



# INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS Y BAJAS, ¿ES NECESARIO USAR TANTOS ANTIBIÓTICOS?

## Jesús Ortega Martínez

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Navarrete. La Rioja. GdT Enfermedades Infecciosas de semFYC

## Coro Sánchez Hernández

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Virgen Peregrina. Pontevedra. Grupo PAPPS Infecciosas

## Ana Carmen Cisneros Javierre

Médico Residente de segundo año en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Santa Hortensia y Hospital Universitario La Princesa. Madrid

## Influencia de la pandemia Covid-19

El impacto de las medidas básicas de prevención adoptadas durante la pandemia (lavado de manos, higiene respiratoria, uso de mascarillas) ha sido determinante para reducir las infecciones respiratorias. En algunos países se ha podido evidenciar que estas medidas de prevención han disminuido incluso la enfermedad neumocócica invasiva<sup>9</sup>.

La influencia de la COVID-19 sobre las resistencias se debe a múltiples factores, entre ellos, el uso inadecuado de los antibióticos debido a situaciones que generan sospecha de coinfecciones bacterianas y a la existencia de recomendaciones no siempre basadas en evidencias de buena calidad. Se estima que las  $\frac{3}{4}$  partes de los pacientes con SARS-CoV-2 recibieron antibióticos, prescripción mucho mayor que la prevalencia estimada de coinfección<sup>10</sup>.

En el ámbito hospitalario se han usado antibióticos para tratar cuadros de COVID-19 en más del 72 % de los casos. Se han elegido antibióticos de amplio espectro, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación, que favorecen el desarrollo de infecciones más graves por gramnegativos. En el medio extrahospitalario, el consumo de antimicrobianos se redujo un 21 %, probablemente debido al confinamiento severo de los ciudadanos, menor acceso de los pacientes a los sistemas de salud y menor posibilidad de circulación de los patógenos respiratorios. Sin embargo, se ha producido un aumento en el consumo de azitromicina recomendada en los protocolos de la primera ola pandémica<sup>11</sup>.

Los pacientes con EPOC y COVID-19 presentan la dificultad de tener que distinguir los síntomas de una exacerbación típica de los de la COVID-19 y, en ocasiones, se pueden solapar. Esta situación parece aumentar la probabilidad de coinfección bacteriana, pero la recuperación del estado basal depende más de las condiciones clínicas del paciente que de la coinfección<sup>12</sup>.

Respecto a la letalidad, sabemos que la coinfección de *S. pneumoniae*-influenza favorece la letalidad, pero los estudios aún son limitados para arrojar datos respecto a la coinfección con SARS-CoV-2<sup>13</sup>.

La OMS ha manifestado su preocupación por el posible agravamiento de las resistencias en el contexto de la pandemia COVID-19. Según datos provenientes del Sistema de Vigilancia Global de las Resistencias Antimicrobianas, son pocos los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 que requieren antibióticos, por lo que recomiendan evitar su uso en pacientes con casos leves o en los casos moderados que no tengan justificación clínica para recibirlos. Por parte del PRAN, se han elaborado recomendaciones para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia en España que incluyen buscar el asesoramiento del equipo PROA del hospital o del área de salud correspondiente, apoyar la decisión clínica en valores indirectos, como ciertos biomarcadores, cuando estén disponibles, y evitar la profilaxis antibiótica de forma generalizada ante la falta de evidencia y sus potenciales efectos adversos<sup>1</sup>.

## Microorganismos implicados en las infecciones respiratorias

En la mayoría de los casos no se identifica el patógeno, porque no se aísla, porque las pruebas no se realizan debido a los problemas para obtener muestras en Atención Primaria, por el acceso limitado a los diagnósticos y a que el resultado se obtendría después de haber tenido que tomar la decisión de tratamiento. Los patógenos bacterianos aislados con mayor frecuencia en la comunidad son el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*. Las bronquitis agudas son de etiología vírica en más del 95 % de los casos<sup>2, 8</sup> (tabla 1).

## Mecanismos de adquisición de resistencias de los microorganismos y resistencias esperadas

El uso de antibióticos selecciona mutantes resistentes, dependiendo de la dosis, la frecuencia, la farmacocinética (concentración del antibiótico en la mucosa respiratoria) y el tiempo durante el que se alcanzan concentraciones iguales o superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las mutantes. Este hecho se ha documentado ampliamente en los pacientes con EPOC. En Atención Primaria, el uso de antibióticos se asocia a la aparición de resistencias al menos durante los primeros 12 meses postratamiento, una relación que es más fuerte en los primeros 2 y 3 meses<sup>14</sup>.

**Tabla 1. Microorganismos más frecuentemente implicados en las infecciones respiratorias**

Otitis media aguda	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> 33 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> 27 %</li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i> 5 %</li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i> 2 %</li> <li>• <i>Moraxella catharralis</i> 1 %</li> </ul> <p>Vírica</p>
Sinusitis aguda	<p>Vírica 90 % (rinovirus, virus de la influenza, parainfluenza)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i> 20-43 %</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> 22-33 %</li> <li>• <i>Moraxella catharralis</i> 2-10 %</li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul> <p>10 % Anaerobios</p>
Faringoamigdalitis aguda	<p>Vírica 80-90 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i> 5-15 %</li> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 10-15 %</li> <li>• <i>Chlamydia pneumoniae</i> 8-10 %</li> </ul>
Exacerbación de EPOC*	<p>Bacteriana 50-70 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> 50 %</li> <li>• <i>Moraxella catharralis</i> 10-30 %</li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i> 15-25 %</li> <li>• Enterobacterias y atípicos (<i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>)</li> </ul> <p>Vírica 30-40 %</p> <p>Mixta 10-20 %</p>
Neumonía comunitaria**	<p>Patógeno no identificado 40-60 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i> 14-36 %</li> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 16-33 %</li> <li>• <i>Chlamydia pneumoniae</i> 12-37 %</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> 1-14 %</li> <li>• <i>Legionella</i> spp. 2 %</li> </ul> <p>Vírica 15-33 %</p>

\* Un 20 % son de origen mixto, vírico y bacteriano, porcentaje que es superior en las exacerbaciones graves, en las que hay un aumento de microorganismos gramnegativos entéricos y específicamente de *P. aeruginosa*. Los factores de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* son la hospitalización reciente, la institucionalización, la administración de antibióticos en los 3 meses previos o más de 4 veces al año, volumen espiratorio forzado el primer segundo (FEV1) < 30 %, el tratamiento previo con corticoides orales, la presencia de bronquiectasias y la colonización o aislamiento previo de *P. aeruginosa*.

\*\* A pesar de la heterogeneidad de los estudios en cuanto a datos microbiológicos y la problemática con el diagnóstico de «atípicos», el neumococo es la causa más común en la mayoría de las series, si bien la utilización de los nuevos métodos moleculares multidiana (paneles multiplex) puede aumentar la diversidad de los patógenos y de los virus.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adaptada de las referencias 2 y 8.

**Tabla 2. Duración y tratamiento recomendado en las infecciones del tracto respiratorio**

Tipo de infección	Duración recomendada (días)	Antibiótico de elección (vía oral)
Faringoamigdalitis aguda si sospecha de EBHGA (a)	5-10 d (5 d azitromicina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina V 500 mg/12 h (o penicilina G benzatrina im 1,2 mUI im dosis única) o</li> <li>• Amoxicilina 500 mg/8 h/10 días h (GR A) Alternativa: azitromicina 500 mg/24 h (GR B)</li> </ul>
Sinusitis aguda sin mejoría en 48-72 h (b)	5-7 d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina 500-1.000 mg/8 h (GR C)</li> <li>• Si no mejora en 48-72 h o comorbilidades: amoxicilina- clavulánico 500-875/125 mg/8 h (GR D)</li> <li>• Alternativa: levofloxacino 500 mg/24 h (GR A)</li> </ul>
Otitis media aguda sin mejoría en 48-72 h (c)	7 d (3 d azitromicina) (10 d amoxicilina-clavulánico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina 500-1.000 mg/8 h (GR C)</li> <li>• Si no mejora en 48-72 h, grave: amoxicilina-clavulánico 500- 875/125 mg/8 h (GR A)</li> <li>• Alternativa: azitromicina 500 mg/24 h (GR A)</li> </ul>
Exacerbación de la EPOC si infección bacteriana (d)	5-7 d ( <i>P. aeruginosa</i> : 10-14 d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina-clavulánico 500-875/125 mg/8 h (GR A)</li> <li>• Alternativa: levofloxacino 500 mg/24 h (GR C). Si riesgo de <i>P. aeruginosa</i> (GR A)</li> </ul>
Neumonía comunitaria (e)	5d (3 d en «atípicos», salvo <i>Legionella</i> 7 d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 años sin enfermedad crónica: amoxicilina 1.000 mg/8 h (GR A)</li> <li>• &gt; 65 años o con enfermedad crónica: amoxicilina-clavulánico 875/125 mg c/8 h (GR A)</li> <li>• Atípicos: azitromicina 500 mg/24 h (GR A)</li> <li>• Alternativa: levofloxacino 500 mg/24 h (GR C en &lt; 65 años y GR A en &gt; 65 años y atípicos)</li> </ul>

EBHGA: estreptococo β-hemolítico del grupo A; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; im: intramuscular.

(a) El 80-95 % remiten espontáneamente en 7 días (la duración del tratamiento se ha establecido en 10 días para evitar la colonización persistente y el riesgo de complicaciones, como la fiebre reumática, excepto para la azitromicina, que se establece en 5 días). Empiezan a publicarse datos que muestran la no inferioridad de pautas de 5 días de penicilina V frente a 1022. (b) La mayoría cura espontáneamente en 14 días. Si se usan antibióticos, se recomienda una pauta de 5 días en adultos. (c) Elevada tasa de curación espontánea y riesgo muy bajo de complicaciones. Tratar únicamente si los síntomas persisten o empeoran a las 48-72 horas en pautas de 5-7 días para cuadros leve-moderados. (d) En los casos de EPOC leve con sospecha de etiología bacteriana, valorar el uso de amoxicilina sola. En infecciones por *P. aeruginosa*, el tratamiento puede prolongarse hasta 10-14 días<sup>23</sup>. (e) La duración del tratamiento antibiótico debe individualizarse y basarse en criterios de estabilidad clínica, con un mínimo de 5 días y pudiendo suspenderse tras 48 horas de estabilidad clínica. En caso de neumonía necrosante, absceso pulmonar, derrame pleural complicado, infecciones extrapulmonares o sospecha de microorganismos no comunes (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, anaerobios, *Legionella*, etc.), debe considerarse prolongar el tratamiento<sup>5</sup>.

NOTA: estas recomendaciones no excluyen el uso de otros antimicrobianos alternativos como clindamicina en las faringoamigdalitis, claritromicina en las sinusitis, moxifloxacino o ciprofloxacino en EPOC y neumonía, o cefditoreno en pacientes seleccionados con infecciones del tracto respiratorio inferior graves o complicadas<sup>2,24</sup>.

Los mecanismos de adquisición de resistencia, por mutaciones y por transferencia de genes, no son excluyentes entre sí en un mismo microorganismo y pueden afectar a un solo antimicrobiano, a antimicrobianos de la misma familia o a antimicrobianos de diferentes familias. Esto es lo que ocurre con la creciente resistencia del *H. influenzae*, que le hacen adquirir resistencia a las aminopenicilinas, pero también a la amoxicilina-clavulánico y a las cefalosporinas de 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> generación<sup>15</sup>.

La Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net) recopila datos del consumo de antibióticos extrahospitalario de uso sistémico y señala como un peligro futuro la emergencia de aislados resistentes a las cefalosporinas de tercera generación que incrementará el consumo de carbapenemas y su resistencia. La colistina es el último recurso para infecciones potencialmente mortales por enterobacteriáceas, como la *Klebsiella*, resistente a los antibióticos carbapenémicos. Ya se han detectado bacterias resistentes a la colistina en varios países y regiones para las que no existe actualmente un tratamiento antibiótico eficaz. Conviene, por tanto, conocer la epidemiología de los

mecanismos de resistencia y su prevalencia, tanto a nivel mundial como regional, para poder adaptar las guías terapéuticas a la epidemiología local<sup>16</sup>.

Es difícil disponer de datos de resistencia comunitaria debido a que la mayoría de los tratamientos son empíricos y el diagnóstico microbiológico, además de poco rentable en nuestro medio, suele reservarse para pacientes con complicaciones o comorbilidad importante. Basándonos en los datos disponibles, en su mayoría de aislados hospitalarios, el patrón esperado de resistencia y sensibilidad a los antibióticos en España se resume como sigue<sup>17</sup>:

- ***Streptococcus pyogenes***. No se han descrito resistencias a β-lactámicos. La resistencia a macrólidos es variable (5-20 %) y más frecuente frente a los de 14 y 15 átomos (azitromicina y claritromicina). Resistencia a clindamicina del 1,7 %.
- ***Streptococcus pneumoniae***. La resistencia ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos años, aunque esta disminución es menor que la observada en otros países. La resistencia a penicilinas (de 0,9 a 22 %)

disminuye aumentando dosis; apenas un 5 % para amoxicilina. La resistencia a macrólidos es alta (20-40 %) y a penicilinas y macrólidos simultáneamente de un 12,4 %. Suele afectar a macrólidos con menos de 16 átomos (eritromicina, claritromicina y azitromicina). Esta resistencia está aumentando en algunos serotipos no incluidos en la vacuna 13-valente frente a *S. pneumoniae*. La resistencia a las fluoroquinolonas es muy infrecuente, aparece en paciente con infección bronquial crónica y amplia exposición a este grupo de antimicrobianos.

- ***Haemophilus influenzae***. La resistencia a aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina) oscila en España entre un 20-25 %. Sensible a cefalosporinas y macrólidos. La resistencia a cefalosporinas de 2.ª generación (cefuroxima y cefaclor) varía entre un 5-15 %, siendo excepcional (< 1 %) para cefalosporinas de 3.ª generación (ceftriaxona, cefotaxima y cefditoreno), pero podrían estar aumentando las cepas productoras de betalactamasas. La resistencia a macrólidos es variable para claritromicina, pero es < 1 % para azitromicina por su mayor actividad intrínseca in vitro. Las resistencias a fluoroquinolonas y a amoxicilina-clavulánico son anecdóticas (< 1 %). Al igual que con el neumococo, la resistencia a las fluoroquinolonas es infrecuente y estaría presente en paciente con infección bronquial crónica y amplia exposición a este grupo de antimicrobianos.
- ***Mycoplasma pneumoniae***. Resistencia variable a los macrólidos: en Europa inferiores al 10 %, ligeramente más elevadas en Norteamérica y muy elevada en Asia (> 80 % de los aislados). La sensibilidad a las tetraciclinas y las fluoroquinolonas es prácticamente universal.
- ***Pseudomonas aeruginosa***. Aislados multirresistentes, sobre todo en pacientes EPOC con exacerbaciones o con bronquiectasias, que reciben tratamientos frecuentes con antibióticos que seleccionan cepas y posibilitan mutaciones. El desarrollo de resistencias a carbapenémicos se sitúa en torno al 21 % en España.
- ***Moraxella catarrhalis***. La mayoría de las cepas (75-95 %) son resistentes a las aminopenicilinas, sin embargo, son sensibles en un 99 % a la amoxicilina-clavulánico, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3.ª generación, porcentaje que es ligeramente inferior en las cefalosporinas de 2.ª generación. En referencia

a los macrólidos, la resistencia a claritromicina es menor que la de *H. influenzae*, teniendo azitromicina mejor actividad in vitro.

- ***Enterobacterias***. Elevada resistencia en nuestro medio de *K. pneumoniae* a quinolonas (22 %) según los datos de la EARS-NET, ECDC. Existe además un incremento progresivo de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas que en algunos estudios se sitúa en torno a un 18 %. En España, la resistencia combinada a cefalosporinas de 3.ª generación, ciprofloxacino y aminoglucósidos se ha triplicado, y la resistencia a imipenem ha aumentado casi 13 veces, principalmente por la diseminación de aislados productores de carbapenemasas. La aparición de brotes hospitalarios por enterobacterias productoras de carbapenemasas también comienza a ser un problema importante en España.
- ***Stafilococcus aureus resistente a meticilina***. Las tasas globales en España en aislados en esputo son de un 25 %. La EPOC se ha asociado a la presencia de dicha resistencia como factor de riesgo independiente.

## Pruebas de ayuda al diagnóstico en atención primaria

### Test De Diagnóstico Rápido

El test de diagnóstico rápido (TDR) para antígeno de estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A (EBHGA) no distingue entre infección aguda y estado de portador. En adultos, un test negativo se considera evidencia suficiente en contra de la implicación de *S. pyogenes* (especificidad  $\geq 95$  %; sensibilidad: 80-96 %; valor predictivo positivo: 79,2 %; valor predictivo negativo: 98,5 %) <sup>18</sup>.

Los TDR de antígenos urinarios de *Legionella pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae* son de utilidad en las neumonías (sensibilidad: 70-90 %; especificidad 95 %). Limitaciones: en las primeras fases de la neumonía, el antígeno urinario de *L. pneumophila* puede ser falsamente negativo, sobre todo en neumonía leve; el antígeno urinario del neumococo puede ser falsamente positivo (3 %) en casos de pacientes con vacunación antineumocócica reciente, colonización previa, pacientes con EPOC o en aquellos con un episodio previo de neumonía o exacerbaciones de EPOC. Otro aspecto importante es el de conocer los serogrupos que detecta la prueba elegida.

Los TDR de virus no han demostrado de forma clara que sirvan para reducir prescripción de antibió-

ticos o solicitudes de pruebas complementarias (coinfecciones)<sup>19</sup>.

### Proteína c reactiva en sangre capilar

En el informe de EUnetHTA se concluye, con una seguridad moderada, que su uso conlleva a una reducción significativa de la prescripción de antibióticos comparada con la atención habitual en las infecciones respiratorias en Atención Primaria. La validez diagnóstica se analizó para indicaciones como sinusitis, faringitis, amigdalitis y neumonía, existiendo un alto nivel de heterogeneidad en los pacientes por los criterios para el diagnóstico, los puntos de corte de la proteína C reactiva (PCR), por cómo se mide el rendimiento de la prueba y por la ausencia de un estándar de referencia universal. En personas sanas, los niveles de PCR en suero o plasma están por debajo de 5 mg/l, pero puede producirse un aumento rápido unas 6 horas después de un estímulo inflamatorio agudo. En general, los valores extremos ayudan a discriminar: si > 100 mg/l, se recomienda iniciar tratamiento antibiótico, si < 20 mg/l, se recomienda no comenzar, y entre esos valores se aconseja hacer un tratamiento diferido según evolución<sup>20</sup>.

### Procalcitonina

Las concentraciones se elevan rápidamente en las primeras 2 a 6 horas, logrando un pico máximo desde las 6 a las 24 horas durante infecciones bacterianas severas. Identificar una probable causa de la infección puede ser decisiva para no retrasar el tratamiento indicado o prolongar terapias innecesarias, pero no tenemos por el momento disponibilidad en Atención Primaria<sup>20</sup>.

### Técnicas de diagnóstico molecular (paneles de patógenos respiratorios)

Con sensibilidad entre el 70 y el 80 % y una elevada especificidad del 99-100 %, han mostrado una prevalencia creciente de virus respiratorios en la neumonía adquirida en la comunidad y facilitado el diagnóstico de bacterias atípicas. Permiten distinguir entre infección por bacterias y virus por la posibilidad de identificar y cuantificar múltiples patógenos en una misma muestra, proporcionan información sobre la susceptibilidad a los antibióticos y aportan información para la vigilancia de la NAC. Se necesitan aún más estudios que evalúen sistemáticamente su rendimiento<sup>19</sup>.

### Evidencias sobre el empleo de pautas cortas en el tratamiento antibiótico

En las infecciones bacterianas en las que está recomendada su utilización, el tratamiento antimicrobiano suele ser empírico, basado en la gravedad y en el microorganismo esperado (**tablas 1 y 2**). La elección requiere, además, el conocimiento de los posibles mecanismos de adquisición de resistencia y del posible daño colateral debido a la selección de bacterias resistentes entre los patógenos y los constituyentes del microbioma<sup>21</sup>.

En las NAC, la elección adecuada del tratamiento antibiótico se asocia a mejor pronóstico y menor fracaso terapéutico; sin embargo, hasta en el 50 % se desconoce su etiología, incluso si se implementa un adecuado y exhaustivo diagnóstico microbiológico. En los pacientes con exacerbación de la EPOC, de existir estudios microbiológicos previos, se ajustará el tratamiento al aislamiento del último cultivo. Se ha comprobado que la ausencia de erradicación bacteriana tras el tratamiento con antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC, o en los pacientes con bronquiectasias, aumenta la probabilidad de desarrollo de resistencias. La profilaxis con macrólidos se ha revisado por la Cochrane en el 2021, con una odds ratio (OR) de 0,67 para disminuir las exacerbaciones (IC95 %: 0,60-0,75), aunque no se ha evaluado el impacto de esta profilaxis en las resistencias. Podría reservarse para pacientes seleccionados que presenten exacerbaciones frecuentes<sup>25</sup>.

**Fomentar el uso de la prescripción diferida** de antibióticos no solo contribuye a reducir el uso de antibióticos cuando no sean necesarios, sino que fomenta la educación del paciente sobre el uso adecuado de los antibióticos. Ha demostrado su eficacia y seguridad en medicina ambulatoria y no implica un peor control de los síntomas<sup>26</sup>.

**La disminución de la duración del tratamiento antibiótico es una de las estrategias clave de los programas de optimización del uso de antibióticos**<sup>5</sup>. Se basa en que los antibióticos actúan rápidamente, con una eficacia máxima a los 5-8 días del inicio y en que la selección de mutantes resistentes comienza a partir del 3.<sup>er</sup>-4.<sup>o</sup> día, aumentando con el tiempo de exposición. En el ámbito comunitario se observan resultados similares con pautas cortas en la neumonía, la otitis media aguda y la sinusitis bacteriana aguda. Lo mismo ocurre a nivel hospitalario, donde incluso se objetiva una menor mortalidad (RR: 0,52; IC95 %:

0,33-0,82) al comparar pautas cortas  $\leq 6$  días respecto a  $\geq 7$  días en las NAC, con tasas de curación y recaídas similares. A igualdad de eficacia clínica, reducir la duración se relaciona con menos efectos adversos, como la infección por *Clostridium difficile*, menos riesgo de selección de resistencias, menos coste y mayor potencial a la hora de favorecer la adherencia al tratamiento. No obstante, hay situaciones en las que los tratamientos cortos pueden no ser adecuados: pacientes con inmunosupresión grave, infecciones graves o producidas por bacterias multirresistentes, control inadecuado del foco de la infección, pacientes con infección protésica, acceso inadecuado del antibiótico al lugar de la infección o en pacientes con una lenta evolución clínica. Por lo tanto, la duración óptima de los tratamientos debería plantearse de manera individualizada en función de la evolución clínica del paciente y no como un rango fijo y estricto de duración, aunque este enfoque se dificulte a nivel de Atención Primaria (tabla 2).

### Daño colateral de los antibióticos sobre el microbioma y desarrollo de resistencias

El microbioma es el conjunto de microorganismos localizados de manera simbiótica en los epitelios o mucosas de barrera (en general, microorganismos anaerobios) que se relaciona con la resistencia a la colonización (en general, por patógenos aerobios). Además del efecto antibiosis entre los microorganismos, puede estimular la secreción de péptidos antimicrobianos.

Los antibióticos pueden determinar el desarrollo de resistencias, no solo en el propio microorganismo infectante, sino también en los microorganismos que integran el microbioma del paciente. Al reducir la diversidad de determinadas bacterias, el nicho ecológico perturbado puede ocuparse por bacterias resistentes patógenas, como es el caso de *C. difficile*.

La recuperación de la microbiota previa a la administración del antibiótico puede ser lenta y es distinta para cada clase de antibiótico: cefalosporinas 3 meses, amoxicilina-clavulánico 9 meses, fluoroquinolonas, macrólidos y clindamicina más de 1 año<sup>6</sup>.

En el caso de las infecciones respiratorias, el daño colateral o efecto ecológico negativo debe evaluarse tanto en la microbiota del tracto respiratorio como en la de otras localizaciones, esencialmente en el tracto intestinal, dada la interconexión que existe entre ambas microbiotas ejercida por la homeostasis y los metabolitos de las bacterias:

- **Daño ecológico de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección respiratoria sobre la microbiota intestinal<sup>27</sup>:** los betalactámicos (excepto los que se asocian con inhibidores de betalactamasas -amoxicilina-clavulánico-) modifican escasamente los microorganismos anaerobios, pero pueden provocar la selección de enterobacterias productoras de BLEE, e incluso de las productoras de carbapenemasas. Con las cefalosporinas este porcentaje se sitúa en torno al 5 %. Los macrólidos y la clindamicina tienen un mayor efecto sobre los anaerobios, lo que determina que con frecuencia aparezca diarrea como efecto secundario (casi en el 20 % de los pacientes). Las fluoroquinolonas afectan de manera importante a las enterobacterias y tienen un marcado efecto en el desarrollo de la infección por *C. difficile*.
  - **Impacto de los antimicrobianos sobre la microbiota respiratoria<sup>6</sup>:** el tracto respiratorio inferior ha sido considerado tradicionalmente como un nicho estéril, pero ya se ha demostrado que existen comunidades bacterianas, integradas por microorganismos anaerobios, que reducen su diversidad cuando se administran antimicrobianos, favoreciéndose la colonización por microorganismos patógenos. En la EPOC se discute si una reducción de su diversidad y el enriquecimiento de los microorganismos potencialmente patógenos podrían ser factores determinantes para la exacerbación. Esta situación también ha sido descrita con el aislamiento de *P. aeruginosa*, sobre todo en pacientes de mayor edad y con bronquiectasias. Al igual que en los estudios sobre la microbiota intestinal, se determina el efecto protector que tienen ciertos microorganismos anaerobios y el estado de disbiosis que se genera cuando desaparecen y sobrecrecen las Proteobacterias (*Pseudomonas spp.*, *Enterobacterales*, *Haemophilus spp.*) y algunos Firmicutes (*S. pneumoniae*).
- Desde el punto de vista ecológico, todos los antimicrobianos pueden debilitar la barrera de colonización, facilitar la diarrea asociada a *C. difficile* y seleccionar mutantes resistentes en la microbiota. Recordamos que los betalactámicos son los antimicrobianos más seguros, con menos interacciones medicamentosas, y que las fluoroquinolonas, por sus efectos sobre el colágeno, han pasado a ser considerados una alternativa.

## Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 & Antibiotic Resistance. CDC. 2022. [Acceso 17 de marzo de 2022].
- López Navas A, Muñoz Madero C, Aguilera Moyano, Alonso Herreras, Bueno Parralo, Sacristán Álvarez, et al. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2021. [Acceso 17 de marzo de 2022].
- OECD. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, Resumen Ejecutivo en Español, OECD Health Policy Studies, OECD. 2018. [Acceso 17 de marzo de 2022].
- Blasco Amaro JA, Márquez Peláez S, Castro Campos JL. Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. [Acceso 17 de marzo de 2022].
- Álvarez M, Giménez M, Reynage E, Carabias L, Modol JM. Novedades en la duración recomendada de los tratamientos antibióticos. *Terapéutica en APS. FMC.* 2020;27(5):247-53.
- Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J Immunol Res.* 2020;2020:2340670.
- Happy Audit. Unidad de Investigación de Atención Primaria de la Universidad del Sur de Dinamarca y Audit Project Odense. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio en atención primaria. Odense (Dinamarca): Happy Audit; 2008. [Acceso 17 de marzo de 2022].
- Menéndez R, Cantón R, García-Caballero A, Barberán J. Three keys to the appropriate choice of oral antibiotic treatment in the respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(6):497-515.
- Olry de Labry-Lima A, Bermúdez-Tamayo C, Martínez-Olmos J, Martín-Ruiz E. El uso de las mascarillas en la protección de las infecciones respiratorias: una revisión de revisiones. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2021;39(9):436-44.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-31.
- HIRIS. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana. Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ); 2021. [Acceso 17 de marzo de 2022].
- Wu F, Zhou Y, Wang Z, Xie M, Shi Z, Tang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):1811-23.
- Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, et al. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):e65-e75.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096.
- Heinz E. The return of Pfeiffer's bacillus: Rising incidence of am-picillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microb Genom.* 2018;4(9):e000214.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2020. [Acceso 17 de marzo de 2022].
- Menéndez R, Torres A. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(1):1-10.
- Cohen JF, Pauchard J-Y, Hjelm N, Cohen R, Chalumeau M. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD012431.
- Rodríguez Domínguez M, Franco Álvarez de Luna F, Goyanes Galán MJ, García Rodríguez J. Diagnóstico microbiológico en el lugar de asistencia al paciente. 2019;66.
- Verbakel JY, Lee JJ, Goyder C, Tan PS, Ananthakumar T, Turner PJ, et al. Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e025036.
- Cantón R. Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond COVID-19. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(2):81-92.
- Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, Giske CG, Mölstad S, Norman C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ.* 2019;367:l5337.
- Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2018;15(3):225-40.
- Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threapleton CJ, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD013198.
- Stuart B, Hounkpatin H, Becque T, Yao G, Zhu S, Alonso-Coello P, et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2021;373:n808.
- Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. *Genome Med.* 2020;12(1):82.
- GdT de Enfermedades Infecciosas de la semFYC, de las sociedades federadas y del PAPPs. Guía rápida de manejo de Enfermedades Infecciosas en Atención Primaria. 2.ª ed. Barcelona: semFYC-Ediciones; 2021.



## No hacer

Recomendaciones basadas en el PRAN2 y en las recomendaciones del Grupo de Infecciosas de la semFYC<sup>24</sup>:

- Prescribir antibióticos en rinosinusitis aguda de menos de 7-10 días de evolución, salvo criterios de gravedad o de empeoramiento clínico.
- Prescribir antibiótico en faringoamigdalitis, salvo sospecha de etiología estreptocócica (TDR) y, en este caso, no trate con antibióticos diferentes al de primera elección: penicilina V, salvo alergias.
- Prescribir antibióticos en infecciones del tracto respiratorio inferior en adultos inmunocompetentes sin comorbilidades, salvo que se diagnostique una neumonía.
- Prescribir amoxicilina con ácido clavulánico si el probable microorganismo infectante no produce betalactamasas (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*).
- Utilizar de forma sistemática la azitromicina como profilaxis de infección bacteriana en pacientes COVID.
- Usar fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones respiratorias autolimitadas o leves, por sus efectos secundarios.



## Puntos clave

- Las infecciones respiratorias constituyen la principal causa de consumo de antibióticos en AP, aunque se trata mayoritariamente de procesos víricos autolimitados en los que la efectividad de los antibióticos es solo marginal.
- Solo un pequeño porcentaje de pacientes COVID-19 necesita antibióticos: evitar su uso en pacientes con casos leves o en los casos moderados que no tengan justificación clínica para recibirlos.
- El uso de test rápidos, cuando estén disponibles, puede ayudar a seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarán de tratamiento antimicrobiano en las infecciones respiratorias.
- La propagación rápida de bacterias con resistencia a múltiples antibióticos a nivel mundial resulta extremadamente preocupante y limita las alternativas terapéuticas. Es necesario conocer la epidemiología de los mecanismos de resistencia y su prevalencia tanto a nivel mundial como regional para poder adaptar las guías terapéuticas a la epidemiología local.
- La elección del tratamiento antimicrobiano ha de realizarse desde un prisma ecológico, con el menor impacto posible en la microbiota, para evitar daños colaterales y desarrollo de resistencias. Los betalactámicos son los más seguros.
- La prescripción diferida ha demostrado su eficacia y seguridad en medicina ambulatoria, contribuyendo al uso racional de los antibióticos.
- La disminución de la duración del tratamiento antibiótico es una de las estrategias clave de los programas de optimización del uso de antibióticos.
- Las medidas básicas de prevención (lavado de manos, higiene respiratoria, uso de mascarillas) se han mostrado eficaces para disminuir la prevalencia de infecciones respiratorias.

## Actualizaciones

La OMS advierte que el abuso de los antibióticos durante la pandemia de COVID-19 incrementará la resistencia y que solo un pequeño porcentaje de los pacientes necesita antibióticos para tratar infecciones bacterianas secundarias<sup>1,2</sup>.

- ➔ Revisaremos la influencia de la pandemia en la epidemiología de las infecciones respiratorias, en la prescripción de antibióticos y en el posible aumento de resistencias.

¿Estamos agotando nuestro arsenal terapéutico? La propagación rápida de bacterias con resistencia a múltiples antibióticos a nivel mundial resulta extremadamente preocupante, limita las alternativas terapéuticas y aumenta la morbimortalidad. Según las previsiones de la OCDE, aunque el crecimiento medio de la resistencia parece estar ralentizándose, la resistencia estimada a los antibióticos de segunda y tercera línea será un 70 % más alta en 2030 que en 20053.

- ➔ Revisaremos los principales agentes etiológicos, resistencias esperadas y mecanismos de adquisición de resistencias.

Pocas novedades en pruebas de ayuda al diagnóstico en Atención Primaria. No disponemos de las últimas técnicas de diagnóstico molecular que permiten distinguir entre infección por bacterias y virus, cuantificar múltiples patógenos en una misma muestra y proporcionar información sobre la susceptibilidad a los antibióticos. Tampoco están a nuestro alcance el empleo de la procalcitonina, de la PCR capilar o de otras pruebas antigénicas rápidas de uso habitual en los servicios de urgencia hospitalarios<sup>4</sup>.

- ➔ Revisaremos la utilidad en Atención Primaria de las pruebas de diagnóstico rápido.

¿Debemos generalizar el uso de pautas más cortas de antimicrobianos en las infecciones respiratorias? A igualdad de eficacia clínica, reducir la duración del tratamiento dificulta la selección de mutantes resistentes, tiene menos efectos secundarios, menor coste y favorece la adherencia terapéutica<sup>5</sup>.

- ➔ Revisaremos las evidencias sobre la duración de los tratamientos en infecciones respiratorias.

Implicaciones del abuso de antimicrobianos: daño colateral sobre el microbioma. Los antimicrobianos pueden determinar el desarrollo de resistencias, no solo en el propio microorganismo infectante, sino también en los microorganismos que integran la microbiota del paciente<sup>6</sup>.

- ➔ Revisaremos las implicaciones de la modificación de la microbiota.



## Justificación y fuentes

- ➔ En Atención Primaria se realizan del 80 al 90 % de las prescripciones de antibióticos, y se estima que el 50 % de estas son inapropiadas, bien sea por indicación, selección, dosis y/o duración del tratamiento. Las infecciones respiratorias constituyen la primera causa de consulta médica en Atención Primaria, especialmente en período de invierno, y suponen la principal causa de consumo de antibióticos, aunque se trata mayoritariamente de procesos leves, autolimitados, de origen vírico (80-95 % de las faringoamigdalitis, 90 % de las sinusitis, 30-40 % de las agudizaciones de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC– y 15-33 % de las neumonías), en los que la efectividad de los antibióticos es solo marginal. En el estudio Happy Audit, la prescripción innecesaria se relacionaba principalmente con las faringoamigdalitis y las bronquitis agudas<sup>7, 8</sup>.
- ➔ Según los últimos datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), en el ranking europeo de consumo de antibióticos, España se coloca la 5.<sup>a</sup> en el ámbito comunitario y la 14.<sup>a</sup> en hospitales (2019). Alrededor de 3.000 personas mueren cada año en España como consecuencia de infecciones resistentes y 33.000 en toda Europa. El crecimiento descontrolado de los superbacterias tendrá un impacto enorme sobre la salud de la población y los presupuestos sanitarios. El impacto parece mayor en los países del sur de Europa, en los niños y en las personas de edad. En la Unión Europea, el coste añadido al tratamiento de estas infecciones supone 1.500 millones de euros anuales, lo que extrapolado a cifras nacionales representa un coste de alrededor de 150 millones de euros anuales. Si no se toman medidas de carácter urgente, las resistencias continuarán creciendo. La previsión estima que en el año 2030 el número de muertes atribuibles a las infecciones multirresistentes alcanzará las 390.000 al año en toda Europa, 40.000 muertes anuales en España y 10.000.000 a nivel mundial, desbancando al cáncer como primera causa de mortalidad<sup>1, 3</sup>.
- ➔ Esta circunstancia es la que razona el enfoque One Health o de «una única salud» que propugnan los organismos internacionales y que integra actuaciones coordinadas en las áreas de salud humana, sanidad animal y medioambiente a través de diferentes organismos internacionales: la ONU, la OMS y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) cuentan con estrategias y grupos de trabajo específicos que colaboran en este problema. España aprobó en 2014 su primer Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN 2014-2018), consiguiendo una reducción del 7,2 % en el consumo total de antibióticos en salud humana y una reducción del 32,4 % en el área veterinaria. En el ámbito de la salud humana se ha mejorado el sistema de vigilancia del consumo de antibióticos, se ha aprobado el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) y se han consensuado los indicadores comunes para la vigilancia del consumo para facilitar la monitorización de los datos nacionales. Además, se trabaja con las comunidades autónomas para impulsar la implementación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) tanto en hospitales como en Atención Primaria (PRAN 2019-2021).