

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

Las opciones de tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas son múltiples (antipiréticos, antitusígenos, mucolíticos, expectorantes, antibióticos) y de eficacia relativa. Por tanto, es de importancia extrema evaluar tratamientos alternativos de eficacia y seguridad probadas por estudios farmacológicos y clínicos. La activación de los mecanismos innatos de defensa del sistema inmunitario mediante inmunomoduladores, obtenidos a partir de sustancias de origen natural, constituye una estrategia innovadora en el abordaje farmacoterapéutico del resfriado común.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN ÁLVAREZ. Doctora en Farmacia. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

La infección de las vías respiratorias altas conocida como resfriado común es la enfermedad que afecta con mayor frecuencia al ser humano y la produce un gran número de virus. El número de episodios clínicos es mayor durante la infancia y disminuye progresivamente con la edad. Los niños son especialmente vulnerables a la infección vírica por el incipiente desarrollo de su inmunidad frente a la mayoría de los virus causantes. La incidencia de esta enfermedad es más elevada en las estaciones de otoño e invierno debido a una mayor supervivencia de los virus a bajas temperaturas y al contagio interpersonal como consecuencia de una cohabitación más prolongada en espacios cerrados.

ETIOLOGÍA DEL RESFRIADO COMÚN

Los rinovirus están presentes todo el año y son los implicados con mayor frecuencia en el resfriado común, aunque predominan en el inicio del otoño y al final de la primavera. El rinovirus se replica preferentemente a las temperaturas relativamente bajas del tracto superior. El coronavirus y el virus respiratorio sincitial (VRS) son, asimismo, frecuentes causas de resfriado común. También son agentes etiológicos, aunque más raramente, adenovirus, enterovirus, influenza y parainfluenza. El VRS, influenza y parainfluenza predominan en invierno. Muy ocasionalmente, infecciones no víricas producidas por bacterias pueden presentar una sintomatología indistinguible del resfriado común en las fases iniciales. El gran número de virus involucrados en el resfriado común (101 serotipos de rinovirus conocidos) supone, por tanto, un obstáculo para el desarrollo de una inmunidad absoluta ante la enfermedad, si bien la inmunidad específica de serotipo es de por vida.

PATOGÉNESIS DEL RESFRIADO COMÚN

Las células epiteliales del tracto respiratorio superior son invadidas por el virus, lo que provoca la liberación de mediadores de la inflamación que incrementan la permeabilidad vascular y, como consecuencia, producen edema y obstrucción nasal. En caso de que exista previamente hiperreactividad bronquial o asma, se produce broncoconstricción. El virus, además, altera los mecanismos de aclaramiento mucociliar, provocando destrucción de cilios de hasta 6 semanas de duración. Probablemente el frío contribuya a la etiología del resfriado común. Y así, la rinitis vasomotora que se produce como reacción al frío podría favorecer cierta atonía en el aclaramiento mucociliar del epitelio respiratorio, lo que se supone que puede facilitar la colonización de la mucosa por virus respiratorios.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SINTOMÁTICO DEL RESFRIADO COMÚN

El tratamiento del resfriado común debe basarse, ocasionalmente, en fármacos (antitusígenos, antitérmicos, mucolíticos, descongestionantes nasales y antihistamínicos) para el alivio de los síntomas (fiebre, dolor, tos), y en antibióticos, de forma muy restrictiva, cuando exista sospecha de sobreinfección. En la mayoría de los casos es suficiente el tratamiento sintomático con antitérmicos, ambiente húmedo y medidas generales de soporte. No está indicado el uso de broncodilatadores β_2 si no hay signos de broncoespasmo.

Los antibióticos no deben utilizarse nunca en la fase inicial del resfriado común. La utilización de antibióticos no previene las complicaciones bacterianas y selecciona la aparición de ce-



Pelargonium sidoides, planta herbácea a partir de la cual se elabora un nuevo medicamento para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior.

pas resistentes. Sin embargo, un 30% de los resfriados es tratado principalmente con antibióticos.

Los antitusígenos deben utilizarse exclusivamente en casos de tos seca, no productiva, o cuando ésta sea tan intensa que interfiera gravemente en el descanso de la persona y su actividad diaria, o llegue a producir otras complicaciones. La mayoría de los fármacos antitusígenos reducen la tos mediante depresión del centro bulbar de la tos y los más utilizados son derivados opiáceos. Entre los que se utilizan destacan: codeína, folcodina, dextrometorfano, noscapina, difenhidramina y bromofeniramina, y bromuro de ipratropio.

En el grupo de los modificadores de la secreción traqueobronquial se incluyen los mucolíticos, expectorantes y demulcentes. El agua es el único mucolítico que ha mostrado eficacia, por lo que debe recomendarse la ingesta abundante de líquidos como base del tratamiento. La deshidratación repercute en una mayor reabsorción de agua por el epitelio bronquial. Entre los modificadores de la secreción bronquial que se utilizan destacan: N-acetilcisteína, S-carboximetilcisteína, guaiafenesina, bromhexina y ambroxol.

ENTIDADES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

NASOFARINGITIS

La nasofaringitis aguda es la enfermedad infecciosa más frecuente en la infancia, y su importancia se debe a las posibles complicaciones en que puede derivar: otitis y sinusitis.

Aunque es más frecuente en niños pequeños, afecta a cualquier grupo de edad. El contagio tiene lugar por vía aérea o por contacto directo con secreciones infectadas. Mayoritariamente, la nasofaringitis es producida por rinovirus (30-35%), coronavirus (10%), parainfluenza, VRS, influenza y adenovirus (15%) y enterovirus (5%). Las bacterias son mucho menos frecuentes y, en general, infectan la nasofaringe de forma secundaria: *Streptococcus* del grupo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Tras un tiempo de incubación de 24-48 h aparecen los síntomas: rinorrea serosa, obstrucción nasal, molestias faríngeas, estornudos y cierto grado de hipermia conjuntival y lagrimeo. El 50% de los pacientes presenta fiebre y un 25% refiere mialgias. La sintomatología puede durar hasta una semana, aunque la rinorrea puede persistir incluso dos semanas, y la tos, cuatro semanas.

El tratamiento es exclusivamente sintomático. Para la fiebre y el malestar se puede utilizar paracetamol (15 mg/kg cada 4-6 h), ibuprofeno (10 mg/kg cada 4-6 h), o ácido acetilsalicílico con precaución y nunca en niños, ya que su utilización durante la infección por virus influenza se ha asociado con la aparición de síndrome de Reye.

ADENOIDITIS

La infección vírica de la nasofaringe favorece la invasión de los tejidos por microorganismos patógenos inactivos que originan complicaciones bacterianas como sinusitis, otitis o adenoiditis.

Las infecciones repetidas de la rinofaringe dan lugar a una hipertrofia del tejido adenoideo. Esta hipertrofia aumenta durante la infección y tras la resolución de ésta las adenoides (amígdalas faríngeas) recuperan su tamaño. De no ser así, la hipertrofia se haría crónica ya que ésta obstaculizaría la ventilación con acumulación de secreciones y aparición de infección. Las bacterias que más frecuentemente originan adenoiditis son: *Streptococcus* del grupo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*. La adenoiditis se manifiesta como rinorrea purulenta, fiebre ocasional, a veces elevada, otalgia (dolor de oídos) e incluso otitis supurada.

Los lavados frecuentes de la nariz con suero fisiológico a presión suficiente tienen la finalidad de arrastrar el moco acumulado. El tratamiento de primera elección es la amoxicilina por vía oral y cuando ésta es ineficaz o existe una prevalencia elevada de gérmenes productores de β -lactamasa se pueden utilizar otros fármacos alternativos como cefaclor, cefalexina, o amoxicilina-ácido clavulánico.

FARINGOAMIGDALITIS

La faringoamigdalitis consiste en una inflamación de las membranas orofaríngeas y amígdalas palatinas que cursa benignamente. Las faringoamigdalitis agudas pediátricas son producidas por virus, en general. Son enfermedades agudas autolimitadas con una duración de 4-10 días en caso de etiología viral, y un tiempo algo más prolongado si el microorganismo responsable es el estreptococo del grupo A, e incluso si la enfermedad no ha sido tratada. Los virus más comúnmente involucrados son adenovirus, parainfluenza, virus de Epstein-Barr y Coxsackie que, tras penetrar por vía oral o respiratoria, se asientan en la faringe y ganglios linfáticos regionales. En las faringoamigdalitis bacterianas, el microorganismo más comúnmente implicado es *Streptococcus* β -hemolítico del grupo A. Las manifestaciones clínicas varían en función del agente causal.

Las faringitis no estreptocócicas no precisan tratamiento antibiótico, sobre todo si se sospecha de que la etiología es viral. Sin embargo, en casos de etiología específica, como *Pneumocystis pneumoniae*, estarían indicados los macrólidos; y ceftriaxona en dosis única o ciprofloxacino en caso de *Neisseria gonorrhoeae*. En las infecciones por *Streptococcus pyogenes* el tratamiento de elección es la penicilina resistente a penicilinas, bencilpenicilina benzatina intramuscular o penicilina oral, manteniendo la penicilina por vía oral durante 10 días para erradicar el germen de la faringe y prevenir la fiebre reumática. Con la bencilpenicilina benzatina en dosis única se obtienen niveles sanguíneos de penicilina muy duraderos (detectables durante 3 o 4 semanas) y ha demostrado una disminución de la tasa de fiebre reumática. En caso de fracaso terapéutico con penicilina o de recurrencia se puede utilizar amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas, clindamicina o macrólidos (principal alternativa en caso de alergia a penicilinas y derivados).

SINUSITIS

Es la inflamación de la mucosa que reviste los senos paranasales debida a la invasión vírica. Provoca un ascenso en la producción de moco, dificulta su salida y genera una presión in-

trasinusal negativa que favorece la invasión bacteriana de los senos a partir de las fosas nasales. Además, la función ciliar puede estar alterada a causa del aire frío y seco o del uso de vasoconstrictores nasales, lo que favorece aún más la infección bacteriana. En la sinusitis maxilar aguda pediátrica los gérmenes bacterianos que mayoritariamente se han aislado son: *Streptococcus pneumoniae* (25-30%), *Haemophilus influenzae* no tipable (20%), *Moraxella catarrhalis* (20%) y, en menor medida, *Streptococcus* β -hemolítico de grupo A. Los que más frecuentemente se han cultivado a partir de pacientes con sinusitis crónica son: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, y gérmenes anaerobios como *Bacteroides spp* y *Fusobacterium spp*. Los virus que se han detectado con mayor frecuencia son: rinovirus, influenza y parainfluenza, que parecen jugar un papel favorecedor de la infección bacteriana. La sintomatología cursa con rinorrea purulenta, tos persistente, dolor de cabeza, fiebre y respiración maloliente. En los niños, sobre todo en los más pequeños, los síntomas más frecuentes son rinorrea purulenta, tos y respiración maloliente, en forma de un resfriado común más severo y de mayor duración de lo habitual.

La sinusitis aguda tiene una tasa espontánea de curación del 40% por lo que está justificada la espera de unos días antes de iniciar el tratamiento en los niños, siempre y cuando no existan complicaciones y se lleve a cabo un correcto seguimiento clínico del paciente. En caso de precisarse tratamiento antimicrobiano, si se sospecha que la infección está causada por *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina, si se utiliza amoxicilina se deberá aumentar la dosis hasta 60-90 mg/kg/día. En caso de sinusitis recurrente, se han obtenido resultados positivos con diferentes tratamientos profilácticos: dosis única nocturna de trimetoprim-sulfametoxazol durante 3 meses, amoxicilina 20 mg/kg en dosis única diaria y azitromicina 10 mg/kg en dosis única semanal durante los meses de máxima incidencia (octubre- marzo). En asociación a los antimicrobianos se suelen administrar inhalaciones de fenilefrina 0,25%-0,50% y analgésicos en la edad pediátrica.

OTITIS MEDIA

La otitis media consiste en la presencia de exudado o derrame (seroso, mucoso, purulento o mixto) en la cavidad del oído medio, acompañada de signos y síntomas de infección. La duración del exudado, junto con la presencia o no de síntomas agudos permite clasificar la otitis media en diferentes formas clínicas, siendo la más frecuente de todas ellas la otitis media aguda (OMA). La OMA suele estar precedida por infección de origen viral de las vías respiratorias superiores, lo que produce inflamación y obstrucción de la trompa de Eustaquio. En cuanto a los gérmenes causales, los virus desempeñan un papel crucial en la etiopatogénesis de la OMA y su frecuencia aumenta durante las epidemias de VRS, influenza A o rinovirus. El VRS es el más frecuente en las secreciones de oído medio, seguido de los rinovirus, virus de la gripe y adenovirus; y a éstos se atribuye la ineficacia del tratamiento en algunos casos de OMA. Respecto a las bacterias, se han aislado en las secreciones del oído medio en el 50-70% de los episodios de OMA. Los gérmenes más fre-

cuentes son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, y mucho menos frecuentes *Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus* y los gramnegativos. La OMA es más frecuente en niños, especialmente entre 3 y 36 meses, porque la trompa de Eustaquio es más corta, horizontal y ancha, en comparación con la del adulto. En adolescentes y adultos es menos frecuente, sin embargo, las secuelas significativas arrastradas desde la infancia pueden tener cierta incidencia. El síntoma más importante de la OMA es la otalgia (dolor de oídos) que aparece, en general, de forma brusca y frecuentemente por la noche. En el lactante, la otalgia se manifiesta por un llanto intenso y difícil de calmar, aunque otras veces el único signo es el rechazo del alimento.

La otitis media aguda se trata con el fin de evitar complicaciones como mastoiditis, meningitis y abscesos cerebrales, a pesar de que la resolución espontánea es del 81%. En el resto de los pacientes debe iniciarse tratamiento antibiótico. El tratamiento de primera línea es amoxicilina durante 10 días; si no hay respuesta en 72 h se deben administrar antibióticos con resistencia a β -lactamasas (ceftriaxona i.v. en una dosis). El tratamiento de segunda línea consiste en amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporina oral de segunda generación (cefuroxima), trimetoprim-sulfametoxazol, claritromicina o azitromicina. En caso de alergia a penicilina se debe administrar claritromicina o azitromicina. El tratamiento de tercera línea se administra en casos de neumococo resistente a penicilina: clindamicina, ceftriaxona o amoxicilina en dosis altas (70 mg/kg) o amoxicilina combinada con β -lactamasa (40/40mg/kg) durante 10 días.

BRONQUITIS AGUDA

La bronquitis o traqueobronquitis aguda consiste en una inflamación transitoria de la tráquea y los bronquios principales, generalmente asociada a infecciones del tracto respiratorio causadas por virus en un 90% aproximadamente (influenza A y B, parainfluenza, VRS, coronavirus y rinovirus). La manifestación clínica principal y a veces única es la tos, que se inicia al cabo de 3-4 días de síntomas típicos de infección de vías respiratorias altas. La tos, en un principio seca, se vuelve productiva en unos días y con frecuencia se torna purulenta debido a la acumulación de leucocitos. Puede cursar en accesos y acompañarse de vómitos y dolor referido en el área traqueal/esternal. En el caso de que aparezca una sobreinfección bacteriana secundaria se manifiesta con fiebre y abundantes secreciones en el tracto respiratorio. Los síntomas se resuelven en un máximo de 2-3 semanas.

En las bronquitis agudas, en general es suficiente el tratamiento sintomático porque suelen ser de etiología vírica, sobre todo en los niños; sin embargo, en las exacerbaciones agudas de una bronquitis crónica puede estar justificada la administración de amoxicilina, o como alternativa el cotrimoxazol. Así, el tratamiento antimicrobiano empírico puede estar indicado en situaciones especiales:

- Cuando se sospecha infección bacteriana secundaria, en pacientes con neumopatías previas o en bronquitis febriles que se

prolongan o empeoran, el tratamiento de elección es un β -lactámico resistente a β -lactamasas, amoxicilina/clavulánico por vía oral 80 mg/kg/día (de amoxicilina) en tres dosis. En caso de alergia a β -lactámicos la alternativa es la eritromicina por vía oral 30-50 mg/kg/día en 3-4 dosis (máximo 2 g/día).

- En la traqueítis bacteriana, que es una entidad específica, infrecuente, equivalente a una forma de infección bacteriana invasora. Puede constituir una verdadera urgencia médica, requiere ingreso hospitalario y tratamiento antimicrobiano agresivo. En la traqueítis bacteriana, el tratamiento de elección es un β -lactámico de amplio espectro, por vía intravenosa: amoxicilina/clavulánico a razón de 100 mg/kg/día (de amoxicilina), en 3-4 dosis; cefuroxima, a razón de 50-100 mg/kg/día, en tres dosis.

Si existe sospecha de participación de *Bordetella*, *Mycoplasma* o *Chlamydia*, el tratamiento de elección es un macrólido por vía oral. Los macrólidos, además de su acción antibacteriana, ejercen un efecto antiinflamatorio que podría contribuir a la reducción del número de procesos: eritromicina, a razón de 30-50 mg/kg/día, en 3-4 dosis (máximo 2 g/día); durante 7-10 días (hasta 21 días en el caso de *C. pneumoniae*); claritromicina, a razón de 15 mg/kg/día, en 2 dosis, durante 10 días (máximo 500 mg/dosis); azitromicina, a razón de 10 mg/kg/día, una dosis/día (máximo 500 mg/dosis), durante 5 días.

Otras alternativas son doxiciclina (a partir de los 8 años, 2-4 mg/kg/día, en 2 dosis, durante 7-10 días, por vía oral; las reacciones adversas pueden ser frecuentes y graves) y fluorquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino), a partir de los 18 años, durante 7-10 días, por vía oral. Estas últimas se emplean sobre todo cuando se trata de microorganismos multirresistentes. La incidencia general de efectos adversos es baja y en su mayoría de carácter leve.

NOVEDADES TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL RESFRIADO COMÚN

Se ha estudiado un tratamiento alternativo para el resfriado común basado en un preparado fitoterapéutico elaborado con las raíces de *Pelargonium sidoides*, que posee un excelente perfil de seguridad.

P. sidoides es una planta herbácea perenne que se ha utilizado en la medicina popular tradicional del sur de África para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior. Diversas evaluaciones *in vitro* de dicha preparación herbácea y sus componentes aislados han mostrado actividad antiviral y antibacteriana y una notable capacidad inmunomoduladora. Actualmente, se está utilizando en Europa en forma de preparados fitoterapéuticos para el tratamiento de infecciones respiratorias. Existe evidencia de su eficacia y/o efectividad para el tratamiento de la bronquitis aguda a partir de ensayos clínicos de rigor. Con este preparado basado en el *P. sidoides* la tasa de replicación del virus es mucho menor, y los marcadores del sistema inmunitario aumentan más rápidamente. Además, su efecto antimicrobiano ayuda a prevenir las infecciones recurrentes, así como las suprainfecciones bacterianas cuando se administra durante la infección vírica. **Of**