 mg/kg/día por tres días; en otro, en una dosis de 7mg/kg/día durante 5 días. Sumándose ambas casuísticas, había 37 pacientes (un estudio de 12 pacientes y otro con 25) con *Streptococcus pneumoniae* sensibles a bajas concentraciones de azitromicina (CIM de 0,25 µg/mL) que tuvieron óptima respuesta clínica con tasas muy bajas de persistencia de la infección. Pero en otros 11 pacientes (6 + 5) con *Streptococcus pneumoniae*, con mayor CIM (2µg/mL), la respuesta clínica fue muy próxima a la obtenida con placebo.

Considerándose apenas las otitis medias agudas (OMA) debidas al *H. influenzae*, se constataron resultados muy semejantes a placebo en un elevado número de cepas, tanto aquellas con valores bajos de CIM (0,5µg/mL a 1µg/mL) como de valores altos (2µg/mL a 4 µg/mL).

Además la azitromicina tiene un buen sabor y su administración es fácil y cómoda, por lo que puede ser considerada un buen antibiótico para las otitis medias agudas bacterianas en la infancia.

Relación entre Farmacocinética (Pk) y Farmacodinamia (Pd): Pk / Pd

La amoxicilina ha sido indicada como un recurso útil en el tratamiento de las otitis medias agudas porque alcanza óptimas concentraciones en los tejidos del oído medio y permanece por tiempo adecuado en un nivel por encima de la CIM. Es la justificativa farmacocinética (abreviada como Pk). Más no se puede dejar de considerar la actividad antibacteriana de ese fármaco sobre los agentes responsables de la infección aguda. En otras palabras, se debe evaluar el aspecto farmacodinámico (abreviado como Pd).

Teniendo como base algunos estudios que relacionan la acción farmacodinámica (expresada por la CIM) con las propiedades farmacocinéticas (la curva de nivel sanguíneo), se puede decir que la dosis convencional de 45mg/kg/día permite un nivel encima de la CIM cuando esta tiene un nivel de corte en torno de 2µg/mL. O sea, estudios de Pk/Pd demuestran que la posología usual garantiza actividad anti-infecciosa por un tiempo suficiente para erradicar organismos con CIM que no exceda 2µg/dL. En nuestras investigaciones, se utilizó amoxicilina o una asociación de amoxicilina/clavulanato para rescatar la actividad de la amoxicilina ante cepas productoras de beta-lactamasa, mas este dato no interfiere en el estudio de la relación Pk/Pd. La persistencia bacteriológica se verificó en 5/80 (o 6%) de las otitis por *Streptococcus pneumoniae* y 9/39 (23,1%) de las causadas por el *H. influenzae*.

El aumento en las dosis diarias de amoxicilina modifica las curvas de concentración sérica, elevando el nivel de corte de la CIM. El antibiótico queda por más tiempo en un nivel más elevado, ampliando su eficacia contra los agentes que tienen una CIM de 4µg/mL. Con la elevación posológica de la amoxicilina se puede contar con un antibiótico eficaz, de bajo costo, con perfil de seguridad bien conocido y acertado. Más la tasa de fracaso bacteriológico sube, a medida que la CIM se eleva. En cuanto a la negativización bacteriológica, fue total para las bacterias cuya CIM era inferior o igual a 1µg/mL, la tasa de persistencia fue de 14% en las infecciones con cepas cuya CIM era de 4µg/mL.

La responsabilidad médica en la indicación y en el uso de los antibióticos es muy

sería, pues los microorganismos se están volviendo cada vez más resistentes a los antibióticos. Es indispensable una buena selección al usar antibióticos para evitar que su valor real se pierda, pues no hay buenas posibilidades de que surjan nuevos agentes anti-infecciosos en los próximos años.

La escogencia del antibiótico para tratar un paciente pediátrico con OMA no puede fundamentarse en la empatía del médico por un producto, sea motivado por el sabor o por la mejor comodidad en la administración, ya que los fabricantes del medicamento crean *slogans* atrayentes. Es preciso que el fármaco sea comprobadamente eficaz contra la enfermedad que se quiere eliminar.

La evidencia de protección conferida por formulaciones en dosis altas de amoxicilina

Tenemos que entender que, muchas veces, la OMA es una infección autolimitada y que la proporción de persistencia del *Streptococcus pneumoniae* y del *Haemophilus influenzae*, después de dos a siete días de placebo, es de 84% y de 62%, respectivamente. Por este motivo, cualquier antibiótico que erradique 50% de los *H. influenzae*, en cinco días, será excelente.

Tomando como ejemplo las OMA por *H. influenzae* (Hi), tratadas con amoxicilina, en la dosis de 45 a 50 mg/kg, tenemos estudios (Howie et al. Clin Pediatr 1972; 11:205) que analizaron la importancia de la producción de las beta-lactamasas. Para el Hi no productor de beta-lactamasa (HiBL-), la persistencia fue de 21% a 30%, en cuanto que, para las cepas productoras de beta-lactamasas (HiBL+), fue de 60% (similar a persistencia con placebo). Por tanto, este mecanismo de resistencia no parece ser influenciado por la amoxicilina, por lo menos en esta dosis. Pero ¿Qué sucede frente a la nueva dosis recomendada de 80mg/kg? Para el HiBL- la persistencia fue de 16% y para el HiBL+, de 38%.

Hace aproximadamente 7 años, creíamos que una dosis de ceftriaxona era suficiente para el tratamiento de las OMA, inclusive en el caso de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. Más, en el estudio conducido por nuestro grupo (Leibovitz et al; 2000), donde comparamos una dosis *versus* tres dosis de ceftriaxona, no hubo falla bacteriológica en el tratamiento de las otitis causadas por Hi o *Streptococcus pneumoniae* sensibles a penicilina después de una dosis única de antibiótico. Lo mismo no sucedió con las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, se verificó fallas terapéuticas en 53% y 5% ($p < 0,005$) de los casos tratados con esquemas de una y tres dosis, respectivamente. Esta fue la base científica para la recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría (Estados Unidos), el esquema de tres dosis de ceftriaxona para el tratamiento de la OMA.

En relación a la acetil-cefuroxima y al cefaclor, ambas drogas son eficaces para tratar *Streptococcus pneumoniae* sensible a la penicilina, ya que la persistencia de las cepas es nula cuando las comparamos a placebo (0 vs. 84%). Para las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia, aumenta el porcentaje de fallas con el cefaclor. Para el Hi, el cefaclor también presenta mayor porcentaje de fallas terapéuticas (15% cefuroxima vs. 40% cefaclor vs. 100% placebo).

En relación a la amoxicilina, en una dosis de 80 mg/kg/día, nuestro grupo de Israel publicó en el 2003, en Pediatrics Infectious Diseases Journal, un estudio en que

fueron incluidos 50 pacientes con el número total de 65 patógenos respiratorios. En el primer día del estudio, 28% de los patógenos eran *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, 9% *Streptococcus pneumoniae* sensibles a la penicilina, 38% HiBL-, 20% HiBL+ y los porcentajes de *M. catarrhalis* y *P. aeruginosa* fueron muy bajos. Entre el cuarto y sexto días de tratamiento con altas dosis de amoxicilina, observamos que la mayoría de los pacientes había evolucionado favorablemente. No encontramos cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles, más 24% eran cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes, 46% estaban representados por el HiBL+ y 24% por el HiBL- y 6% por la *M. catarrhalis* y *P. aeruginosa*.

Esto nos muestra que los dos problemas en relación a los pacientes que no respondieron son los siguientes. Si nos referimos al tratamiento con amoxicilina en altas dosis, necesitaremos de una droga activa frente a las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes y de HiBL+, y esto implica en un corte Pk/Pd mayor que 2µg/mL para el *Streptococcus pneumoniae* y actividad estable de las beta-lactamasas para Hi. La droga de elección será la asociación amoxicilina/ácido clavulánico, en la dosis de 90 mg/kg/día, de amoxicilina, para que se ajuste al punto de corte Pk/Pd de 4µg/mL. Paralelamente, Bottenfield et al, condujeron un estudio para evaluar la incidencia de diarrea frente a esta nueva formulación, en comparación con las dosis habituales. No se observaron diferencias significativas (incidencia de 5-6% para ambos grupos, en el segundo y tercer día de tratamiento).

Otro estudio que publicamos algunos años atrás, donde evaluábamos la eficacia de la amoxicilina/ácido clavulánico, en la dosis de 90 mg/kg/día, para la OMA, en 175 pacientes. La proporción de erradicación fue de 99% para *Streptococcus pneumoniae* y de 90% para el Hi, de 97% para el total de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y Hi que fallaron con la penicilina, y de 100% para *M. catarrhalis* junto con la *P. aeruginosa*. Esto nos proporcionó una erradicación global muy buena (96%). En otro estudio realizado por nuestro grupo, observamos una disminución significativa del porcentaje de cepas resistentes, cuando comparamos ambas formulaciones (6% vs 2% para el *Streptococcus pneumoniae* y 23,1% vs 6,3% para el Hi). Si resumimos el conjunto de estudios clínicos doble-ciegos que evaluaron los esquemas habituales de tratamiento (cefaclor, cefuroxima, amoxicilina o amoxicilina/clavulanato, 45-50mg/kg/día, azitromicina, cotrimoxazol, ceftriaxona en dosis única o triple y amoxicilina/clavulanato 90 mg/kg/día), observaremos que todos funcionan bien cuando se trata de *Streptococcus pneumoniae* sensible a la penicilina. Más los esquemas que presentaron menor falla bacteriológica en el 4to - 6to día de tratamiento (cuando se incluyó todo el espectro de microorganismos causantes) fueron la ceftriaxona, en esquema de tres dosis, y la asociación amoxicilina (dosis alta)/ácido clavulánico.

Lecturas recomendadas

1. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS, Schutze GE, Kim KS, Mason EO, Wald ER. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2005 Jun 15;40(12):1738-44.
2. Wald ER. To treat or not to treat. Pediatrics. 2005 Apr;115(4):1087-9.
3. Hoberman A, Paradise JL, Greenberg DP, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK. Penicillin susceptibility of pneumococcal isolates causing acute otitis media in children: seasonal variation. Pediatr Infect Dis J. 2005 Feb;24(2):115-20.
4. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. J Infect Dis. 2005 Aug 1;192(3):367-76.
5. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis. 2005 Jun;11(6):829-37.
6. Segal N, Leibovitz E, Dagan R, Leiberman A. Acute otitis media-diagnosis and treatment in the era of antibiotic resistant organisms: Updated clinical practice guidelines. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005 Jun 12;
7. Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E, Rosenblut A, Johnson CE, Huff A, Bandekar R, Wynne B. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 2005 Jun;24(6):525-32.
8. Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, Leibovitz E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. J Infect Dis. 2005 Jun 1;191(11):1869-75.
9. Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Dec;12(6):488-94.