

Revisión bibliográfica

Compendio de artículos
comentados

Resistencia a los antibióticos:
¿qué puede hacer el médico?

Introducción

La resistencia a los antibióticos es un **problema mundial con una tremenda repercusión en la salud**. Las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos son una de las amenazas presentes y futuras más graves a las que se enfrenta la humanidad y suponen un reto para la medicina y la salud pública.

Las causas del aumento de la resistencia a los antibióticos son diversas. Entre ellas, destaca el **uso inapropiado de estos fármacos**; en este sentido, las infecciones respiratorias ocupan el primer lugar de la prescripción de antibióticos en los adultos y esta prescripción es con frecuencia inadecuada, por lo que disminuirla es uno de los pilares de la lucha contra las resistencias. En esa tarea, los médicos juegan un papel fundamental, ya que en su mano está disminuir el uso indiscriminado e inadecuado de antibióticos.

Esta revisión aborda la resistencia a los antibióticos, desde el problema hasta las soluciones. **Se describirá la situación actual de la resistencia a los antibióticos, sus causas, el panorama futuro y los posibles remedios**. Se enfatizarán aquellas **estrategias de lucha** que dependen de los médicos prescriptores y que se pueden poner en práctica en el día a día, sobre todo, en lo que respecta al uso apropiado de antibióticos en las infecciones respiratorias.

Para este recorrido por la resistencia a los antibióticos, se resumen cinco artículos cuidadosamente escogidos para abordar todos estos temas. Al final del documento se sintetiza toda la información, complementada con otra bibliografía cuando se considera preciso.



Índice

Resistencia bacteriana a los antibióticos:	
Una crisis global	4
Uso de antibióticos para las infecciones respiratorias agudas en atención primaria: ¿qué factores afectan a su prescripción y por qué es importante? Una revisión narrativa	8
Mejora de la prescripción de antibióticos para las infecciones respiratorias agudas	11
Tratamiento empírico de las infecciones respiratorias y ORL	14
Panorama actual del descubrimiento de nuevos medicamentos antibacterianos	21
Conclusiones	25

Resistencia bacteriana a los antibióticos: Una crisis global

Autor: Alós JI

Puntos clave

- La resistencia a los antibióticos ha aumentado los últimos 70 años, lo cual amenaza la eficacia de estos medicamentos y puede convertirse en la primera causa de muerte en el 2050.
- Las causas son varias, sobre todo, el uso masivo e inapropiado de antibióticos tanto en humanos como en animales.
- La solución pasa, entre otras medidas, por reducir el uso de antibióticos, mejorar la prevención de las infecciones, educar a la población y fomentar la investigación de nuevos antibióticos.

RESUMEN

Este artículo revisa la resistencia a los antimicrobianos y su evolución hasta nuestros días. Se analizan las causas de su aparición, mantenimiento y diseminación y se ponen ejemplos actuales de resistencia de los patógenos a diversos antibióticos. Se explica que las resistencias han aumentado y que además la asociación de diferentes mecanismos de resistencia en una misma cepa es cada vez más frecuente, lo cual dificulta el tratamiento.

Asimismo, se postulan recomendaciones para mejorar el uso de antibióticos: implantación de programas de optimización de antibióticos; optimización de las pautas (dosis más altas y tiempos más cortos); pruebas rápidas de detección de infecciones bacterianas, prohibición del uso de antibióticos como promotores del crecimiento de los animales; lavado de manos por los profesionales sanitarios; y mejora de los sistemas de depuración de aguas, entre otros.

COMENTARIO

La resistencia a los antibióticos —que se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie— amenaza la eficacia de estos fármacos, que han salvado millones de vidas y han supuesto una revolución en la medicina.

Como curiosidad, el autor explica que, si el *Penicillium* hubiese contaminado los cultivos actuales de *Staphylococcus aureus*, es improbable que Fleming hubiese descubierto la penicilina, ya que solo el 5 %-10 % de las cepas son sensibles actualmente. Lo mismo ha ocurrido con otros patógenos: por ejemplo, el 34 % de las cepas de *Escherichia coli* aisladas en hemocultivos en España son resistentes a fluoroquinolonas, mientras que, a finales de los ochenta del siglo XX, prácticamente todas eran sensibles; la diseminación mundial de enterobacterias productoras de carbapenemasas amenaza la eficacia de los β -lactámicos más activos, los carbapenemes; la resistencia a ceftriaxona y cefixima complica mucho el tratamiento de la gonorrea y otras infecciones; y, entre 2005 y 2012, los casos de tuberculosis multirresistente en África aumentaron un 650 %.

No solo el porcentaje de resistencias ha aumentado, sino que cada vez es más frecuente la asociación de diferentes mecanismos de resistencia para la misma familia de antibióticos en una misma cepa, lo cual dificulta mucho el tratamiento.

Las **consecuencias de la resistencia a los antibióticos** son dramáticas. Las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento que las causadas por bacterias sensibles de la misma especie. En Europa, en 2007, hubo unas 400 000 infecciones

por bacterias multirresistentes, a las cuales se atribuyeron 25 000 muertes. En Estados Unidos, las bacterias multirresistentes infectan a unos 2 millones de personas al año, de las que mueren al menos 23 000.

Causas de la resistencia a los antibióticos

Los genes que confieren a las bacterias la capacidad de sobrevivir a los antibióticos han existido en el medio ambiente desde mucho antes del uso de estos fármacos por el hombre, pero la prevalencia era muy baja. El tremendo incremento de la prevalencia de las resistencias a los antibióticos ha ocurrido en poco más de 70 años, desde que estos medicamentos empezaron a usarse masivamente. ¿Cuáles son las causas?

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un proceso de selección natural, un mecanismo de supervivencia. Las bacterias pueden adquirir genes de resistencia básicamente de dos maneras: por **mutación** o por **adquisición del gen** desde otra bacteria, incluso de género diferente.

La tasa de mutación de las bacterias es muy elevada; si una mutación que genera resistencia se da al azar en presencia del antibiótico, este matará a las bacterias sensibles y permitirá que las resistentes proliferen y se hagan dominantes. Más aún, los antibióticos no solo matan a las bacterias sensibles y seleccionan a las resistentes, sino que también incrementan la tasa de mutación de las bacterias y la posibilidad de que adquieran resistencias. Además, promueven el intercambio de genes de resistencia entre las bacterias, mediante complejos mecanismos de transferencia horizontal. Esto es más fácil que ocurra cuando los **antibióticos se usan de manera inadecuada** (por ejemplo, en concentraciones subinhibitorias).

Por otro lado, las cepas virulentas suelen ser más transmisibles, por lo que tienen mayor probabilidad de estar expuestas a antibióticos y de adquirir resistencia.

Aparte del uso masivo de antibióticos, existen otros **factores que favorecen la extensión** de las resistencias:

- **Globalización.** El mundo está hiperconectado (comercio de alimentos y animales, viajes, migración...), por lo que las cepas resistentes alcanzan cualquier lugar.
- **Animales.** La presencia de bacterias resistentes a los antibióticos en aves migratorias podría favorecer la diseminación de las resistencias a larga distancia.
- **Factores sociodemográficos.** Pobreza, alta densidad de población, falta de agua potable.
- **Vertido de antibióticos.** El vertido al medio ambiente de antibióticos a través de aguas residuales supone un riesgo de selección de bacterias resistentes y de transferencia de genes de resistencia entre bacterias, sobre todo en lugares como las depuradoras, donde en poco espacio hay bacterias ambientales, humanas y de animales.
- **Hospitales.** Las bacterias resistentes aparecen y se extienden con facilidad en lugares donde se consumen muchos antibióticos, como los hospitales y, en particular, las Unidades de Cuidados Intensivos.
- **Intestino.** El intestino de los animales y las personas es un lugar propicio para el intercambio de genes de resistencia, debido a la alta densidad de bacterias.
- **Uso en animales.** Los antibióticos en dosis bajas en la dieta de los animales hacen que ganen más peso, por lo que su uso está ampliamente extendido, más aún que la toma de antibióticos en humanos. Esto contribuye a la extensión de las resistencias.
- **Uso en agricultura.** El empleo de antibióticos como profilácticos en acuicultura y agricultura ha provocado la aparición de bacterias resistentes a antibióticos.

En definitiva, la presión selectiva de los antibióticos es la principal causa de la extensión de las resistencias.

Posibles respuestas

El uso inapropiado de antibióticos es uno de los factores que influyen en las resistencias, por lo que disminuirlo es fundamental. Algunas de las estrategias para conseguirlo son las siguientes:

- **Programas de optimización del uso de antibióticos (PROA).** Tienen como objetivo optimizar los tratamientos antimicrobianos. Han demostrado mejorar las prescripciones y reducir el consumo y, además, los médicos prescriptores los aceptan muy bien.
- **Educación a los prescriptores.** Es necesario incidir en los aspectos culturales, sociales y económicos que influyen en la prescripción de antibióticos.
- **Prohibición de la venta sin receta.** Debe prohibirse la venta de antibióticos sin receta en las farmacias en los países donde está permitida la libre dispensación, ya que el fenómeno de las resistencias es global.
- **Usar tratamientos cortos y dosis óptimas.** Las pautas más cortas con dosis altas permiten eliminar al inicio del tratamiento gran parte de la carga bacteriana.
- **Uso de pruebas diagnósticas rápidas.** Las pruebas diagnósticas que permitieran descartar una infección bacteriana de forma rápida y fiable disminuirían el uso innecesario de antibióticos. Por ejemplo, se ha demostrado que una prueba rápida de proteína C reactiva reduce significativamente la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias (las enfermedades en las que más se usa este tipo de fármacos) sin comprometer la evolución clínica de los pacientes.
- **Prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento en los animales.** La prohibición debe ser internacional.
- **Mejorar el tratamiento de las aguas residuales.**
- **Monitorizar la resistencia a los antibióticos.** Una vez más, debe hacerse a nivel global.
- **Lavado de manos.** En los hospitales es clave la aplicación meticulosa de las medidas para la prevención y control de la infección, particularmente la higiene de manos.
- **Campañas educativas.** Es esencial concienciar desde diversos frentes (administración, sociedades científicas, personal sanitario...) para generar cambios de actitud de los ciudadanos ante el consumo de antibióticos y el problema de las resistencias.
- **Búsqueda de alternativas terapéuticas o de productos que complementen a los antibióticos.** Las vacunas previenen infecciones y, por tanto, reducen tratamientos. También se están explorando productos y estrategias que favorezcan la colaboración entre el sistema inmunitario y los antibióticos, así como otras alternativas.
- **Investigación de nuevos antibióticos.** Actualmente, el problema de las resistencias se agrava por los escasos recursos que dedica la industria farmacéutica a la investigación en antibióticos; en los últimos años no se han fabricado antibióticos con un mecanismo de acción diferente. Este desinterés se debe, sobre todo, a la poca rentabilidad de este grupo de fármacos en comparación con otros, por ejemplo, para tratar enfermedades crónicas, como la diabetes. Es fundamental estimular la investigación y el desarrollo por parte de la industria farmacéutica, incluso con nuevos modelos de negocio, con financiación pública y privada.
- **Recuperación de antibióticos en desuso.** En lo que llegan nuevos antibióticos, se podrían aprovechar mejor los disponibles, incluso los previamente abandonados o poco usados, como la colistina, el cotrimoxazol y la fosfomicina.

1. Datos más recientes estiman en casi 700 000 el número de infecciones por bacterias resistentes a antibióticos en toda Europa. Las infecciones hospitalarias por bacterias multirresistentes causan 33 000 muertes anuales. En España, alrededor de 3000 personas mueren cada año como consecuencia de infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes. El tratamiento de las infecciones por bacterias resistentes supone un coste añadido de 1500 millones de euros anuales en la Unión Europea, que, extrapolado a cifras nacionales, representa unos 150 millones de euros al año.

Si no se toman medidas urgentes, se estima que, en 35 años, el número de muertes atribuibles a las infecciones multirresistentes llegará a 390 000 al año en toda Europa —unas 40 000 muertes al año en España— y la resistencia a los antibióticos desbancará al cáncer como primera causa de muerte.

Referencias

López Navas A, Muñoz Madero C (coord.). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2019

Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. 19(1):56-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30409683>

Artículo original: Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-699.

Idioma original: español

Tipo de acceso: libre

Enlace de acceso online: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-una-S0213005X14003413>

Uso de antibióticos para las infecciones respiratorias agudas en atención primaria: ¿qué factores afectan a su prescripción y por qué es importante?

Una revisión narrativa

Autores: O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C

Puntos clave

- La resistencia a los antibióticos es una amenaza global a la salud y se asocia al aumento del uso de antibióticos.
- El 74 % de la prescripción de antibióticos sucede en atención primaria, y gran parte es para tratar las infecciones respiratorias agudas de manera inapropiada.
- La prescripción en atención primaria está muy influida por las expectativas de los pacientes, la incertidumbre diagnóstica y el poco tiempo disponible.
- Las estrategias que han demostrado disminuir la prescripción inadecuada de antibióticos son las intervenciones educativas polifacéticas para profesionales sanitarios, las campañas educativas en los medios de comunicación, las buenas habilidades comunicativas en la consulta, la prescripción diferida (especialmente cuando se acompaña de información escrita), las pruebas de diagnóstico inmediato y, probablemente, las consultas más largas y con menos presión.

RESUMEN

El aumento del uso de antibióticos se asocia al incremento de las resistencias, lo cual, sumado a que en los últimos 30 años no se han fabricado nuevas clases de antibióticos, implica que estos fármacos son un recurso finito cada vez más escaso. La prescripción inadecuada de antibióticos para tratar las infecciones respiratorias agudas (IRA), sobre todo en atención primaria, es muy frecuente y las causas son diversas. Este artículo ahonda en ellas, así como en las estrategias que han demostrado su eficacia para combatir el uso innecesario de antibióticos.

COMENTARIO

El 74% de las prescripciones de antibióticos se efectúan en atención primaria. Las IRA son la causa más frecuente y con frecuencia la prescripción es inapropiada, sobre todo en las infecciones de las vías respiratorias superiores. El beneficio de los antibióticos en la mayoría de las IRA, incluida la faringitis, es marginal.

Causas de prescripción inadecuada de antibióticos para las infecciones respiratorias agudas

En atención primaria, los factores que influyen en la prescripción inadecuada de antibióticos para las IRA pueden clasificarse en los relacionados con el médico, los relacionados con el paciente, los relacionados con la práctica clínica y los relacionados con la sociedad y el sistema sanitario.

Factores relacionados con el médico

Son los siguientes:

- **Limitaciones de tiempo.** La probabilidad de recetar un antibiótico para una IRA aumenta en las consultas con mayor presión asistencial; el número de antibióticos prescritos se incrementa con el

número de pacientes diarios atendidos y las consultas más cortas, posiblemente por la falta de tiempo para debatir alternativas de tratamiento y explicar a los pacientes que el antibiótico es innecesario.

- **Creencias del médico acerca de las expectativas del paciente.** Los médicos están más predispuestos a recetar antibióticos cuando creen que el paciente los espera, sea esto cierto o no.
- **Características del médico.** Los médicos que están en la mitad o más allá de su vida profesional tienen más probabilidades de recetar antibióticos para las IRA.

Factores relacionados con el paciente

Son los siguientes:

- **Expectativas del paciente.** Las expectativas de los paciente de recibir antibióticos para las IRA varía mucho según los estudios, entre el 10" % y el 74" %. En general, los pacientes están más satisfechos cuando se les receta antibiótico, pero también lo están cuando reciben información y se les transmite confianza. Por otra parte, los médicos con frecuencia prescriben antibióticos a quienes no lo han pedido, sobrestimando la presión por parte de los pacientes. De hecho, el número de pacientes que espera que le prescriban un antibiótico para las IRA ha disminuido los últimos años, sobre todo en las consultas centradas en el paciente en las que el médico despliega las habilidades comunicativas adecuadas.
- **Características socioeconómicas del paciente.** Los pacientes con un nivel socioeconómico o un nivel educativo bajo, que se presume que entienden menos el concepto de la resistencia a los antimicrobianos, tienen más posibilidades de recibir un antibiótico para las IRA. También tienen más posibilidades los pacientes que pagan por la consulta.

Factores relacionados con la práctica clínica

Son los siguientes:

- **Incertidumbre diagnóstica.** La duda diagnóstica y el miedo a las complicaciones es una causa importante de prescripción de antibióticos para las IRA.
- **Percepción de gravedad.** La percepción de que la enfermedad es grave, así como la obtención de resultados de laboratorio anormales, aumentan la prescripción antibiótica. Es posible que dicha prescripción sea adecuada.

Factores relacionados con la sociedad y el sistema sanitario

Son los siguientes:

- **Servicios de atención continuada.** La mayor prescripción antibiótica en estos servicios puede deberse simplemente al distinto perfil de pacientes, aunque se ha visto que cuando están más sobrecargados, la prescripción es mayor.
- **Guarderías.** Algunos cuidadores de estos centros alientan a los padres a consultar y buscar la prescripción antibiótica para las infecciones, lo cual puede superar las propias creencias de los padres.
- **Uso de antibióticos sin prescripción médica.** Puede llegar al 100 % en algunos países. Las bacterias resistentes son frecuentes en estos lugares.

Intervenciones para mejorar la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias agudas

Hay varias estrategias que han demostrado reducir el uso de antibióticos en las IRA:

- **Intervenciones educativas para pacientes.** Las campañas masivas en los medios de comunicación, sobre todo cuando se dirigen tanto a pacientes como a profesionales, son efectivas para reducir

el uso inapropiado de antibióticos en las IRA. Por el contrario, no parece que las intervenciones individuales mediante folletos sean efectivas por sí solas, a menos que se acompañen de otras intervenciones educativas.

- **Intervenciones educativas para médicos y otros profesionales sanitarios.** Son efectivos los programas educativos polifacéticos, incluidas las charlas por otros profesionales, los seminarios regionales de un día y la enseñanza por internet de habilidades comunicativas y del uso de la proteína C reactiva. Los médicos necesitan directrices sobre cómo responder a las preocupaciones de los pacientes sin interpretar que están demandando un antibiótico, así como sobre la forma de explicarles el concepto de resistencia a los antibióticos.
- **Habilidades comunicativas.** La formación de los médicos en habilidades comunicativas reduce la prescripción inadecuada de antibióticos. Esto incluye aportar una adecuada explicación de la enfermedad y de las medidas terapéuticas, así como de lo que no deben hacer (por ejemplo, tomar antibióticos). En este sentido, las consecuencias a largo plazo de la resistencia a los antibióticos no suponen un incentivo suficiente para los pacientes, por lo que debe explicárseles como un problema de salud más inmediato. Complementar la información con folletos mejora los resultados.
- **El contenido de la información que se da es importante.** Algunas explicaciones que han demostrado mejorar la aceptación del paciente a no ser tratado con antibióticos son el asegurar que las infecciones virales pueden ser graves (lo cual valida la decisión del paciente de acudir al médico) y el explicar claramente la diferencia entre los síntomas que indican la necesidad de un antibiótico y los que apuntan a una infección vírica.
- **Prescripción diferida.** Se refiere a las recetas emitidas en el momento de la consulta, pero negociando con el paciente que solo debe usarlas si empeora o no mejora. Debe explicarse al paciente con claridad la evolución que se espera y cuándo tomarlos. Hay evidencia suficiente que avala que la prescripción diferida reduce la toma de antibióticos.
- **Pruebas de diagnóstico rápido.** Las pruebas rápidas en la propia consulta, como la proteína C reactiva o la procalcitonina, reducen la prescripción de antibióticos en atención primaria.

Las investigaciones futuras deberían centrarse en estas y otras estrategias para reducir el uso de antibióticos. Esto incluye el rol de otros profesionales de la salud, como los farmacéuticos comunitarios.

Artículo original: O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci.* 2018; 187(4): 969-986.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: libre

Enlace de acceso online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209023/>

Mejora de la prescripción de antibióticos para las infecciones respiratorias agudas

Autores: McDonagh M, Peterson K, Winthrop K, Cantor A, Holzhammer B, Buckley DI

Puntos clave

- Las estrategias para reducir y mejorar la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias agudas en el ámbito ambulatorio son variadas.
- De todas, las intervenciones educativas multifacéticas, la formación de los médicos, la prescripción diferida, la PCR, la procalcitonina y los sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones han demostrado ser efectivas.

RESUMEN

En este libro se analiza la evidencia disponible sobre las estrategias dirigidas a mejorar el uso de antibióticos para las infecciones respiratorias agudas en los pacientes ambulatorios. Los resultados se presentan en forma de 6 preguntas clave y también clasificados en función del grado de evidencia y del tipo de intervención.

COMENTARIO

Las infecciones agudas del tracto respiratorio (IRA) (que en este trabajo incluyen la bronquitis aguda, otitis media aguda, faringoamigdalitis y rinosinusitis, pero no la neumonía ni la reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) suponen el 70 % de los diagnósticos de los pacientes en las consultas ambulatorias. A pesar de que las guías recomiendan no tratar las IRA no complicadas con antibióticos, la mayoría de las prescripciones ambulatorias de antibióticos están dirigidas a este tipo de infecciones. Dado que los motivos para ese uso inapropiado de antibióticos son variados, también deben serlo las estrategias para combatirlo.

Los autores revisaron 6245 resúmenes de artículos de diversas bases de datos, de los cuales finalmente seleccionaron 133 estudios que cumplían los criterios de inclusión. Los resultados del análisis se presentaron de varias formas. Una de ellas —la que se muestra a continuación— agrupa las intervenciones en 4 categorías, de manera muy práctica para los tomadores de decisiones.

Intervenciones que han demostrado reducir o mejorar la prescripción de antibióticos sin tener consecuencias adversas. Estas intervenciones son las que mostraron la mayor evidencia científica. Se clasificaron como sigue:

- **Intervenciones educativas.** Las intervenciones educativas para padres de niños de hasta 14 años realizadas en los consultorios disminuyeron un 20 % el uso de antibióticos en las IRA. Las campañas públicas informativas para padres, combinadas con intervenciones educativas para médicos, también fueron efectivas, aunque menos. Ninguna de estas intervenciones mostró repercusiones negativas en términos de complicaciones ni de insatisfacción de los pacientes. Asimismo, las campañas públicas informativas dirigidas a padres de niños pequeños consiguieron reducir significativamente la prescripción de antibióticos para la otitis media aguda, así como reducir las subsiguientes visitas. No se registró un aumento de las complicaciones.
- **Pruebas de diagnóstico rápido.** Son un modo rápido de determinar la probabilidad de que un paciente tenga un tipo concreto de infección bacteriana o vírica, o de determinar si una infección tiene más probabilidades de ser bacteriana que vírica. Solo se encontró evidencia del beneficio de la procalcitonina, y solo en el caso de los adultos. Su uso como herramienta de apoyo para determinar la

necesidad de antibiótico redujo la prescripción tanto en el medio ambulatorio como en los servicios de urgencias. No hubo repercusiones negativas en cuanto a pérdida de días de trabajo, duración de los síntomas ni tasas de hospitalización. No obstante, las pruebas de determinación de procalcitonina actuales requieren varias horas, por lo que los resultados no se obtienen de inmediato.

- **Sistemas electrónicos de apoyo de decisiones.** Este tipo de sistemas ayudó a reducir la prescripción de antibióticos para las IRA, aunque el descenso fue menor del 10 % y solo cuando el sistema se usaba con frecuencia (en >50 % de los casos). No obstante, otros estudios han mostrado que este tipo de sistemas pueden mejorar la prescripción sin afectar la utilización del sistema sanitario ni producir complicaciones.

Intervenciones que han demostrado reducir o mejorar la prescripción de antibióticos, pero de las cuales no se conocen las consecuencias negativas o estas son contradictorias. Las estrategias incluidas en este grupo requieren más investigaciones, ya que, aunque mejoran la prescripción de antibióticos, tienen aún lagunas en cuanto a las repercusiones negativas.

- **Test de detección rápida del estreptococo β -hemolítico del grupo A.** Los estudios muestran que reduce de manera importante la prescripción total de antibióticos y que las prescripciones son más adecuadas, pero no existen datos sobre el efecto en las visitas y otras consecuencias adversas.
- **Formación en técnicas comunicativas.** Las intervenciones dirigidas a mejorar las habilidades de los médicos para explicar a los pacientes las decisiones relacionadas con la prescripción de antibióticos redujo las prescripciones entre menos del 10 % y más del 25 %. No hubo suficientes datos en cuanto a visitas, satisfacción de los pacientes u hospitalizaciones. A su vez, los datos relacionados con la evolución de los síntomas fueron contradictorios (en los pacientes del grupo que recibió la formación, los síntomas duraron un poco más, pero la calificación del estado de salud a las 2 semanas fue mejor).
- **Prescripción diferida.** Esta práctica, independientemente de cómo se aplicara, conllevó una considerable reducción del uso de antibióticos en comparación con la prescripción inmediata. Además, disminuyó la incidencia de diarrea asociada a la toma de antibióticos y no repercutió en el número de visitas. Como contrapartida, la satisfacción de los pacientes fue menor y la persistencia de los síntomas mayor, lo cual debe sopesarse en relación con los beneficios.
- **Proteína C reactiva (PCR).** Su uso ha demostrado reducir la prescripción de antibióticos para las IRA en un rango muy variable que depende, sobre todo, de la tasa de prescripción basal. No se ha visto que afecte a la resolución de los síntomas ni a la realización de radiografías torácicas, pero sí provoca un aumento de las reconsultas a las 4 semanas.
- **Estrategias combinadas.** La formación del médico en habilidades comunicativas, junto con el uso de la PCR, dio como resultado una disminución >25 % de la tasa de prescripción, en comparación con la atención clínica habitual. Un estudio no mostró repercusiones negativas en cuanto a reconsultas, empleo de pruebas diagnósticas y pérdida de días de trabajo, pero sí mostró un ligero incremento en las tasas de hospitalización y en la duración de los síntomas.

Intervenciones que han demostrado no influir en la prescripción de antibióticos

Los estudios han demostrado que las siguientes cuatro intervenciones no afectan a la prescripción de antibióticos:

- Educación en el consultorio de padres de niños ≤ 24 meses con otitis media aguda.
- Educación al médico combinada con supervisión y retroalimentación.
- Técnicas de diagnóstico rápido de gripe en niños.
- Timpanometría rápida en niños.

Intervenciones que han demostrado afectar negativamente a la prescripción de antibióticos

La aplicación en niños del protocolo de determinación de la procalcitonina que se usa en los adultos

conllevó un aumento en la prescripción de antibióticos, con el consiguiente incremento de los efectos adversos. Esto sugiere que, a falta de más estudios, la procalcitonina no deber guiar la prescripción antibiótica en los niños.

Los resultados de esta revisión coinciden con otros trabajos que han encontrado que las intervenciones educativas multifacéticas, la formación de los médicos, la prescripción diferida, la PCR, la procalcitonina y los sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones podrían ser efectivas en ciertos ámbitos.

Artículo original: McDonagh M, Peterson K, Winthrop K, Cantor A, Holzhammer B, Buckley DI. Improving Antibiotic Prescribing for Uncomplicated Acute Respiratory Tract Infections. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. Report No.: 15(16)-EHC033-EF.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: libre

Enlace de acceso *online*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344270/>

Tratamiento empírico de las infecciones respiratorias y ORL

Autores: Folch Marín B, Palop Larrea V, Martínez-Mir I, Colomina Rodríguez J, Sempere Manuel M

Puntos clave

- Existen diversas guías clínicas para tratar las infecciones respiratorias de forma empírica
- La elección del antibiótico dependerá de la localización y gravedad de la infección, de cuál sea el microorganismo más frecuente, de las resistencias locales y de los factores individuales del paciente.

RESUMEN

El uso apropiado de antibióticos depende en gran medida de la adherencia a las guías clínicas. Las guías Fisterra, dirigidas a los médicos de atención primaria, recogen la evidencia científica más reciente. Resumimos aquí lo que dicen estas guías sobre el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias, complementándolas o comparándolas cuando es necesario con la *Guía de uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio* y con los consejos recogidos en el artículo *Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention*.

COMENTARIO

La mayoría de las infecciones respiratorias agudas (IRA) no precisan antibióticos. A pesar de ello, en España con frecuencia se recetan de forma inapropiada, sobre todo para la bronquitis, seguida de la sinusitis posviral y de los resfriados comunes.

El uso inapropiado de antibióticos genera resistencias. La probabilidad de que esto ocurra es mayor cuando se usan en dosis que solo alcanzan concentraciones subinhibitorias en el lugar de la infección y cuando la duración del tratamiento es larga: a mayor tiempo de exposición al antimicrobiano, mayor posibilidad de seleccionar cepas resistentes.

Aparte de la generación de resistencias, deben tomarse en cuenta aspectos relacionados con la seguridad, como las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso de las quinolonas (la AEMPS recomienda evitarlas en las infecciones leves o autolimitadas, salvo que no puedan emplearse otros antibióticos recomendados). Asimismo, la amoxicilina-ácido clavulánico tiene riesgo de hepatotoxicidad, de especial relevancia dado que es una combinación prescrita con mucha frecuencia.

En el **tratamiento empírico de las infecciones**¹ deben tomarse en cuenta los siguientes factores:

- La elección del antibiótico dependerá de la localización y gravedad de la infección, de cuál sea el microorganismo más frecuente, de las resistencias locales y de factores individuales del paciente.
- Debe escogerse el antibiótico empírico de espectro más ajustado, en la dosis adecuada y con la duración más corta que haya demostrado eficacia.
- Una vez se disponga de los resultados del diagnóstico microbiológico (en caso de que se haya recogido), se seleccionará el antibiótico siguiendo los mismos principios del punto anterior, lo cual puede implicar un cambio del fármaco que se hubiera elegido para el tratamiento inicial.

- Deben reservarse los antimicrobianos más importantes (quinolonas, carbapenemes, etc.) para segundas o sucesivas líneas de tratamiento, en el caso de fracaso terapéutico.
- Cuanto mayor es la exposición a un antibiótico, mayor es el riesgo de que se generen resistencias. Por eso:
 - cuando se detecte la toma de un antibiótico de forma inadecuada —ya sea porque el paciente lo haya tomado sin consultarlo con un médico o por una prescripción incorrecta—, debe interrumpirse inmediatamente;
 - cuando se detecte un tratamiento necesario, pero con un antibiótico de espectro mayor del ajustado a la patología o con una dosis o duración excesiva, debe sustituirse por la prescripción correcta.

Tratamiento empírico de la faringoamigdalitis aguda (FAA)

El 40 %-70 % (80% según la guía del Servicio Madrileño de Salud, SERMAS¹) de las FAA son de etiología vírica. De entre las bacterianas, el *Streptococcus pyogenes* (-hemolítico del grupo A, EBHGA) es responsable del 5 %-15 %; otras bacterias menos frecuentes son *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*.

La mayoría de las FAA son autolimitadas, por lo que se recomienda **conducta expectante**. El tratamiento antibiótico solo está indicado en los siguientes casos:

- Sospecha de infección por EBHGA. En pacientes con clínica de FAA, deben aplicarse los **criterios de Mclsaac** (modificados de Centor):
 - exudado faríngeo
 - adenopatías cervicales anteriores
 - fiebre ≥ 38 °C
 - ausencia de tos
 - edad entre 3 y 15 años
- Si están presentes **3 o más** criterios de Mclsaac^{1,2}, se recomienda hacer la **prueba** rápida de detección de antígeno de *Streptococcus pyogenes* en exudado faríngeo (sensibilidad del 95 %, especificidad del 80-99,5 %) y, si es positivo, pautar antibiótico.
- Inmunodepresión
- Antecedentes de fiebre reumática
- Brote comunitario de EBHGA
- Estado grave

El antibiótico de elección es la **penicilina V, 800 mg (2 comprimidos de 400 mg)/12 h, 10 días**; esta es la duración recomendada para erradicar el EBHGA, evitar recaídas y prevenir la fiebre reumática. No obstante, la guía del SERMAS propone de 5 a 10 días; recomienda 10 días cuando se precise erradicación, por ejemplo, en las recurrencias o en el caso de antecedentes de fiebre reumática¹. Debe tomarse con el estómago vacío.

Las **alternativas** son las siguientes:

- Amoxicilina 500 mg/8 h, 10 días (7 días, según la guía del SERMAS¹). Menores tasas de curación que con la penicilina (86% frente a 92 %).
- *Incumplimiento o intolerancia oral*: penicilina G benzatina, 1,2 millones de U, en dosis única intramuscular^{1,2}.
- *FAA de repetición (más de 5 episodios al año)*: penicilina G benzatina, 1,2 millones de U, en dosis

única intramuscular^{1,2} o amoxicilina-clavulánico 500-125 mg/8 h, 10 días. En este tipo de pacientes se recomienda, además, descartar —mediante estudio y frotis— que haya portadores sanos en el núcleo familiar.

- Sospecha de especies bacterianas productoras de betalactamasa (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o anaerobios de la cavidad oral): amoxicilina-clavulánico 500-125 mg/8 h, de 7 a 10 días¹.
- Alérgicos a β -lactámicos: clindamicina 300 mg/8 h, 10 días (mejor perfil de sensibilidad que macrólidos) o midecamicina 600mg/12 horas, 5 días¹ o azitromicina 500 mg/24 h, 5 días.
- *Recurrencia o fallo de tratamiento* (es decir, ausencia de mejoría a las 48-72 horas o después de una pauta de antibiótico adecuada): amoxicilina-clavulánico 500-125 mg/8 h, de 7 a 10 días¹.

Tratamiento empírico de la rinosinusitis aguda

Entre el **90%" y el 98%"** (el **60%"** según la guía del SERMAS¹) son de etiología vírica. Las bacterias más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* (20 %-43 %), *Haemophilus influenzae* (22 %-35 %), *Moraxella catarrhalis* (2 %-10 %).

Es de elección la **conducta expectante, incluso aunque se sospeche etiología bacteriana**. El 70 %-80 % de los pacientes con sinusitis bacteriana leve o moderada curan sin tratamiento antibiótico en 2 semanas. Pueden pautarse lavados nasales con suero fisiológico o hipertónico, corticoides nasales y analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos orales para mejorar los síntomas.

Según la **guía Fisterra**, el **tratamiento antibiótico está indicado** en los siguientes casos:

- empeoramiento del cuadro clínico a los 7-10 días;
- síntomas graves;
- inmunosupresión;
- sinusitis frontal o esfenoidal (mayor riesgo de complicaciones);
- poliposis nasal (tendencia a la cronicidad).

Por su parte, la **guía del SERMAS¹** recomienda tratar con antibiótico solo si los síntomas persisten más de 7 días y se sospecha infección bacteriana por la presencia de fiebre, dolor a la palpación sinusal y rinorrea purulenta unilaterales.

Las **guías americanas²** recomiendan reservar los antibióticos para los pacientes con alguna de estas características:

- síntomas que persisten más de 10 días;
- síntomas graves o fiebre >39 °C y rinorrea unilateral purulenta o dolor facial que dura más de 3 días consecutivos;
- empeoramiento de los síntomas tras una infección vírica típica que duró más de 5 días y que estaba mejorando («doble enfermedad»).

El antibiótico de elección es la **amoxicilina 500 mg/8 h, 5-7 días** (no se han demostrado diferencias de respuesta con las pautas más largas).

Las **alternativas** son las siguientes:

- *Fracaso terapéutico*: si no hay mejoría a las 72 horas, cambiar a amoxicilina-clavulánico 500-125 mg/8 h u 875-125 mg/12 h, de 5 a 7 días (la guía del SERMAS recomienda una dosis más alta: 875-125 mg/8 h, durante 7 días, si no hay mejoría en 48-72 horas).
- Alérgicos a β -lactámicos: claritromicina 500 mg/12 h, de 7 a 10 días (7 días, según el SERMAS¹) o azitromicina 500mg cada 24 horas, 3 días¹.

- *Fracaso terapéutico en alérgicos a β -lactámicos*: levofloxacino 500 mg/24 h, de 7 a 10 días (7 días, según el SERMAS¹).
- *Factores de riesgo de neumococo resistente a penicilina* (áreas con elevadas tasas de resistencia, pacientes mayores de 65 años, hospitalizados recientemente, tratados con antibiótico en el último mes, inmunocomprometidos, múltiple comorbilidad o infección grave): amoxicilina-clavulánico 2000-200 mg/12 h, de 5 a 7 días.

Tratamiento empírico de los resfriados

El resfriado común no se trata con antibióticos.

Según los Centers for Disease Control and Prevention², los antihistamínicos en monoterapia tienen más efectos adversos que beneficios, pero 1 de cada 4 pacientes tratados con la combinación de antihistamínico-analgésico-descongestionante tiene un alivio sintomático significativo.

Otros tratamientos que pueden aliviar los síntomas son el bromuro de ipratropio inhalado, el cromoglicato disódico inhalado, los antitusígenos y los analgésicos.

Los suplementos de zinc reducen la duración del resfriado en personas sanas si se administran en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, pero los beneficios potenciales deben evaluarse frente a las reacciones adversas, como las náuseas y el mal sabor de boca. No hay evidencia que apoye el uso de vitaminas y remedios herbales, como la vitamina C o la equinácea.

Tratamiento empírico de la otitis media aguda (OMA)

Los virus respiratorios causan el 25 %-50 % de los casos. El resto está causado por *Streptococcus pneumoniae* (35 %), *Haemophilus influenzae* (30 %) y *Streptococcus pyogenes* (5 %), entre otras bacterias.

El tratamiento de elección es la **actitud expectante durante 48-72 horas**, ya que el 80 % de las OMA se resuelven sin antibióticos.

Deben **tratarse con antibióticos** desde el inicio los siguientes casos:

- síntomas sistémicos (fiebre >39 °C, vómitos)
- alteraciones locales (deformidad, celulitis)
- inmunodeficiencias o enfermedad de base grave
- OMA bilateral¹
- otorrea¹

El antibiótico de elección es la **amoxicilina 500 mg/8 h, 7 días** (10 días en casos graves).

Las **alternativas** son las siguientes:

- *Fracaso terapéutico*: si no hay mejoría en 48-72 horas, se recomienda amoxicilina-clavulánico 500 u 875-125 mg/8 h, 5-7 días (el SERMAS¹ recomienda 875-125 mg/8 h durante 7 días).
- *Antecedentes de tratamiento con β -lactámicos los últimos 30 días*: amoxicilina-clavulánico 500 u 875-125 mg/8 h, 5-7 días.
- *OMA recurrente*: amoxicilina-clavulánico 500 u 875-125 mg/8 h, 5-7 días.
- *Sospecha de infección por *Haemophilus influenzae* productora de β -lactamasas*: amoxicilina-clavulánico 500 u 875-125 mg/8 h, 5-7 días.
- *Alérgicos a β -lactámicos*: azitromicina 500-1000 mg/24 h, 3 días o claritromicina 500 mg/12 h, 5 días (7 días, según el SERMAS¹).

Tratamiento empírico de la bronquitis aguda

El **95 % están causadas por virus**, por lo que no están indicados los antibióticos de rutina. La duración de la tos (que puede ser de 3-4 semanas) y el esputo mucopurulento no implican infección bacteriana y no son indicaciones de tratamiento antibiótico.

Si hay obstrucción aérea, se trata con broncodilatadores (salbutamol); la hiperreactividad bronquial puede durar 5-6 semanas.

El **tratamiento antibiótico** debe valorarse solo en los siguientes casos:

- Clínica grave o comorbilidad importante descompensada.
- Edad avanzada con alto riesgo de complicaciones (neumonía)¹: hospitalización en el año previo, diabetes en tratamiento con insulina, insuficiencia cardíaca congestiva o uso concomitante de corticoides orales durante más de 1 mes. Los mayores de 65 años se tratan si tienen ≥ 2 criterios, y los >80 años si tienen al menos 1 criterio.
- Sospecha de infección por *Bordetella pertussis*: tos de al menos 2 semanas de duración y al menos 1 de los siguientes factores: tos paroxística, estridor inspiratorio o vómitos provocados por la tos.

La **guía Fisterra** recomienda la claritromicina 500 mg/12 h, 5-7 días o la azitromicina 500 mg/24 h, 3 días.

Por su parte, la **guía clínica del SERMAS¹** recomienda lo siguiente:

- *De elección*: amoxicilina 500 mg cada 8 horas, 5 días
- *Alérgicos a β -lactámicos*: claritromicina 500 mg/12 horas, 5 días.
- *Sospecha de tosferina*: claritromicina 500 mg/12 h, 7 días o azitromicina 500 mg/24 h, 3 días. Como alternativa, cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas, 7 días.

Tratamiento empírico de la sobreinfección respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El 50 %-65 % son de causa bacteriana: *Haemophilus influenzae* (lo más frecuente), *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*.

El tratamiento antibiótico está indicado solo en las exacerbaciones moderadas o graves, con al menos **2 de los 3 criterios de Anthonisen**:

- aumento de la disnea
- aumento de la cantidad de esputo
- aumento de la purulencia del esputo (este es el criterio que mejor predice la infección bacteriana)

La **guía Fisterra** establece que el antibiótico de elección es la **amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/8 h, 5 días**. Los tratamientos más largos (7-10 días) no son más efectivos.

Las **alternativas** son las siguientes:

- *Alérgicos a β -lactámicos*: levofloxacin 500 mg/24 h, 5 días.
- Pacientes con sospecha de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (bronquiectasias, exacerbaciones graves o que requieran ventilación mecánica, hospitalización reciente, administración de antibióticos 4 o más veces en el último año, FEV₁ <50 % o aislamiento previo de *Pseudomonas aeruginosa*): ciprofloxacino 750 mg/12 h, 10 días. En estos pacientes, se debe realizar cultivo de esputo.

Por su parte, la **guía del SERMAS¹** determina el tratamiento en función de la gravedad de la EPOC de base y la comorbilidad. En este sentido, establece que para iniciar el tratamiento antibiótico por sospecha de agudización de etiología bacteriana en la EPOC leve (FEV₁ ≥ 80 %) deben cumplirse los 3 criterios de Anthonisen; en la EPOC moderada (FEV₁ ≥ 50 -79) y grave (FEV₁ 30-49 %), es suficiente con el aumento de

la purulencia del esputo junto con otro de los criterios; y en la EPOC muy grave ($FEV1 \leq 30\%$), basta con un criterio cualquiera.

El tratamiento antibiótico según esta guía¹ es el siguiente:

- *EPOC leve o moderada sin comorbilidad significativa*: amoxicilina-clavulánico 500-125 mg/8 h, 5 días. Las alternativas son azitromicina 500 mg cada 24 horas, 3 días o cefuroxima 500 mg/12 h, 5 días.
- *EPOC moderada con comorbilidad significativa y EPOC grave sin sospecha de Pseudomonas aeruginosa*: amoxicilina-clavulánico 500-125 mg/8 horas, 5-7 días
 - Si no hay mejoría a las 48-72h, sustituir por amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/8 horas, 5-7 días.
 - Si se ha utilizado amoxicilina-clavulánico en los últimos 3 meses, es mejor usar alternativas.
 - Las alternativas son cefditoren 200 mg/12 h, 5-7 días o levofloxacin 500 mg/24 h, 5-7 días o moxifloxacin 400 mg/24 h, 5-7 días.
- *EPOC muy grave o sospecha de Pseudomonas aeruginosa, sin criterios de derivación al hospital de inicio*: ciprofloxacino, 750 mg/12 h, 7-10 días.

Los **criterios de derivación al hospital**¹ son los siguientes: disnea grave, uso de musculatura accesoria, frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, $satO_2 < 90\%$, oxigenoterapia basal previa, edemas periféricos, comorbilidad significativa grave con riesgo de descompensación, imposibilidad de seguir el tratamiento en el domicilio, amenaza vital (disminución del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica) y ausencia de mejoría en 72 horas de tratamiento ambulatorio.

Tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad

La causa más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*. También pueden causar neumonía *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, entre otros patógenos.

Para decidir la actitud terapéutica, debe evaluarse la gravedad y el pronóstico. La escala recomendada para atención primaria es la CRB65, que contempla 4 parámetros: confusión, frecuencia respiratoria > 30 rpm, PAS < 90 mmHg o PAD < 60 mmHg, edad > 65 años.

A cada parámetro se le asigna 1 punto para clasificar el riesgo de complicaciones:

- *Riesgo bajo* (0 puntos): dar tratamiento ambulatorio.
- *Riesgo intermedio* (1 o 2 puntos): evaluación a nivel hospitalario.

Se debe iniciar el tratamiento antibiótico tan pronto como se sospeche la neumonía:

- **Adultos sanos <65 años:**
 - *Elección*: **amoxicilina 1 g/8 h, 5-7 días** (suspender a los 5 días si los últimos 3 está afebril).
 - Riesgo de infección por *Haemophilus influenzae* (EPOC, fumadores, comorbilidad cardiorrespiratoria): amoxicilina-clavulánico 875-125mg/8 h, 5-7 días o amoxicilina-clavulánico 2000-125 mg/12 h, 5-7 días (suspender a los 5 días si los últimos 3 está afebril).
 - Sospecha de *patógenos atípicos* en neumonías adquiridas en la comunidad no graves (< 45 años, no fumadores, sin comorbilidad crónica, en contacto frecuente con población infantil y adolescente, y con un ambiente epidemiológico favorable): claritromicina 500 mg/12 h, 5-7días o azitromicina 500 mg/24 h, 3 días¹.
 - *Alérgicos a β -lactámicos*: levofloxacin 500 mg/24 h, 5-7 días o moxifloxacin 400 mg/24 h, 5-7 días.
 - *Fracaso terapéutico* (ausencia de mejoría en 48-72 horas): levofloxacin 500 mg/24 h, 5-7 días o moxifloxacin 400 mg/24 h, 5-7 días.

- **Adultos >65 años o con comorbilidad o institucionalizados en residencias o con ≥ 3 ciclos de tratamiento antibiótico en el año previo:**
 - **Elección: amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/8 h, 7 días o amoxicilina-clavulánico 2000-125 mg/12 h, 5-7 días.**
 - En casos de *comorbilidad alta* o historia reciente de hospitalización o de toma de antibióticos, se debe **asociar** al β -lactámico un macrólido, para cubrir las bacterias atípicas.
 - Si se ha utilizado amoxicilina-clavulánico en los últimos 3 meses, es mejor usar *alternativas*: levofloxacino 500 mg/24 h, 7 días o moxifloxacino 400 mg/24 h, 7 días.
 - *Alérgicos a β -lactámicos*: levofloxacino 500 mg/24 h, 7 días o moxifloxacino 400 mg/24 h, 7 días.

Referencias complementarias

Guía de uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio. Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; 2019. 55 páginas. Disponible en: <http://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/20262>

Harris AM, Hicks LA, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):425-434. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26785402>

Artículo original: Folch Marín B, Palop Larrea V, Martínez-Mir I, Colomina Rodríguez J, Sempere Manuel M. Tratamiento empírico de las infecciones respiratorias y ORL. Guías clínicas Fisterra. 2018.

Idioma original: español

Tipo de acceso: suscripción

Enlace de acceso online: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/tratamiento-empirico-infecciones-respiratorias-ork/>

Panorama actual del descubrimiento de nuevos medicamentos antibacterianos

Autores: Ghosh C, Sarkar P, Issa R, Haldar J

Puntos clave

- Actualmente se están investigando diversas alternativas a los antibióticos, con el fin de solventar el problema de las resistencias.
- Las alternativas incluyen productos naturales y sintéticos, así como producidos mediante biotecnología.
- Aunque hay muchas estrategias prometedoras, todavía no suponen una alternativa real a los antibióticos.
- Es necesario continuar las investigaciones.

RESUMEN

La lucha contra la resistencia a los antibióticos es constante y no basta con el descubrimiento de nuevos antibióticos. Este artículo describe algunas de las estrategias que se están desarrollando actualmente para tratar las infecciones y que pueden ser una alternativa o un complemento a los antibióticos tradicionales.

COMENTARIO

Actualmente están en desarrollo múltiples compuestos que utilizan mecanismos diferentes a los de los antibióticos tradicionales. Pueden clasificarse en 3 categorías: alternativas naturales, alternativas sintéticas y alternativas basadas en la biotecnología.

Alternativas naturales

Terapia fágica. Los bacteriófagos o fagos (virus que «comen» bacterias) se usaban para tratar las infecciones en el ganado antes de que fueran reemplazados por los antibióticos para ese mismo propósito.

Los bacteriófagos se propagan a expensas de las bacterias; se anclan a la superficie de la bacteria y le inyectan su material genético en el citoplasma, lo cual finalmente da como resultado la producción de nuevos fagos que se liberan tras la lisis de la bacteria e infectan nuevas bacterias. Los fagos son selectivos, por lo que pueden usarse para tratar las bacterias patógenas (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella* y *Salmonella*) respetando las comensales.

A pesar del empleo exitoso de fagos en los países del Este, en Occidente es ahora cuando existe un interés renovado, dada la precariedad del arsenal antibiótico.

Como cualquier tratamiento, los bacteriófagos también tienen desventajas: se han descrito resistencias de las bacterias a los fagos; existe preocupación de que la lisis de la bacteria pueda liberar endotoxinas que produzcan una sepsis; por su farmacocinética, los fagos pueden difundir a cualquier órgano del cuerpo; por último, el potencial inmunogénico de los fagos también supone un motivo de inquietud.

No obstante, los avances en ingeniería genética permiten que los fagos se usen de formas innovadoras para combatir las infecciones.

Péptidos antimicrobianos. Muchos organismos pluricelulares producen péptidos antimicrobianos y péptidos de defensa del hospedador como primera línea de defensa frente a los patógenos. Tienen múltiples acciones: son antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, anticancerosos, antiplasmódicos, antirotistas, insecticidas, espermicidas e inmunomoduladores.

Entre otros mecanismos, interactúan electrostáticamente con la superficie celular de la bacteria —cargada negativamente—, lo cual conduce a su destrucción. Apenas existen resistencias, ya que esta interacción es tan letal para las bacterias que les resulta difícil desarrollarlas.

Esto, sumado a su polivalencia, ha llevado a los científicos a considerar los péptidos antimicrobianos como los futuros antibióticos. Sin embargo, aunque algunos ya se han usado —por ejemplo, la polimixina B, la colistina, la gramicidina y la daptomicina—, todavía no se han integrado con pleno éxito en la práctica clínica. Actualmente, hay varios en estudio, aunque la toxicidad y el alto coste de la producción a gran escala frenan su desarrollo.

Bacteriocinas. Con el fin de mejorar su supervivencia, varias bacterias producen pequeños péptidos antimicrobianos (llamados *bacteriocinas*) que actúan contra otras bacterias de la misma especie. Las bacteriocinas con frecuencia son efectivas contra patógenos clínicamente relevantes resistentes a los antibióticos.

Las bacteriocinas adolecen de los mismos problemas que los péptidos antimicrobianos, pero son más útiles que estos en ciertas situaciones. Los antibióticos convencionales y los péptidos antimicrobianos raramente distinguen entre patógenos y comensales; sin embargo, las bacteriocinas —al igual que los bacteriófagos— pueden actuar selectivamente contra cepas bacterianas específicas. Es el caso, por ejemplo, de la turicina, una bacteriocina que mata al *Clostridium difficile* sin actuar sobre las bacterias comensales.

Al igual que ocurre con los péptidos antimicrobianos, las resistencias a las bacteriocinas son escasas actualmente, pero su aparición es inminente (aunque lenta). Además, su producción es cara.

Tal vez, su mayor ventaja sea que resisten muy bien el calor y la radiación ultravioleta, por lo que son adecuadas para emplearse en la industria alimentaria.

Alteración de la microbiota intestinal. Este nuevo enfoque al tratamiento de las infecciones comprende dos alternativas:

Probióticos. La microbiota del intestino de los mamíferos comprende más de 1000 especies microbianas, incluidas bacterias (como las bifidobacterias y los lactobacilos) y levaduras (como *Saccharomyces boulardii*). La microbiota juega un papel esencial en el metabolismo energético y la función inmunitaria y, por tanto, en el mantenimiento de la salud.

Los antibióticos alteran la composición de la microbiota intestinal, lo cual promueve el crecimiento de bacterias resistentes y la aparición de infecciones secundarias, como la colitis por *Clostridium difficile*; a su vez, tratar estas infecciones con antibióticos aumenta el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

La alteración de la microbiota para tratar y prevenir la diseminación sistémica es una alternativa al tratamiento con antibióticos. En este sentido, los prebióticos y los probióticos se han usado para tratar infecciones gastrointestinales como la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* o la infección por *Helicobacter Pylori*. La restauración de la microbiota permite a las bacterias simbióticas expandirse y desplazar a las cepas patógenas. Las bacterias simbióticas favorecen la defensa contra los patógenos bien directamente —mediante interacciones con otras bacterias—, bien indirectamente —mediante la inducción de las defensas del hospedador—.

Los probióticos y prebióticos son seguros a largo plazo y no causan efectos adversos ni alergias. Actualmente se están investigando varios, algunos ya en ensayos clínicos de fase III.

Trasplante de microbiota intestinal (trasplante fecal). Consiste en la introducción de microbiota de un donante sano en el intestino patológico. Se usa para tratar infecciones bacterianas y disbiosis gastrointestinales. Aunque no se conoce exactamente el mecanismo de acción de esta técnica, el trasplante de microbiota fecal mediante colonoscopia se ha usado con éxito en la infección recurrente por *Clostridium difficile*, con una tasa de curación del 90%. La FDA la ha aprobado cuando la infección por *Clostridium difficile* no responde al tratamiento estándar.

La investigación de esta técnica para combatir otros patógenos, como la colonización intestinal por bacterias multirresistentes, todavía es limitada.

Bacterias depredadoras. Las bacterias depredadoras, como *Bdellovibrio* y otros organismos similares (BALO, por sus siglas en inglés), podrían ser una alternativa a los antibióticos. Son proteobacterias que se multiplican únicamente dentro de otras bacterias gramnegativas patógenas, como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Legionella* o *Pseudomonas*, y las destruyen con enzimas hidrolíticas, entre otros mecanismos. Su actividad frente a una amplia variedad de bacterias, la baja inmunogenicidad y toxicidad y la escasa propensión a inducir resistencias convierten a estas bacterias en prometedores tratamientos de las infecciones.

Anticuerpos. Son una alternativa útil para curar infecciones bacterianas resistentes. Hay varios en estudio y la FDA ya ha aprobado algunos. Los principales inconvenientes son el alto coste y la corta fecha de caducidad.

Alternativas sintéticas

Imitadores sintéticos de los péptidos antimicrobianos. Son moléculas que imitan las características de los péptidos antimicrobianos. *Grosso modo*, hay tres tipos: péptidos poliméricos, péptidos oligoméricos y moléculas pequeñas. La mayoría de ellos buscan superar los problemas de susceptibilidad a las proteinasas, la toxicidad y el elevado coste de los péptidos antimicrobianos.

Péptidos reguladores de las defensas innatas. Entre las acciones de los péptidos antimicrobianos está la modulación del sistema inmunitario. Se han diseñado péptidos sin actividad antibacteriana directa, pero con efecto inmunomodulador y efectividad contra las endotoxinas. Estos péptidos han mostrado proteger a ratones contra la malaria e infecciones bacterianas graves. Uno de estos péptidos (SGX 942) ha completado la fase I de los ensayos clínicos.

Oligonucleótidos antibacterianos. El «silenciamiento» de genes para combatir bacterias multirresistentes consiste en inhibir genes esenciales y de resistencia a los antibióticos mediante **oligonucleótidos antisentido** con secuencias complementarias al ARNm diana. Algunos ya se han experimentado en animales.

Inhibidores de la virulencia bacteriana. Los factores de virulencia son moléculas extracelulares y de superficie que la bacteria fabrica para poder infectar las células. Una estrategia para combatir las infecciones es inhibir los factores de virulencia, para interferir en la interacción entre la bacteria y el hospedador. Debido a que no se alteran directamente los procesos celulares de la bacteria, la capacidad potencial de generar resistencias es baja. Actualmente hay en estudio varios inhibidores de la virulencia bacteriana.

Alternativas basadas en la biotecnología

Bacteriófagos modificados genéticamente. El rápido crecimiento de la ingeniería genética puede suponer grandes avances en la lucha antimicrobiana; por ejemplo, puede solucionar los problemas que afectan al empleo de bacteriófagos.

Lisinas. Los bacteriófagos usan enzimas, denominadas *endolisinas*, para hidrolizar la pared bacteriana antes de salir de la bacteria. Las endolisinas son similares a las *exolisinas* que producen las bacterias para destruir otras cepas o especies y a las *autolisinas* que participan en la renovación de la pared celular durante el crecimiento y división de las bacterias. Todas estas lisinas son candidatas para tratar las infecciones, ya que tienen actividad antibacteriana directa. Además, dado que se codifican genéticamente, se abre la posibilidad de fabricarlas mediante ingeniería genética.

CRISPR-Cas 9. El sistema CRISPR (grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares)-Cas 9 (proteína 9 asociada a CRISP) ha supuesto una revolución en la ingeniería genética. La técnica se basa en el sistema inmunitario de las bacterias; para defenderse de otros organismos, las bacterias utilizan un pequeño fragmento de ARN como guía de la Cas 9 para cortar por sitios específicos (y, por tanto, modificar) los elementos genéticos exógenos —como los de los plásmidos y los fagos—.

En el campo del tratamiento antimicrobiano, esta técnica ofrece una excelente alternativa a los antibióticos, aunque todavía quedan muchos aspectos por resolver (entre ellos, la toxicidad y la producción en escala industrial).

Inactivadores de antibióticos. Para evitar que los antibióticos alteren la microbiota intestinal y, por consiguiente, favorezcan el crecimiento de las cepas patógenas, podrían utilizarse inactivadores de antibióticos. La ribaxamasa es una β -lactamasa diseñada para administrarse por vía oral al mismo tiempo que se administran antibióticos β -lactámicos intravenosos; el objetivo es degradar el antibiótico excretado en el intestino y así preservar la microbiota y prevenir la infección por *Clostridium difficile*. La investigación está en fase IIb.

Conclusiones

Los autores concluyen que, de momento, todas estas alternativas solo pueden reemplazar parcialmente a los antibióticos. Es un área todavía en sus inicios y se necesitan más investigaciones, por ejemplo, en cuanto a la combinación de los nuevos compuestos con los antibióticos tradicionales.

Artículo original: Ghosh C, Sarkar P, Issa R, Haldar J. Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. Trends Microbiol. 2019;27(4):323-338.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: suscripción

Enlace de acceso online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683453>

Conclusiones

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente que, junto con el escaso desarrollo de antibióticos con nuevos mecanismos de acción, supone una amenaza para la salud mundial¹.

En el mundo entero, **700 000 personas mueren cada año** debido a las resistencias a los antibióticos². Las infecciones hospitalarias por bacterias multirresistentes causan 33 000 muertes cada año en Europa y alrededor de 3000 en España³.

En términos económicos, el tratamiento de las infecciones por bacterias resistentes supone un coste añadido de **1500 millones de euros anuales** en la Unión Europea; extrapolado a cifras nacionales, representa unos 150 millones de euros al año².

Si no se toman medidas urgentes, se estima que, en **2050**, el número de muertes atribuibles a las infecciones multirresistentes llegará a 10 millones al año en todo el mundo (**1 persona cada 3 segundos**)³, 390 000 en Europa y unas 40 000 en España, y la resistencia a los antibióticos pasará a ser la **primera causa de muerte**, por delante del cáncer^{3,4}.

Las **causas del dramático aumento de las resistencias a los antibióticos** desde que este tipo de fármacos empezó a usarse en humanos, en la década de los cuarenta del siglo XX, son diversas. La más importante es el **empleo inapropiado de antibióticos**, tanto en personas como en animales. Las bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos de dos formas: por mutación genética *de novo* o adquiriendo de otras bacterias el material genético que codifica la resistencia. Los antibióticos matan las bacterias sensibles, lo cual propicia que las resistentes crezcan, se multipliquen y transfieran los genes de resistencia tanto a su descendencia como a otras bacterias¹.

El **75 %** de las prescripciones de antibióticos tienen lugar en el **medio ambulatorio** y la causa más frecuente son las **infecciones respiratorias** (bronquitis, faringitis, rinosinusitis y resfriado)⁵. Muchas de estas prescripciones son inadecuadas. Se calcula que, de los 40 millones de personas que reciben antibióticos cada año para las infecciones respiratorias en Estados Unidos, 27 millones lo hacen de manera innecesaria².

Los **factores que influyen en el uso indiscriminado e inapropiado de los antibióticos** pueden clasificarse como sigue:

Relacionados con el médico y la práctica clínica. En términos generales, las actitudes, conocimientos y creencias de los médicos (como el miedo a las infecciones, la actitud complaciente hacia los pacientes y los conocimientos insuficientes sobre la resistencia a los antibióticos) están relacionados con la prescripción de antibióticos. También lo están la falta de formación de los médicos, la promoción de medicamentos por parte de la industria farmacéutica, la ausencia de suficientes pruebas de diagnóstico rápido, la falta de datos de sensibilidad local a los antibióticos y la inadecuada comunicación entre el médico y el paciente⁶.

En cuanto a las infecciones respiratorias en concreto, los estudios muestran que los motivos que incrementan el riesgo de que un médico en atención primaria prescriba un antibiótico inapropiado son la falta de tiempo (consultas cortas por un número elevado de pacientes), la creencia (acertada o no) de que el paciente espera recibir un antibiótico, el llevar más de la mitad de la vida ejerciendo la medicina, la duda diagnóstica y el miedo a las complicaciones⁵.

Relacionados con el paciente y la población general. Los conocimientos, las actitudes y las creencias sobre los antibióticos, así como el acceso a ellos sin receta (bien porque se puedan comprar libremente, bien porque sobren de tratamientos previos), son claros determinantes del uso inapropiado de antibióticos⁶.

Los pacientes con un nivel socioeconómico o educativo bajo, así como los que pagan por la consulta, tienen más probabilidades de recibir antibióticos. También reciben más antibióticos aquellos que tienen la expectativa de que se los prescriban, aunque está demostrado que los médicos tienden a sobrestimar la presión por parte de los pacientes; además, es cierto que su satisfacción aumenta cuando se les prescribe un antibiótico, pero también cuando reciben suficiente información y se les transmite confianza⁵.

Otras causas del incremento de la aparición y diseminación de las resistencias son la hiperconexión actual del mundo, que no conoce fronteras; factores sociodemográficos, como la falta de agua potable, la pobreza y la alta densidad de población; el vertido de antibióticos en aguas residuales; los hábitats con gran consumo de antibióticos, como los hospitales y, en particular, las Unidades de Cuidados Intensivos; y la adición de antibióticos en bajas dosis a la dieta de los animales, con fines de engorde¹.

El **abordaje del problema** debe hacerse desde múltiples ángulos. Por un lado, es preciso reducir el uso inapropiado de antibióticos, de forma que se frene la aparición de resistencias; por otro, deben investigarse nuevos antibióticos y otras estrategias de lucha contra las infecciones.

En relación con la **reducción del uso inapropiado de antibióticos**, las siguientes acciones son claves^{1,5,6,7}:

- Implantar programas de optimización del uso de antibióticos (PROA).
- Educar a los prescriptores en el uso adecuado de antibióticos y en habilidades comunicativas.
- Optimizar las pautas de tratamiento: la dosis debe ser óptima (evitar las dosis subinhibitorias) y la duración debe ser la más corta que haya demostrado eficacia.
- Seguir las guías clínicas adaptadas a las resistencias locales^{8,9}.
- Prohibir la venta de antibióticos sin receta y evitar los remanentes (por ejemplo, mediante la dispensación del número exacto de comprimidos o la devolución de los sobrantes a la farmacia).
- Usar pruebas de diagnóstico rápido (proteína C reactiva, procalcitonina, detección rápida de antígeno estreptocócico).
- Aplicar en la consulta la prescripción diferida de antibióticos, explicando claramente a los pacientes los casos en los que deben tomarlos.
- Utilizar sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones.
- Fomentar las medidas de prevención y control de las infecciones (higiene de manos, vacunas, etc.).
- Prohibir el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en los animales.
- Mejorar el tratamiento de las aguas residuales.
- Monitorizar la resistencia a los antibióticos.
- Realizar campañas educativas para pacientes y población general, y educar desde los centros sanitarios.

Por otro lado, los gobiernos deben invertir en la **investigación de nuevos antibióticos y alternativas** para combatir las infecciones. En los últimos 30 años no han aparecido antibióticos realmente novedosos, con un mecanismo de acción distinto a los ya existentes⁵. El desinterés de la industria farmacéutica se debe, sobre todo, a la poca rentabilidad de estos fármacos en relación con otros¹.

A pesar de ello, actualmente están en desarrollo diversas estrategias antibacterianas. Algunas **alternativas de origen natural** son la terapia fágica, los péptidos antimicrobianos, las bacteriocinas, los probióticos, el trasplante de microbiota intestinal, las bacterias depredadoras y los anticuerpos. Ejemplos de **moléculas sintéticas** que se están investigando son los imitadores sintéticos de los péptidos antimicrobianos, los péptidos reguladores de las defensas innatas, los oligonucleótidos antisentido y los inhibidores de la virulencia bacteriana. Por su parte, la **biotecnología** juega un papel fundamental en el futuro de la lucha contra las bacterias; por ejemplo, sistemas como el CRISPR-Cas 9 pueden revolucionar la terapia antimicrobiana¹⁰.

No obstante, a pesar de ser prometedores, la mayoría de estos tratamientos novedosos todavía están en fases tempranas de desarrollo y no son, de momento, una alternativa a los antibióticos¹⁰. En estas circunstancias, el **combate contra las resistencias precisa de la contribución de todos**: médicos y otros profesionales de la salud, pacientes, gobiernos e industria farmacéutica.

Referencias

1. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-699. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-una-S0213005X14003413>
2. O'Neil J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. 19(1):56-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30409683>
4. López Navas A, Muñoz Madero C (coord.). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2019. Disponible en: <http://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2019-2021>
5. O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci*. 2018; 187(4): 969-986. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209023/>
6. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1).
7. McDonagh M, Peterson K, Winthrop K, Cantor A, Holzhammer B, Buckley DI. Improving Antibiotic Prescribing for Uncomplicated Acute Respiratory Tract Infections. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. Report No.: 15(16)-EHC033-EF. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344270/>
8. Folch Marín B, Palop Larrea V, Martínez-Mir I, Colomina Rodríguez J, Sempere Manuel M. Tratamiento empírico de las infecciones respiratorias y ORL. *Guías clínicas Fisterra*. 2018.
9. Guía de uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio. Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; 2019. 55 páginas. Disponible en: <http://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/20262>
10. Ghosh C, Sarkar P, Issa R, Haldar J. Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends Microbiol*. 2019;27(4):323-338.

© 2020 - Almirall.

Material redactado y editado por [Kalispera medical writing S.L.](#) para Almirall.
Reservados todos los derechos.

Se prohíbe la reproducción total o parcial por ningún medio, electrónico o físico.



almirall

feel the science