



Rafael Cantón<sup>1,2</sup>  
José Barberán<sup>3</sup>  
Manuel Linares<sup>4</sup>  
José María Molero<sup>5</sup>  
José Miguel Rodríguez-  
González-Moro<sup>6</sup>  
Miguel Salavert<sup>7</sup>  
Juan González del Castillo<sup>8</sup>

## Decálogo para la selección del antibiótico oral en las infecciones respiratorias de vías bajas

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid, Spain.

<sup>2</sup>CIBER de Enfermedades Infecciosas. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna y Enfermedades infecciosas, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad San Pablo CEU. Madrid, Spain.

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain.

<sup>5</sup>Centro de Salud San Andrés. Medicina de Familia, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, Spain.

<sup>6</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain

<sup>7</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Área Clínica Médica, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario y Politécnico La Fe and Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, Spain.

<sup>8</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos and Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

### Article history

Received: 30 December 2021; Accepted: 12 January 2022; Published: 19 January 2022

### RESUMEN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), son uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria y los servicios de urgencias hospitalarios, y una causa elevada de prescripción de antimicrobianos. La selección del tratamiento antibiótico oral más adecuado se basa en la consideración de diferentes aspectos como que la etiología sea bacteriana y no vírica, el conocimiento de los patógenos bacterianos que más frecuentemente causan estas infecciones y el perfil local de sensibilidad. Además, el tratamiento debe prescribirse lo antes posible y los antibióticos deben seleccionarse entre los que tienen una acción antibacteriana más rápida, logrando el mayor efecto en el menor tiempo y con el menor número de efectos adversos (toxicidad, interacciones, selección de resistencias y/o impacto ecológico). Siempre que sea posible, hay que rotar y diversificar los antimicrobianos y pasar a la vía oral cuanto antes. Con estas premisas, las guías de tratamiento oral de la exacerbación leve o moderada de la EPOC y NAC en España incluyen como primera opción los antibióticos betalactámicos (amoxicilina y amoxicilina-clavulánico y cefditoreno), en determinadas situaciones asociados a un macrólido, y relegando las fluoroquinolonas como alternativa, salvo en los casos en que se sospeche la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

**Palabras Clave:** infecciones del tracto respiratorio; infecciones bacterianas; tratamiento oral; uso de antimicrobianos; resistencia antimicrobiana,

Correspondencia:

Rafael Cantón.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid, Spain.

E-mail: [rafael.canton@salud.madrid.org](mailto:rafael.canton@salud.madrid.org)

Juan Gonzalez del Castillo.

Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos and Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.

E-mail: [jgonzalezcast@gmail.com](mailto:jgonzalezcast@gmail.com)

### Decalogue for the selection of oral antibiotics for lower respiratory tract infections

### ABSTRACT

Lower respiratory tract infections, including chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (COPD-E) and community acquired pneumonia (CAP), are one of the most frequent reasons for consultation in primary care and hospital emergency departments, and are the cause of a high prescription of antimicrobial agents. The selection of the most appropriate oral antibiotic treatment is based on different aspects and includes to first consider a bacterial aetiology and not a viral infection, to know the bacterial pathogen that most frequently cause these infections and the frequency of their local antimicrobial resistance. Treatment should also be prescribed quickly and antibiotics should be selected among those with a quicker mode of action, achieving the greatest effect in the shortest time and with the fewest adverse effects (toxicity, interactions, resistance and/or ecological impact). Whenever possible, antimicrobials should be rotated and diversified and switched to the oral route as soon as possible. With these premises, the oral treatment guidelines for mild or moderate COPD-E and CAP in Spain include as first options beta-lactam antibiotics (amoxicillin and amoxicillin-clavulanate and cefditoreno), in certain situations associated with a macrolide, and relegating fluoroquinolones as an alternative, except in cases where the presence of *Pseudomonas aeruginosa* is suspected.

**Key Words:** respiratory tract infections; bacterial infections; oral treatment; antibiotic use; antimicrobial resistance

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) son uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de atención primaria y de urgencias hospitalarias, y una causa de elevada prescripción de antimicrobianos [1-3]. Por ello, es necesario tener en cuenta una serie de premisas que guíen su elección, especialmente en aquellos casos en los que la situación del paciente permita el tratamiento oral, ya que su seguimiento se realizará de forma ambulatoria. Por este motivo, un grupo de profesionales del ámbito de la atención primaria, las urgencias hospitalarias, la medicina interna, las enfermedades infecciosas, la neumología y la microbiología clínica han propuesto un decálogo que resume los criterios que, de forma prioritaria, deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el tratamiento antimicrobiano oral en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Muchos de los aspectos que aquí se enumeran han sido revisados previamente con mayor profundidad [4-8]. Este decálogo se basa en la evidencia científica publicada y en la experiencia personal del panel de autores. Las recomendaciones están alineadas con los principios del Plan Nacional frente a la Resistencia Antimicrobiana (PRAN) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que pretende, entre otros objetivos, mejorar la prescripción de este grupo de fármacos para reducir la resistencia antimicrobiana (<https://www.resistenciaantibioticos.es/es>, consultado el 5 de enero de 2022).

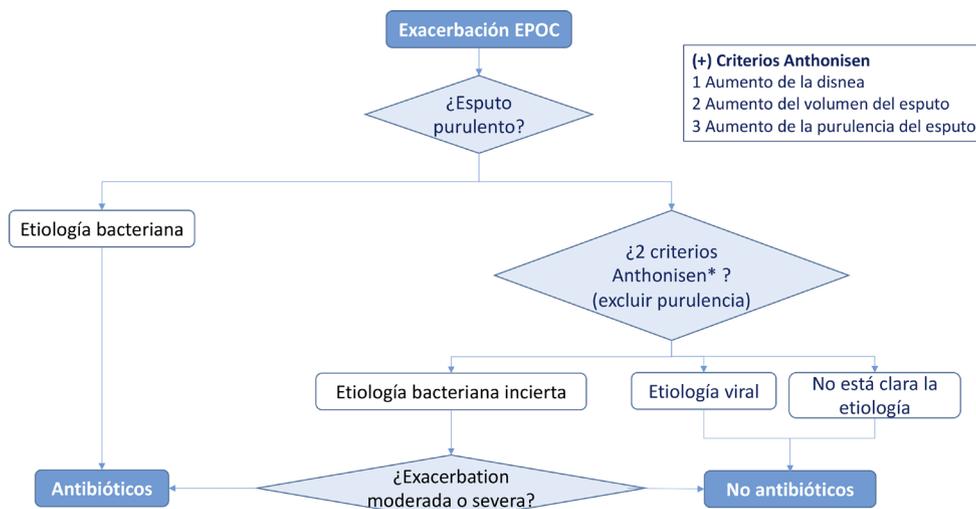
### 1.- ¿ES UNA INFECCIÓN BACTERIANA?

La causa más frecuente de exacerbación de la EPOC es la infección bacteriana del árbol traqueobronquial. Sin embargo,

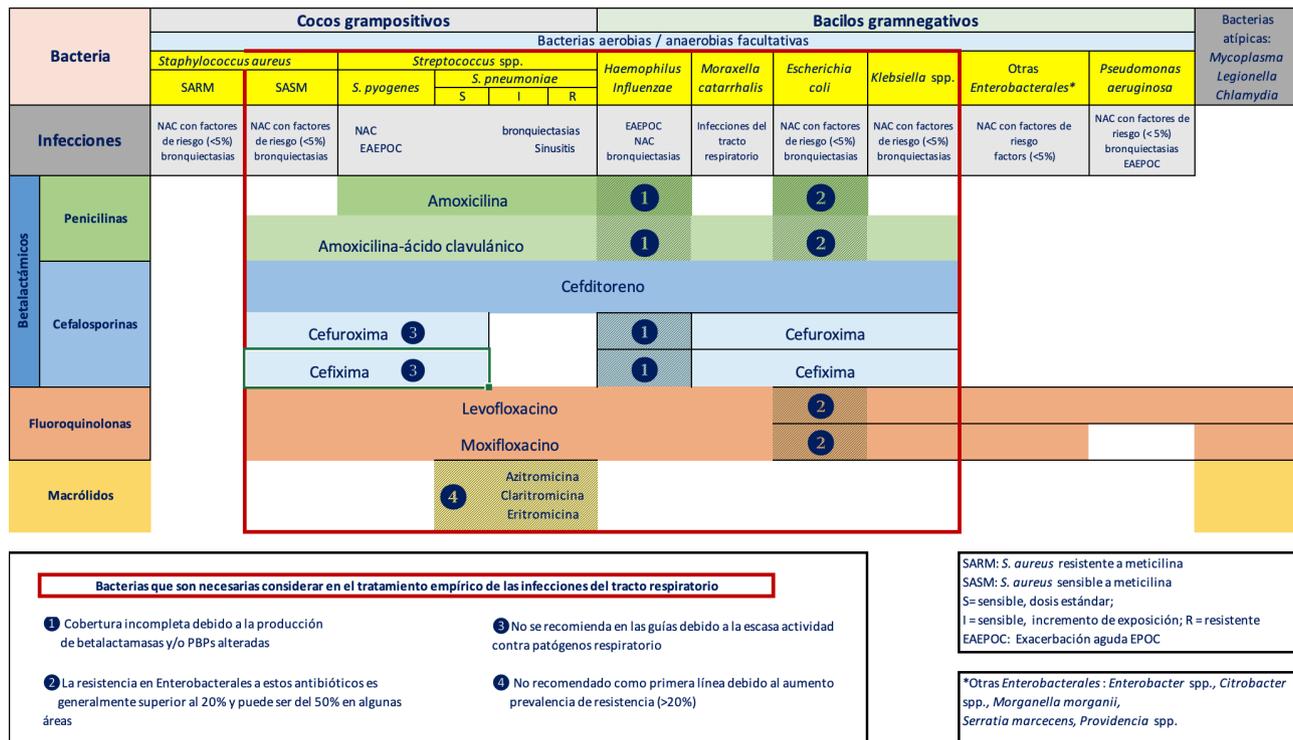
existen otras posibles etiologías como los virus, la contaminación, el tromboembolismo o la insuficiencia cardíaca y el origen se desconoce en un tercio de los casos. Identificar la etiología que provoca esta exacerbación es de gran importancia para establecer un tratamiento adecuado. También es importante identificar a los pacientes que pueden ser tratados con seguridad sin antibióticos y optimizar el tratamiento para los que lo necesitan [9]. Las NAC son mayoritariamente de etiología bacteriana, aunque en casi dos tercios de los pacientes pueden quedar sin identificar, ya sea por falta de diagnóstico microbiológico o porque se utilizan métodos insuficientes para identificar el patógeno [10].

Para identificar una etiología bacteriana como causa de la exacerbación, se han descrito marcadores como la proteína C reactiva y la procalcitonina, pero la utilidad sistémica no se ha establecido y su empleo en la vida real es muy restringido [9]. Un metaanálisis sugiere que la procalcitonina puede ser útil para reducir la prescripción de antibióticos, sin afectar a la tasa de fracaso del tratamiento, la duración de la hospitalización, la recurrencia o la mortalidad [11]. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas, la evidencia es todavía de baja a moderada, por lo que no se puede establecer una recomendación general para el uso de este o cualquier otro biomarcador para establecer la etiología bacteriana de una exacerbación. Una situación similar ocurre en los pacientes con NAC, donde la procalcitonina puede ser más útil en aquellos casos en los que se realizan determinaciones seriadas y como guía para reducir la duración de la terapia antimicrobiana [12,13].

Los criterios clásicos de Anthonisen [14] para la exacerbación de la EPOC, basados en datos clínicos de cambios en la sintomatología, aumento de la disnea, la tos y el esputo, y especialmente el cambio de color del esputo, con todas las críticas



**Figura 1** Sospecha de infección bacteriana en la exacerbación de la EPOC y decisión de tratamiento antimicrobiano [modificado de la referencia 9]



**Figura 2** Espectro antimicrobiano de los principales antibióticos orales en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior [modificado de la referencia 4].

posibles, siguen presentes en la práctica diaria. La administración de antibióticos en la EPOC es más eficaz que el placebo en las exacerbaciones que cumplen al menos dos de los tres criterios siguientes: aumento de la disnea, purulencia del esputo o aumento del volumen del esputo. Sin embargo, de los tres criterios recomendados, el que mejor predice la infección bacteriana es el cambio de color y la purulencia del esputo [14,15] (Figura 1). En cambio, el esputo mucoso rara vez se asocia a una infección bacteriana [17] y en estos casos deben considerarse otras causas. Los antibióticos están especialmente indicados en las exacerbaciones graves de la EPOC y en presencia de esputo purulento. El análisis del esputo (tinción de Gram y cultivo) sólo está indicado en pacientes con exacerbaciones graves o muy graves, en aquellos con exacerbaciones frecuentes, bronquiectasias, necesidad de ventilación o en caso de fracaso del tratamiento antibiótico.

En la NAC los criterios de diagnóstico se basan en los cambios radiológicos y en los síntomas respiratorios como la tos, el esputo purulento, la disnea y el dolor torácico, así como la fiebre. En los pacientes con criterios de hospitalización, se recomienda como mínimo la tinción de Gram y el cultivo cuando el esputo es purulento y la detección del antígeno de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* [18].

## 2.- ETIOLOGÍA MÁS PROBABLE: MAXIMIZAR LA ERRADICACIÓN Y AJUSTAR EL ESPECTRO

El diagnóstico microbiológico en las exacerbaciones de la EPOC y en la NAC es difícil de establecer, incluso cuando se utilizan métodos de diagnóstico complejos e invasivos. Aunque en la actualidad se discute el posible papel de la microbiota habitual en las ITRI, especialmente en la exacerbación de la EPOC, la atención se centra en los microorganismos tradicionalmente asociados a estas infecciones. En la NAC, la etiología suele ser monomicrobiana. A nivel mundial, el agente más frecuente es *S. pneumoniae* (20-65%) [19] y debe tenerse siempre en cuenta al establecer la cobertura antibiótica. Con el aumento de la edad, disminuye la frecuencia de los microorganismos clásicamente denominados "atípicos" (*L. pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) y aumenta la incidencia de *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos [10,20,21]. En un porcentaje menor de los casos, puede deberse a virus (12-18%) y a asociaciones de varios patógenos (8-14%) [19]. Sin embargo, la etiología de la NAC está condicionada por la comorbilidad, el estado funcional de base, la gravedad del episodio agudo, los tratamientos antimicrobianos recibi-

**Tabla 1** Fenotipos de sensibilidad y mecanismos de resistencia en *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y la prevalencia inferida en España [36-43]

Fenotipos	Penicilina	Ampicilina/ amoxicilina	Amoxicilina- clavulanico	Cefuroxima	Cefixima	Cefotaxima	Cefditoreno	Imipenem / meropenem	Beta- lactamasas	PBPs Alteradas	Prevalencia
<i>Streptococcus pneumoniae</i>											
Pen-S, CTX-S (Fenotipo salvaje)	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	80-90%
Pen-I/R, CTX-S	I/R	I	I	I/R	I/R	S	S	S	-	1A,2X,SB	5-10%
Pen-S, CTX-I/R	S	I	I	R	R	I/R	I/R	S	-	2x	<1%
Pen-I, CTX-I/R	I	I	I	I/R	R	I/R	I/R	S	-	1A,2X	<1%
Pen-R, CTX-I/R	R	R	R	R	R	I/R	I/R	I/R	-	1A,2X,SB	2-5%
<i>Haemophilus influenzae</i>											
Fenotipo salvaje	R	S	S	S	S	S	S	S	-	-	60-70%
BLPAR: β-lactamasa-(+) ampicilina-resistente	R	R↑	S	S	S	S	S	S	TEM-1, ROB	-	20-30% (decreciendo)
BLNAR: β-lactamasa-(-) ampicilina-resistente	R	R↓	R↓	R	S↓	S	S	S	-	3	5-10% (creciendo)
BLPACR: β-lactamasa-(+) amoxicilina-clavulanico-resistente	R	R↑	R	R↓	S↓	S	S	S	TEM-1, ROB	3	<3% (creciendo)

Las flechas indican un nivel bajo (R↓) y alto (R↑) de resistencia o disminución de la sensibilidad (S↓).

dos previamente y el contacto con el sistema hospitalario o el lugar de residencia. Por lo tanto, también se recomienda un enfoque etiológico según los factores de riesgo de microorganismos resistentes y el nivel de gravedad [22].

En las exacerbaciones de la EPOC, los microorganismos implicados varían según el tipo de paciente, los factores de riesgo y las comorbilidades. En muchos casos, se han denominado "microorganismos potencialmente patógenos" (MPP), ya que pueden aislarse tanto en la fase estable como durante las exacerbaciones [23,24]. *H. influenzae* es más prominente que en la NAC, aunque también pueden estar presentes *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* y, en menor medida, los llamados "atípicos" [25]. En los pacientes de mayor edad, también pueden aislarse en los cultivos microbiológicos *Pseudomonas aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos o incluso *Staphylococcus aureus*, especialmente en aquellos con bronquiectasias [26]. En la EPOC pueden detectarse microorganismos anaerobios, especialmente en la fase estable. Éstos tienden a desaparecer o a ser menos diversos durante las exacerbaciones, por lo que se les ha asignado un valor protector contra la infección por MPP [27].

Por otro lado, en el tratamiento antibiótico de la NAC hay que intentar conseguir la erradicación microbiológica, para lo cual lo más conveniente es utilizar los antibióticos más activos y con mayor actividad bactericida frente a los posibles patógenos causantes y los que mejor cumplan los parámetros PK/PD de eficacia clínica y microbiológica. En la exacerbación de la EPOC, aunque el objetivo terapéutico debería ser también la erradicación, en la práctica se consigue una reducción de la carga bacteriana, y se puede establecer una correlación en-

tre esta reducción y la aparición de una nueva exacerbación [28]. Sin embargo, la eficacia, con el objetivo de conseguir la máxima erradicación microbiológica, debe conseguirse utilizando el antibiótico de espectro más restringido posible a los microorganismos más comúnmente aislados en este tipo de infecciones, de forma que se minimice la presión de selección antibiótica o las alteraciones en la microbiota del paciente. Actualmente, cefditoreno, levofloxacino, moxifloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico, por este orden, tienen el espectro más adecuado sobre los patógenos más prevalentes implicados en las exacerbaciones de EPOC y la NAC. Además, tienen también las características PK/PD más relevantes en estas infecciones y por ello se incluyen en la mayoría de las guías de tratamiento antimicrobiano [2,9,16, 20, 29-35] (figura 2).

### 3.- CONOCER EL MAPA LOCAL DE RESISTENCIAS

Además de conocer los posibles microorganismos implicados en la ITRI, siempre es necesario tener en cuenta los mecanismos de resistencia que pueden estar presentes y su frecuencia a nivel local. Esto garantizará un mejor criterio en la elección del tratamiento antimicrobiano. El último informe del Instituto de Salud Carlos III, centro de referencia en España, que recoge datos sobre la resistencia de diferentes patógenos, indica que las tasas de resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación en *S. pneumoniae* han disminuido a lo largo de los años, alcanzando el 21,7% y el 6,0%, respectivamente, en 2020 [36]. La resistencia a los macrólidos sería cercana del 25%, y la resistencia simultánea a

ambos compuestos se estima en torno al 12%. Estos aislamientos están aumentando en algunos serotipos no incluidos en la vacuna neumocócica conjugada trecevalente [37,38]. Los estudios de vigilancia realizados en España han demostrado que, entre las cefalosporinas orales, cefditoreno tiene un comportamiento similar al de las cefalosporinas de tercera generación intravenosas, con tasas más altas de resistencia a cefaclor, cefuroxima y cefixima [39]. La resistencia a las fluoroquinolonas es inferior al 2% [36].

Aunque hay pocos datos recientes en estudios españoles, la resistencia en *H. influenzae* debida a la producción de betalactamasas y que confiere resistencia a amoxicilina, pero con sensibilidad a amoxicilina-clavulánico, se ha estabilizado en torno al 20-25%. Por otra parte, y al igual que en otros países, la resistencia a amoxicilina y a las cefalosporinas orales como cefaclor o cefuroxima, y a veces a amoxicilina-clavulánico, está aumentando [40, 41]. Las cefalosporinas de tercera generación, cefotaxima o ceftriaxona, no se verían afectadas, al igual que cefditoreno, que mantiene su actividad en estos aislados [38]. También están aumentando las cepas productoras de betalactamasas con PBP alteradas y resistencia combinada a amoxicilina, a amoxicilina-clavulánico, a las cefalosporinas orales y, en menor medida, a las cefalosporinas de tercera generación, incluido cefditoreno. Al igual que en *S. pneumoniae*, la resistencia a las fluoroquinolonas sería escasa y estaría presente principalmente en pacientes con infección bronquial crónica y amplia exposición a este grupo de antimicrobianos [41-43].

Los datos recientes sobre *M. catarrhalis* también son escasos, aunque indican una elevada proporción de aislados con betalactamasas (TEM o BRO) inhibidas por el ácido clavulánico y bajos porcentajes de resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas [44,45].

*M. pneumoniae* es intrínsecamente resistente a las penicilinas, con una resistencia a los macrólidos inferior al 10%. En cambio, la sensibilidad a las tetraciclinas y las fluoroquinolonas es casi universal en este patógeno [46].

Por último, *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a un gran número de antimicrobianos, lo que reduce las opciones terapéuticas orales a las fluoroquinolonas. Las cifras de resistencia pueden variar en función del tipo de paciente, siendo mayores en aquellos con infección bronquial crónica con tratamiento previo con este grupo de antimicrobianos. En España sería superior a la encontrada en otros países [47].

La tabla 1 muestra los fenotipos de sensibilidad comunes en *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, el mecanismo de resistencia asociado y la prevalencia inferida de estos fenotipos en España [36-43].

#### 4.- SER RÁPIDO EN LA ACCIÓN Y EL EFECTO

En general, en la mayoría de los síndromes infecciosos y particularmente en la ITRI, la eficacia del tratamiento antimicrobiano se fundamenta en dos pilares: 1) el control del inóculo microbiano (guiado por el antimicrobiano elegido) y 2) el control del foco (instrumental o quirúrgico, biofilm orgánico

o inorgánico, ...). Derivado de ambas acciones, la rapidez de la acción médica en la ejecución de cada estrategia de control y la de la actividad antimicrobiana traducida en su efecto bactericida son elementos esenciales. De hecho, la infección es un proceso cada vez más dinámico y debe gestionarse como un código dependiente del tiempo. En resumen, "el tiempo es dinero, y el tiempo es vida".

Para lograr estos objetivos en las ITRI, debemos exigir que el antimicrobiano elegido tenga dos características importantes 1) un espectro antimicrobiano adecuado y 2) una potencia antimicrobiana óptima. A través de su capacidad para cubrir el espectro microbiológico en una exacerbación de la EPOC o de la NAC, nos aseguraremos de tener actividad antimicrobiana frente a las principales causas etiológicas de estos síndromes infecciosos, teniendo en cuenta además el perfil de sensibilidad de estos microorganismos (punto 3 del decálogo). En cuanto a la potencia antimicrobiana, debemos seleccionar aquellos antibióticos con una alta actividad traducida en la capacidad de eliminar un mayor número de microorganismos por unidad de tiempo, es decir, conseguir una mayor inhibición y, si es posible, la erradicación del inóculo bacteriano en el menor tiempo posible.

Un antibiótico bactericida se define como un antibiótico con capacidad de reducir  $\geq 3 \log_{10}$  (99,9%)/ufc/mL del inóculo bacteriano en un periodo de tiempo determinado [48]. Algunos ejemplos de este grupo de antibióticos son los betalactámicos, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. Su actividad bactericida suele determinarse mediante las denominadas curvas de letalidad o muerte, que miden la reducción del inóculo bacteriano a lo largo del tiempo. En general, se parte de un inóculo bacteriano de  $10^6$  ufc/mL y el efecto se mide en un periodo inferior a 24 horas. Un antibiótico se define como bacteriostático cuando la reducción del inóculo bacteriano es  $< 3 \log_{10}$  ufc/mL durante un periodo de tiempo determinado. Algunos ejemplos de estos antibióticos son, entre otros, los macrólidos, clindamicina y las tetraciclinas. Además, algunos antibióticos presentan una mayor actividad bactericida a una dosis o concentración más alta del fármaco en el foco de la infección y en un periodo de tiempo más corto, es decir, cuanto mayor sea la dosis del antibiótico, mayor será la actividad bactericida y más rápida, como en el caso de los aminoglucósidos. Sin embargo, otros mantienen su actividad bactericida independientemente de la dosis o la concentración; es el caso de los betalactámicos.

Por lo tanto, en la NAC y en la exacerbación de la EPOC, y especialmente en los pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, son más adecuados los antibióticos de acción más rápida [4,20]. Esta característica puede mejorar el pronóstico de los pacientes y evitar complicaciones o secuelas. El periodo de desestabilización de la comorbilidad del paciente es menor cuando se emplean antibióticos que consiguen descensos rápidos de la concentración bacteriana frente a los que sólo producen descensos lentos. Los antibióticos con alta capacidad bactericida tienen un periodo de desestabilización de la comorbilidad más corto y, por tanto, un periodo de normalidad más temprano y estable, en contraste con los antibióticos con baja capacidad bactericida. Esto se traduce en un mejor control de la comorbi-

lidad del paciente, una estabilización clínica precoz y una disminución de la duración media de la estancia y sus costes asociados [49,50]. El control tardío de la infección puede incluso poner en peligro la supervivencia del paciente como consecuencia de la descompensación de las comorbilidades.

La actividad bactericida de los antibióticos orales utilizados en el tratamiento de las ITRI adquiridas en la comunidad son claramente diferentes contra los principales patógenos respiratorios (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*) [5,51]. Al comparar varios de ellos (cefuroxima, cefpodoxima, cefixima, amoxicilina-ácido clavulánico, cefditoreno y levofloxacino), cefditoreno y levofloxacino muestran un mayor efecto bactericida en las curvas de reducción de  $\log_{10}$  ufc/h, tanto a las 4 como a las 24 horas.

Otro aspecto relevante en el contexto de las ITRI es la velocidad de reducción de los parámetros inflamatorios, la recuperación clínica y la erradicación microbiológica [52]. En estudios clínicos de pacientes con exacerbaciones de EPOC en los que se comparó cefditoreno frente a levofloxacino, la tasa de éxito clínico en la población global del estudio fue del 78%, con una tasa de curación clínica del 80% en el grupo de cefditoreno y del 75% en el grupo de levofloxacino [53]. En general, la erradicación microbiológica en la prueba de curación se obtuvo en el 85% de la población total del estudio, aunque fue ligeramente superior para levofloxacino en comparación con cefditoreno sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas. Se observó un mayor número de pacientes con efectos adversos gastrointestinales moderados en el grupo tratado con levofloxacino. Además, los parámetros inflamatorios (como la interleucina-6) se redujeron significativamente en la prueba de curación tanto con cefditoreno como con levofloxacino en comparación con la primera visita. Aunque no hubo diferencias significativas, la reducción fue mayor con cefditoreno. El estudio concluyó que este antibiótico representa una opción válida en el tratamiento de los casos leves a moderadamente graves de exacerbación de la EPOC en el ámbito ambulatorio, ya que su uso se asoció a una reducción rápida y significativa de la interleucina-6 y de otros biomarcadores de inflamación pulmonar y daño epitelial [53].

La relación entre la actividad antimicrobiana y la actividad bactericida es importante para todos los aspectos mencionados anteriormente. Además, es relevante para la prevención de la selección de cepas resistentes en el foco de infección, en lo que derivaría de la teoría de "fall and rise" en el caso de la EPOC o en la evitación de la aparición de resistencias entre los principales patógenos respiratorios comunitarios causantes de neumonía a través del concepto denominado "ventana de selección" y del parámetro indicador "concentración de prevención de mutantes" (CPM) (punto 6 de este decálogo).

## 5.- TOLERANCIA Y SEGURIDAD ANTIMICROBIANA

Los antibióticos orales más utilizados en el tratamiento de las ITRI pueden considerarse, en general, fármacos seguros [8]. Sus efectos adversos son infrecuentes, leves y rara vez produ-

cen situaciones irreversibles en los pacientes. El conocimiento de los efectos adversos clínicamente relevantes permite un uso más juicioso de los antibióticos basado en el principio de no hacer daño, *primun non nocere*, y el posicionamiento de aquellos que deben ser incluidos en las guías de tratamiento clínico como primera elección. Sin embargo, en los últimos años han surgido preocupaciones con algunos de ellos, en particular las fluoroquinolonas, debido a las alertas de seguridad generadas por las agencias reguladoras, relegándolas a una posición secundaria a pesar de su excelente perfil antimicrobiano frente a los patógenos respiratorios asociados a la exacerbación de la EPOC y la NAC [54,55]. Desde el punto de vista estricto de la seguridad, es preferible iniciar el tratamiento con un antibiótico betalactámico siempre que se garantice su eficacia en función del microorganismo esperado. En caso contrario, puede elegirse un macrólido o, si procede, una fluoroquinolona en función del tipo y la localización de la infección y del paciente [8]. Sobre qué antibiótico elegir dentro de cada clase, la priorización parece clara en el caso de los betalactámicos, cefditoreno sobre amoxicilina-clavulánico, y en el caso de los macrólidos, azitromicina sobre los demás, pero lo es menos en el caso de las fluoroquinolonas.

Los efectos adversos de los antibióticos que afectan a su seguridad se deben a diferentes mecanismos, como la toxicidad directa, la interacción con otros fármacos, el desarrollo de resistencias y la alteración de la microbiota [56]. Estos dos últimos se abordan en el punto 7 de este decálogo. La toxicidad es generalmente baja a las dosis terapéuticas aprobadas y puede deberse a la acción directa o indirecta sobre las células o los tejidos. Entre ellas se encuentran la disfunción mitocondrial que provoca daños en los órganos y la inmunoparálisis. El daño puede ser causado por interacciones farmacodinámicas, dosis dependientes entre el antibiótico y la célula eucariota, como las arritmias cardíacas con las fluoroquinolonas y los macrólidos y la toxicidad del colágeno y la neurotoxicidad con las fluoroquinolonas. También se producen reacciones inmunitarias idiosincráticas similares a la anafilaxia, con efectos que van desde las erupciones cutáneas hasta la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson [57].

Las náuseas, los vómitos y la diarrea son los efectos adversos más frecuentes de los antibióticos orales, pero se observan especialmente cuando el ácido clavulánico se administra a dosis superiores a 250 mg/día. Como los comprimidos de amoxicilina de 500 mg y 875 mg disponibles en España contienen más de 125 mg de ácido clavulánico, los regímenes habituales de tres veces al día aumentan el riesgo de vómitos y diarrea. Además, amoxicilina-clavulánico se considera un fármaco hepatotóxico y se ha asociado a variaciones genéticas en el sistema HLA tipo II, a la edad avanzada y al uso de varios cursos de tratamiento [58,59]. Las fluoroquinolonas pueden producir diferentes efectos adversos, ya comentados anteriormente. Estos son más frecuentes en pacientes con factores de riesgo específicos para cada uno de ellos [60]. (Tabla 2).

En relación con las interacciones con otros fármacos, suelen producirse por modificación de sus propiedades farmacocinéticas a diferentes niveles que afectan a la absorción, a la unión a proteínas, al metabolismo, especialmente por repercusión en los

Tabla 2		Efectos adversos debidos a las fluoroquinolonas relacionados con los pacientes con riesgo incremental [61].
Efecto Adverso	Pacientes con mayor riesgo	
Síndrome QT	Tratamiento con diuréticos no ahorradores de potasio o bradicardia significativa basal	
Tendinitis	Edad avanzada, varón, enfermedad renal crónica, uso de corticoides	
Desprendimiento de retina	La edad, antecedentes, cirugía de cataratas	
Disección de aorta	La edad, hipertensión arterial, anomalías congénitas de la válvula aórtica, trastornos hereditarios del tejido conectivo	
Hiper/hipoglucemias	Edad avanzada, diabetes, insuficiencia renal y uso simultáneo de hipoglucemiantes (especialmente sulfonilureas)	
Efectos psiquiátricos	Antecedentes personales o familiares	

Tabla 3			Recomendaciones generales de la duración del tratamiento antimicrobiano en ITRI.
Infección	Administración		
	Vía	Duración (Días)	
Leve	Oral	5	
Moderada/Grave	Oral	5 - 7	
	Intravenosa + oral	7 (2 intravenosa + 5 oral)	
Grave	Intravenosa + oral	2-5 intravenosa + 5 oral	

citocromos (CYP), a la eliminación o a otros mecanismos como el síndrome serotoninérgico en el caso del ciprofloxacino [57]. En estos casos, puede haber un cambio en el efecto del antibiótico o del fármaco concomitante, que debe ser evaluado en cada paciente y puede requerir un cambio de régimen.

## 6.- MINIMIZAR LOS DÍAS DE TRATAMIENTO

La duración de un tratamiento antibiótico juega un papel importante en el desarrollo de la resistencia a los antibióticos [61,62]. La inducción de resistencia y la selección o población bacteriana resistente aumentan con el tiempo de exposición [61]. La afirmación tradicional de que la interrupción temprana del tratamiento antibiótico promueve la resistencia a los antibióticos no está respaldada por las pruebas [63,64]. Por el contrario, la mayor duración de los regímenes de tratamiento con antibióticos se ha asociado a mayores tasas de resistencia, ya que produce una presión selectiva no sólo sobre los patógenos potenciales, sino también sobre los microorganismos presentes en la microbiota habitual [62,65].

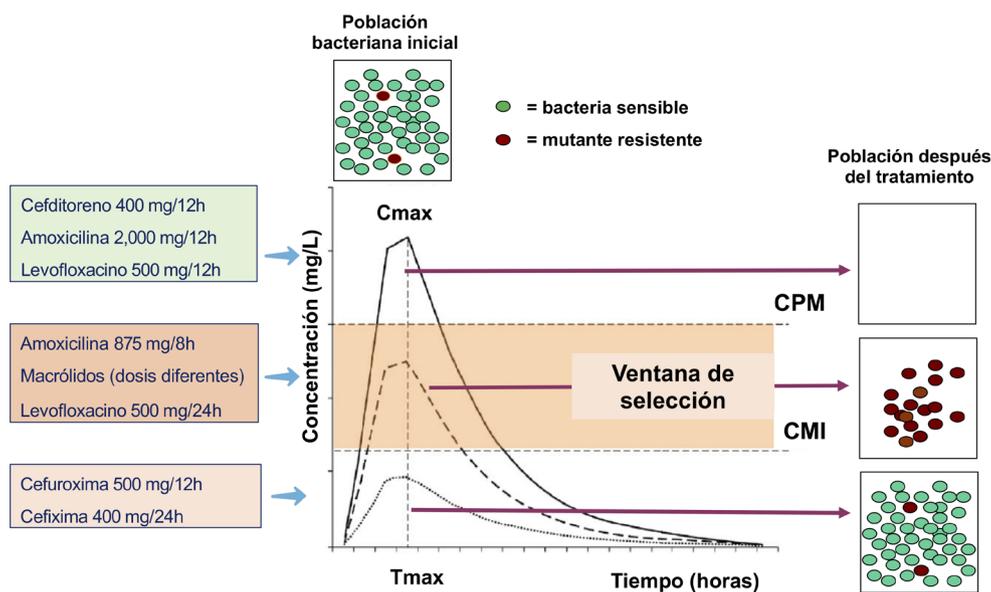
Hay pruebas que apoyan la seguridad y la eficacia de los regímenes de tratamiento antibiótico cortos frente a los prolongados en las infecciones más comunes tratadas en la atención ambulatoria [66,67] y en las infecciones más graves tratadas en el ámbito hospitalario [68,69]. Además, acortar el tiempo de administración de antibióticos tiene otras ventajas, como una mejor adherencia, menos efectos adversos y un menor coste [65].

Tratar las infecciones bacterianas sólo durante el tiempo necesario es probablemente el medio más seguro y factible de reducir el uso innecesario de antibióticos [70]. La duración del tratamiento antimicrobiano debe ser individualizada y adaptarse a la respuesta clínica del paciente [71]. Por lo tanto, debe retirarse, lo antes posible, una vez controlados los síntomas de la infección [65]. En la tabla 3 se incluyen recomendaciones generales sobre la duración del tratamiento antimicrobiano en las ITRI.

## 7.- SELECCIONAR EL ANTIBIÓTICO CON MENOR DESARROLLO DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS Y EFECTOS ECOLÓGICOS

El uso de antimicrobianos debe minimizar al máximo el desarrollo de resistencias. Esto se consigue con antimicrobianos con alta capacidad de erradicación bacteriana y con esquemas de tratamiento que aseguren concentraciones efectivas en el foco de infección que superen la llamada CPM que impide la entrada de microorganismos en la ventana de selección [72,73]. También con aquellos que permitan reducir al máximo el inóculo bacteriano en el foco de infección. El tratamiento con amoxicilina (2 g/12 h), cefditoreno (400 mg/12 h) o levofloxacino (500 mg/12 h) tiene un menor riesgo de selección de resistencia en *S. pneumoniae* que con dosis menores de amoxicilina (875/8 h) o levofloxacino (500 mg/24 h) o con los macrólidos o las cefalosporinas orales cefuroxima (500 mg/12 h) o cefixima (400 mg/12 h) [4,74]. (Figura 3)

Además, independientemente de la resistencia, el antimicrobiano elegido debe evitar el daño ecológico a la microbiota normal. Esto ocurre con los antimicrobianos que no reducen la llamada "resistencia a la colonización", una propiedad por la que la microbiota normal persiste en el tiempo en su nicho normal a pesar de las agresiones o perturbaciones externas y que también se denomina resiliencia. Esto se produce generalmente con antimicrobianos con un efecto mínimo o nulo sobre la microbiota anaeróbica, que son los que normalmente impiden la colonización de las superficies mucosas con bacterias multirresistentes. Varios estudios han demostrado que las cefalosporinas, incluidas las administradas por vía oral, o amoxicilina tienen un menor impacto ecológico que las fluoroquinolonas, clindamicina o los macrólidos, recuperándose



**Figura 3** Representación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), la ventana de selección de mutantes y la concentración de prevención de mutantes (CPM) sobre una curva farmacocinética de un antimicrobiano administrado por vía oral y diferentes antimicrobianos utilizados en infecciones del tracto respiratorio por *S. pneumoniae* que alcanzan diferentes concentraciones [modificado a partir de las referencias 4 y 73].

la microbiota habitual más rápidamente que con las primeras [75-77]. Las fluoroquinolonas también tienen un mayor efecto sobre el desarrollo de la infección por *Clostridioides difficile* que las penicilinas o las cefalosporinas [78,79].

## 8.- ROTACIÓN Y DIVERSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

La rotación de antibióticos, entendida como la suspensión del uso de agentes antimicrobianos durante un determinado periodo de tiempo para volver a introducirlos más adelante, no es un concepto nuevo. Se ha utilizado en diferentes entornos clínicos desde la década de 1950 como una de las estrategias propuestas para controlar la aparición de resistencia a los antimicrobianos y reducir las tasas de infección o el consumo de antimicrobianos [80,81]. Este enfoque tiene como objetivo reducir el tiempo de exposición de las bacterias a un antibiótico y así disminuir la presión selectiva que ejerce sobre la microbiota del individuo, minimizando la aparición de resistencias. Varios estudios han demostrado que este método es especialmente útil en determinados departamentos clínicos o entornos de pacientes en los que hay un elevado uso de antimicrobianos [82].

Por otra parte, la diversificación del uso de los antimicrobianos también ha demostrado ser eficaz para reducir la aparición y la disminución de las resistencias [83].

En el caso del tratamiento de la EPOC, ambas estrategias son fundamentales para resolver las exacerbaciones. La rotación de antimicrobianos debe incluir los antimicrobianos con

mayor propiedad de erradicación, de modo que contribuya eficazmente a reducir el riesgo de selección de resistencias al disminuir la carga bacteriana (teoría cuantitativa de "fall and rise" ) [6]. Es importante identificar los grupos de antibióticos más adecuados para rotar en nuestra geografía, que pueden variar de una zona a otra en función de las tasas de resistencia. Las secuencias a seguir en las rotaciones y el tiempo que debe transcurrir entre ellas también deben definirse a nivel local.

En la NAC, la diversificación en el tratamiento antibiótico evita ejercer una elevada presión de selección y, por tanto, la propagación de cepas resistentes a ese antibiótico [6]. Esto requiere una estrecha vigilancia epidemiológica en los diferentes entornos de trabajo y la insistencia en acortar la duración de los tratamientos empíricos según las directrices clínicas para reducir la presión antibiótica de forma global.

## 9.- PASAR A LA VÍA ORAL LO ANTES POSIBLE

Las ventajas de la implantación de la terapia secuencial son la reducción de la estancia hospitalaria, de los costes en general y del tratamiento antimicrobiano, y la menor necesidad de accesorios y dispositivos para la preparación y administración del fármaco (agujas, equipos de infusión, jeringas, soluciones intravenosas, etc.)- Proporcionan al paciente mayor comodidad, movilidad e independencia. Además se disminuyen las complicaciones relacionados con la administración intravenosa, principalmente la flebitis séptica y la bacteriemia secundaria, y la posibilidad de contraer cualquier tipo de infección

**Tabla 4** Equivalencia de antimicrobianos para la terapia secuencial en pacientes con exacerbación de EPOC o NAC

Tratamiento intravenoso	Tratamiento oral
Amoxicilina-clavulánico	Amoxicilina-clavulánico o cefditoreno
Fluoroquinolona	Fluoroquinolona
Macrólido	Macrólido
Cefotaxima o ceftriaxona	Cefditoreno

nosocomial asociada a una larga estancia hospitalaria [84,85].

Los criterios que deben cumplir los pacientes para proceder al cambio a la formulación oral son: frecuencia cardíaca <100 lpm, frecuencia respiratoria <24 rpm, temperatura axilar inferior a 37,2°C, presión arterial sistólica >90 mmHg, saturación de oxígeno >90%, buen nivel de conciencia y tolerancia a la vía oral [86]. En cuanto a la selección del antimicrobiano oral adecuado, ésta debe realizarse de la misma forma que la intravenosa en función de la posible etiología esperada (microorganismo causante), los patrones de sensibilidad y resistencia locales, las propiedades PK/PD de cada antibiótico y las situaciones epidemiológicas y características particulares del paciente (edad, comorbilidad, contraindicaciones, antecedentes alérgicos, etc.).

La tabla 4 muestra la equivalencia de los antimicrobianos para establecer una terapia secuencial en pacientes con exacerbaciones de EPOC o NAC. En el caso de amoxicilina-clavulánico y las fluoroquinolonas, existen presentaciones galénicas del mismo antibiótico para ambas vías. Sin embargo, en el caso de amoxicilina-ácido clavulánico, hay que considerar que el cambio de la dosis intravenosa a la formulación oral disponible (875mg/125mg) implica una disminución de la dosis de amoxicilina, que entraría dentro de la ventana de selección de mutantes, y un aumento del ácido clavulánico, por lo que también puede ser conveniente realizar una terapia secuencial con otro betalactámico como cefditoreno. En el caso de las cefalosporinas intravenosas de tercera generación, la terapia secuencial más adecuada es cefditoreno debido a que tiene un espectro y una actividad intrínseca similares [4].

## 10.- ESTAR AL DÍA: CONSULTAR LAS GUÍAS DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Junto con la experiencia demostrada y el sentido común práctico, el conocimiento basado en la evidencia científica es un tercer elemento clave en la competencia de los médicos asistenciales y/o investigadores. Deben tratar de mantenerse al día con los conocimientos científicos. El aumento del volumen de información, junto con el dinamismo cambiante de los resultados de los estudios y ensayos, y sus interpretaciones, dificulta la gestión de la adquisición y asimilación de conocimientos. Además de las modernas y frágiles afirmaciones ex-

presas de multitud de redes sociales, una forma más rigurosa y controlada es consultar las guías de práctica clínica, los documentos de consenso y las recomendaciones realizadas por metodólogos y expertos en cada materia bajo el paraguas de organismos oficiales o sociedades científicas.

Los objetivos de una guía clínica, como las de las ITRI, deben ser mejorar la adecuación del tratamiento antibiótico empírico, reducir la incertidumbre y los errores médicos, ayudar a la toma de decisiones, mejorar la adherencia a los protocolos, disminuir y optimizar el uso de antimicrobianos, permitir una menor duración de la estancia hospitalaria y del tratamiento, ayudar a controlar la selección de bacterias resistentes y bajar los costes. Otras funciones que puede incluir una guía internacional, nacional o local son servir de estándar o criterio de referencia para la calidad y adecuación de los tratamientos en los programas de administración de antimicrobianos, mantener los conocimientos actualizados mediante la recopilación de nuevas evidencias sobre el abordaje de las infecciones (criterios diagnósticos, recomendaciones farmacológicas y no farmacológicas) según las características del paciente y la gravedad del proceso. Además, son herramientas para la toma de decisiones compartidas con el paciente y para las actividades de formación.

Las guías deben estar constantemente actualizadas, para ello es preciso consultar las fuentes adecuadas, analizar rigurosamente los resultados de los estudios seleccionados y evaluados, y ofrecer una exposición comparativa de estos resultados respecto a las recomendaciones consideradas que se ofrecerán en la guía. No hacerlo así puede dar lugar a que el lector termine con indicaciones de tratamiento antibiótico desactualizadas, que no incluyan todas las opciones disponibles, que no se establezcan las dosis adecuadas y la duración precisa del tratamiento, o que incluso siembren la duda o la confusión.

En el caso de las guías de selección de antibióticos orales en las ITRI, además de las internacionales, en España se dispone de buenas y suficientes guías nacionales y documentos de expertos [4-8,20,16,30-35,87-89]. En ellas se recogen las indicaciones de tratamiento antimicrobiano en dos grandes síndromes infecciosos respiratorios: la exacerbación de la EPOC y la NAC ambulatoria. Para ambas entidades se establece una clasificación de leve a grave, o factores de riesgo por microorganismos específicos que requieren una terapia antimicrobiana más especial o seleccionada (por ejemplo, de *P. aeruginosa*) o por edad y comorbilidades subyacentes. A partir de ahí, se cruzan los diferentes escenarios o factores de riesgo con los principales microorganismos causantes de la infección, se dan las indicaciones prioritarias para el tratamiento antibiótico empírico y se enumeran otras opciones alternativas (Tabla 5) [34].

A su vez, en cuanto a los antibióticos disponibles y recomendados para el tratamiento oral de las ITRI, las guías muestran qué antibióticos están disponibles, a qué clase o familias pertenecen, su espectro de microorganismos incluidos según su mecanismo de acción y actividad intrínseca y, por supuesto, se establecen valoraciones comparativas en aspectos relevan-

**Tabla 5** Antimicrobianos orales recomendado en exacerbaciones leves o moderadas de la EPOC y en la neumonía adquirida en la comunidad [34]

	Microorganismos	Antibióticos empíricos*	
		Primera elección	Alternativa
<b>Exacerbación de EPOC</b>			
Leve	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico 875-125mg/8h 5-7 días Cefditoreno <sup>a</sup> 400 mg/12h, 5 días	Levofloxacino <sup>c</sup> 500mg/24 h, 5-7 días
	<i>S. pneumoniae</i>		Moxifloxacino <sup>c</sup> 400mg/24 h, 5-7 días
	<i>M. catarrhalis</i>		
Moderada sin factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico 875-125mg/8h 5-7 días Cefditoreno <sup>a</sup> 400 mg/12h, 5 días	Levofloxacino <sup>c</sup> 500mg/24h, 5-7 días
	<i>S. pneumoniae</i>		Moxifloxacino <sup>c</sup> 400mg/d, 5-7 días
	<i>M. catarrhalis</i> + Pen-R <i>S. pneumoniae</i>		
Moderada con factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino 750 mg/12h, 5-7 días Levofloxacino 500 mg/12h, 5-7 días	
<b>Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)</b>			
NAC no grave en pacientes < 65 años, sin morbilidad crónica significativa o sin factores de riesgo para bacilos gramnegativos o <i>Legionella</i> spp, independientemente de la sospecha etiológica	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina 1g/8h, 5-7 días	Cefditoreno <sup>a</sup> 400mg/12h, 5 días
	<i>H. influenzae</i>		Levofloxacino <sup>c</sup> 500mg/d, 5-7 días
	<i>M. pneumoniae</i>		Moxifloxacino <sup>c</sup> 400mg/d, 5-7 días
NAC no grave en pacientes < 65 años, con morbilidad crónica significativa o otros factores de riesgo para bacilos gramnegativos	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/8h 5-7 días + macrólido <sup>b</sup> Cefditoreno <sup>a</sup> 400mg/12h, 5 días +/- macrólido <sup>b</sup>	Levofloxacino <sup>c</sup> 500mg/d, 5-7 días
	<i>H. influenzae</i>		Moxifloxacino <sup>c</sup> 400mg/d, 5-7 días
	<i>K. pneumoniae</i> / other enterobacterias <i>Legionella</i> spp		
NAC en EPOC	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/8h 5-7 días + 7-macrolido <sup>b</sup> Cefditoreno <sup>a</sup> 400mg/12h, 5 días	
	<i>H. influenzae</i>		
	<i>M. pneumoniae</i>		

\*El régimen de dosificación corresponde a las recomendaciones españolas actuales incluidas en las guías y no a las incluidas en el resumen de características del producto:

<sup>a</sup>Se debe prescribir si hay alergia documentada a la penicilina o si el paciente ha sido tratado previamente con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico

<sup>b</sup>Añadir un macrólido (azitromicina 500 mg/24 h, 3 días o claritromicina 500 mg/12h, 7 días) si hay factor de riesgo o sospecha de infección por *L. pneumophila*.

<sup>c</sup>Sólo se recomienda cuando no es posible utilizar un macrólido

tes como la seguridad y tolerancia, las interacciones farmacológicas y el riesgo de disbiosis por alteración del microbioma, todo ello traducido de forma práctica, por ejemplo, en el riesgo de causar infección por *C. difficile*.

De las clases de antimicrobianos incluidas y evaluadas en estas guías, para los patógenos bacterianos respiratorios clásicos (como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*), la familia de los betalactámicos destaca especialmente en su indicación, distanciándose de la familia de las fluoroquinolonas por varios motivos, uno de ellos la seguridad, tolerancia e interacciones farmacológicas, con un mejor perfil para los primeros y con alertas farmacológicas que indican problemas de toxicidad y complicaciones con los segundos.

Sin embargo, no todos los betalactámicos tienen las mismas características ni se comportan de la misma manera, y algunas de las guías llegan a diseccionar comparativamente las diferentes opciones orales de esta familia: combinación de

aminopenicilina e inhibidor de betalactamasas (como amoxicilina-clavulánico) o cefalosporinas de segunda (cefuroxima axetilo) y tercera generación (cefixima y cefditoreno). A su vez, todavía pueden establecerse claras diferencias entre las propias cefalosporinas, ya que algunas de ellas pueden mostrar una falta de actividad intrínseca suficiente u óptima frente a los microorganismos grampositivos (neumococos), como es el caso de cefixima o ceftibuteno, o sólo ofrecen una concentración deficiente y subóptima alcanzada en el pulmón a la dosis comercializada e indicada en el resumen de características del producto (como cefuroxima), lo que hace que algunas de estas opciones betalactámicas sean menos aconsejables que otras cefalosporinas orales de tercera generación (cefditoreno), más recomendadas para la patología respiratoria comunitaria.

Además, no todas las guías incluyen otros aspectos relevantes, como son: a) la inclusión de cefditoreno como única cefalosporina oral de tercera generación, que por su actividad

intrínseca frente a los patógenos respiratorios más frecuentes, cómoda posología y buen perfil de seguridad, es considerada una opción de tratamiento de primera línea, sobre todo en pacientes mayores de 65 años. Además, debe prescribirse si se ha utilizado un tratamiento con amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico en los tres meses anteriores; b) la adición de un macrólido (azitromicina 500 mg/día, oral durante tres días o claritromicina 500 mg/12h durante siete días) debe considerarse si existen factores de riesgo epidemiológico o sospechas clínicas de adquirir y desarrollar una infección por *L. pneumophila* u otros microorganismos "atípicos" y no se puede descartar mediante pruebas microbiológicas rápidas; y c) uso de fluoroquinolonas sólo cuando no se puedan utilizar betalactámicos o cuando sea necesario cubrir ciertos microorganismos como bacilos gramnegativos con mecanismos de resistencia, por ejemplo *P. aeruginosa*.

Por último, la inclusión de una determinada familia de antimicrobianos a nivel global o de un antibiótico en particular en una guía de tratamiento antibiótico oral para las ITRI debe hacerse sobre la base de un buen perfil de tolerancia, una baja capacidad de selección de mecanismos de resistencia y un mínimo impacto ecológico, incluso asumiendo una eficacia igual. En general, los betalactámicos tienen estas características y superan en eficacia y tolerancia a la familia de las fluoroquinolonas, que se incluyen como alternativas en las guías de las ITRI y que cuentan con alertas de seguridad por parte de las agencias reguladoras [54,55]. La inclusión en estas guías de algunas cefalosporinas orales de tercera generación, como ceftiditeno, de alta eficacia y reconocida tolerancia, ya que no son todas iguales, ayuda también a diversificar el uso de los antibióticos, uno de los pilares para minimizar la selección de bacterias resistentes y multirresistentes. Este es un objetivo clave en los programas de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos y la administración de antimicrobianos.

## CONCLUSIONES

La selección de los antibióticos orales en la ITRI debe basarse en el conocimiento de la etiología bacteriana y la frecuencia de la resistencia local a los antimicrobianos, y en la priorización de fármacos preferiblemente con un modo de acción rápido, que consigan el mayor efecto en el menor tiempo y con el menor número de efectos adversos (toxicidad, interacciones, resistencia y/o impacto ecológico). Siempre que sea posible es conveniente rotar y diversificar los antimicrobianos y pasar a la vía oral lo antes posible. Este decálogo pretende ser una ayuda para la prescripción del tratamiento oral en las exacerbaciones leves o moderadas de la EPOC y la NAC. Los conceptos contenidos en este decálogo se contemplan también en las guías de tratamiento clínico.

## CONFLICTO DE INTERESES

Este manuscrito ha sido redactado exclusivamente por los autores firmantes como parte de un programa educativo financiado por Meiji Pharma Spain, S.A. RC ha participado en

programas educativos patrocinados por Chiessi y Zambon. JGC ha participado en programas educativos o ha dado conferencias patrocinadas por Angelini, Gilead, MSD y Pfizer. JGC ha recibido becas de investigación, honorarios como consultor/pONENTE, así como apoyo financiero para programas educativos de su departamento de Thermofisher, Meiji, GlaxoSmithKline, Gilead, Roche y Angelini. Otros autores no declaran conflictos de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dekker AR, Verheij TJ, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract*. 2015;32:401-7. doi: 10.1093/fampra/cmv019.
2. González del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, Menéndez R, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31(5):461-484. PMID: 30284414.
3. Fernández-Urrusuno R, Meseguer Barros CM, Anaya-Ordóñez S, Borrego Izquierdo Y, Lallana-Álvarez MJ, Madríguez R, et al. Patients receiving a high burden of antibiotics in the community in Spain: a cross-sectional study. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9(1):e00692. doi: 10.1002/prp2.692.
4. Menéndez R, Cantón R, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32:497-515. PMID: 31795630.
5. Cantón R. Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021; 34:81-92. doi: 10.37201/req/049.2021.
6. González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Candel FJ. Neumonía comunitaria: selección del tratamiento empírico y terapia secuencial. Implicaciones del SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter*. 2021; 34:599-609. doi: 10.37201/req/144.2021.
7. Rodríguez González-Moro JM, Izquierdo Alonso JL. Tratamiento antibiótico oral de la exacerbación de la EPOC. Más allá de la COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021; 34:429-40. doi:10.37201/req/125.2021.j.
8. Barberán J, Barberán LC, de la Cuerda A. Seguridad en la selección del tratamiento antibiótico oral en las infecciones comunitarias, más allá de la COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021; 34:289-97. doi: 10.37201/req/087.2021.
9. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) – the Spanish COPD Guideline (GesEPOC). 2017 Version Working group of the GesEPOC Arch Bronconeumol 2017; 53(Supl 1):2-64. doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018.
10. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Apr 8;7(1):25. doi:10.1038/s41572-021-00259-0.
11. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017. doi: 10.1183/16000617.0073-2016.

12. Jones B, Waterer G. Advances in community-acquired pneumonia. *Ther Adv Infect Dis.* 2020 Nov 6;7:2049936120969607. doi: 10.1177/2049936120969607.
13. Ito A, Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(9):609. doi: 10.21037/atm.2020.02.182.
14. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204. doi:10.7326/0003-4819-106-2-196
15. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest.* 2013; 44:1571-7. doi: 10.1378/chest.13-0518
16. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2021 May 26;S0300-2896(21)00166-6. doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.011.
17. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007; 62:29-35. doi: 10.1136/thx.2005.056374.
18. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (Suppl 6):E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
19. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015; 373:415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245.
20. González-Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter.* 2014; 27:69-86. PMID: 24676248.
21. Carugati M, Aliberti S, Sotgiu G, Blasi F, Gori A, Menendez R, et al. Bacterial etiology of community-acquired pneumonia in immunocompetent hospitalized patients and appropriateness of empirical treatment recommendations: an international point-prevalence study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39:1513-25.
22. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:193-8. doi: 10.1093/cid/cir813.
23. Lopez-Campos JL, Miravittles M, de la Rosa Carrillo D, Cantón R, Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA. Current challenges in chronic bronchial infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med.* 2020 May 28;9(6):1639. doi: 10.3390/jcm9061639.
24. Ditz B, Christenson S, Rossen J, Brightling C, Kerstjens HAM, van den Berge M, Faiz A. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection. *Thorax.* 2020; 75:338-44. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168.
25. Welp AL, Bomberger JM. Bacterial community interactions during chronic respiratory disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 May 14; 10:213. doi: 10.3389/fcimb.2020.00213.
26. García-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Oliveira C, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* infection on patients with chronic inflammatory airway diseases. *J Clin Med.* 2020 24; 9(12):3800. doi: 10.3390/jcm9123800.
27. Caverly LJ, Huang YJ, Sze MA. Past, present, and future research on the lung microbiome in inflammatory airway disease. *Chest.* 2019; 156:376-82. doi:10.1016/j.chest.2019.05.011.
28. Miravittles M, Anzueto A. Chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: What is the role of antibiotics? *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 23;18(7):1344. doi: 10.3390/ijms18071344.
29. Julián-Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A, Cano Martín LM, Fernández Rodríguez O, Rubio Díaz R, et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31:186-202. PMID: 29619807;
30. Menéndez R, Cilloniz C, España, Almirante J, Uranga U, Méndez R, Rigau R, Torres A. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56 (Suppl 1):1-10. doi: 10.1016/j.arbres.2020.01.014.
31. Julián-Jiménez A. Manual de protocolos y actuación en urgencias. 5ª Edición, 2021 ([https://toledo.sanidad.castillalamancha.es/sites/toledo.sescam.castillalamancha.es/files/publicaciones/08/07/2021/manual\\_de\\_urgencias.pdf](https://toledo.sanidad.castillalamancha.es/sites/toledo.sescam.castillalamancha.es/files/publicaciones/08/07/2021/manual_de_urgencias.pdf))
32. InfurgSEMES. Guía de antibioterapia empírica en infecciones prevalentes 2021 (<http://www.infurg-semes.org/>)
33. Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Llinares P, Barberán J, Zboromyrska Y. Guía de terapéutica antimicrobiana. Ed. 2021. Editorial ANTARE. ISBN: 9788488825339.
34. Molero JM, Azcoaga A, Muñoz J. Los principales problemas en salud: Infecciones frecuentes en atención primaria (I). *AMF* 2021; 17(3):124-33. Disponible: <https://amf-semfyc.com/web/articulo/2904>
35. Guía de uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio v3. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; diciembre 2021. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/50515>
36. Memoria (2020) de la red de vigilancia EARS-Net. Resultados de los hospitales españoles participantes en la Red. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. <https://www.isciii.es/QuienesSomos/CentrosPropios/CNM/ResistenciasAntibacterianas/Investigacion/SiteAssets/Paginas/OtrosResultados/Memoria%20EARS-Net-2020.pdf>
37. Fernández-Delgado L, Cámara J, González-Díaz A, Grau I, Shoji H, Tubau F, et al. Martí S, Serotypes in adult pneumococcal pneumonia

- in Spain in the era of conjugate vaccines. *Microorganisms*. 2021 Oct 28;9(11):2245. doi: 10.3390/microorganisms9112245.
38. Fenoll A, Granizo JJ, Giménez MJ, Yuste J, Aguilar L. Secular trends (1990-2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/post-era of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal paediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2015; 33:5691-9. doi:10.1016/j.vaccine.2015.08.009.
  39. Giménez MJ, Aguilar L, Granizo JJ. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med*. 2018 Nov 2;13:40. doi: 10.1186/s40248-018-0152-5.
  40. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, et al. Isolates of  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69:111-6. doi: 10.1093/jac/dkt324.
  41. Carrera-Salinas A, González-Díaz A, Calatayud L, Mercado-Maza J, Puig C, Berbel D, et al. Epidemiology and population structure of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease. *Microb Genom*. 2021; 7(12). doi: 10.1099/mgen.0.000723.
  42. Domenech A, Tirado-Vélez JM, Fenoll A, Ardanuy C, Yuste J, Liñares J, et al. Fluoroquinolone-resistant pneumococci: dynamics of serotypes and clones in Spain in 2012 compared with those from 2002 and 2006. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:2393-9. doi: 10.1128/AAC.02669-13.
  43. Puig C, Tirado-Vélez JM, Calatayud L, Tubau F, Garmendia J, Ardanuy C, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:461-6. doi: 10.1128/AAC.04005-14.
  44. Canton R. Resistance trends in *Moraxella catarrhalis* (PROTEKT years 1-3 [1999-2002]). *J Chemother*. 2004 Dec;16 Suppl 6:63-70. doi:10.1080/1120009x.2004.11782403.
  45. Kyd JM, McGrath J, Krishnamurthy A. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics in infections of COPD patients. *Curr Drug Targets*. 2011; 12(4):521-30. doi: 10.2174/138945011794751519.
  46. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30:747-809. doi: 10.1128/CMR.00114-16.
  47. Martínez-García MA, de la Rosa D, Cantón R, Oliveira C, Máiz-Carro L, Girón R, et al. Bronchiectasis: when the published scientific evidence proves Insufficient. *Arch Bronconeumol*. 2019; 55:283-5. doi: 10.1016/j.arbres.2019.05.001.
  48. Peterson LR, Shanholtzer CJ. Tests for bactericidal effects of antimicrobial agents: technical performance and clinical relevance. *Clin Microbiol Rev*. 1992; 5:420-32. doi: 10.1128/CMR.5.4.420.
  49. González del Castillo J et al. Gestión del arsenal antibiótico. *Monografías Emergencias*, 2014, vol. 8; nº2:1-8.
  50. García-Lamberechts EJ, González-Del Castillo J, Hormigo-Sánchez AI, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. *An Sist Sanit Navar*. 2017;40(1):119-130. doi: 10.23938/ASSN.0011. PMID: 28534544.
  51. Barberan J, Cantón R, Menéndez R, Calleja MA, Gonzalez del Cas-tillo J, Díaz S, et al. El valor de Cefditoreno en la infección respiratoria. Disponible en: [http://www.infurg semes.org/PDF/Cefditoreno\\_monografico.pdf](http://www.infurg semes.org/PDF/Cefditoreno_monografico.pdf)
  52. Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, Nicolosi D, Toscano MA, Stefani S, et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother*. 2009; 21:378-82. doi: 10.1179/joc.2009.21.4.378.
  53. Di Marco F, Braido F, Santus P, Scichilone N, Blasi F. The role of cefditoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18:321-32. PMID: 24563430.
  54. Blasi F, Tarsia P, Mantero M, Morlacchi LC, Piffer F. Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9: 55-64. doi: 10.2147/TCRM.S41131.
  55. Food and Drugs Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain> (accessed January 5, 2022)
  56. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf) (accessed January 5, 2022)
  57. Arulkumar N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46:225-235. doi.org/10.1007/s00134-020-05929-3.
  58. Pai MP, Momary KM; Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am* 2006; 90:1223-55. doi: 10.1016/j.mcna.2006.06.008.
  59. White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl 1):i3-i20. doi: 10.1093/jac/dkh050.
  60. Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11:381-399. doi: 10.1517/14740338.2012.643866
  61. Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 52:529-40. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.014.
  62. Pasquau J, Matesanz M. Duración del tratamiento antibiótico. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28 (Suppl 1):30-3. PMID: 26365731.
  63. Giacomini E, Perrone V, Alessandrini D, Paoli D, Nappi C, Degli Esposti L. Evidence of antibiotic resistance from population-based

- studies: A narrative review. *Infect Drug Resist.* 2021; 14:849-58. doi: 10.2147/IDR.S289741.
64. Del Mar C, Looke DFM. Should we abandon "finishing the course" of antimicrobials? *BMJ.* 2017 Sep 22; 358:j4170. doi: 10.1136/bmj.j4170.
65. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin-Crine, Gorton C, Paul J, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ.* 2017 Jul 26;358:j3418. doi: 10.1136/bmj.j3418.
66. Spellberg B. The maturing antibiotic mantra: "Shorter is still better". *J Hosp Med.* 2018 May 1; 13(5):361.362. doi: 10.12788/jhm.2904.
67. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract.* 2017; 34:511-9. doi: 10.1093/fampra/cmz037.
68. Palin V, Welfare W, Ashcroft DM, van Staa TP. Shorter and longer courses of antibiotics for common infections and the association with reductions of infection-related complications including hospital admissions. *Clin Infect Dis.* 2021; 73:1805-12. doi: 10.1093/cid/ciab159.
69. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2018; 13:336-342. doi: 10.12788/jhm.2905.
70. Smith BJ, Heriot G, Buising K. Antibiotic treatment of common infections: more evidence to support shorter durations. *Curr Opin Infect Dis.* 2020; 33:433-40. doi:10.1097/QCO.0000000000000680.
71. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with "shorter is better". *Clin Infect Dis.* 2019; 69:1476-9. doi: 10.1093/cid/ciy1134.
72. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, Jokela JA, Andrews R, Qaseem A, et al. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections: best practice advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2021; 174:822-7. doi: 10.7326/M20-7355.
73. Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2011; 35:977-91. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00295.x
74. Sethi S, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstocky D et al. Determinants of bacteriological outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Infection*, 2016; 44:65-76. doi: 10.1007/s15010-015-0833-3.
75. Giménez MJ, Aguilar L, Granizo JJ. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med.* 2018 Nov 2;13:40. doi: 10.1186/s40248-018-0152-5.
76. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1:101-14.
77. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010; 156(Pt 11):3216-3223. doi: 10.1099/mic.0.040618-0.
78. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):471-489. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.008.
79. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48:1-10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.03.008.
80. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:1-18. doi: 10.1093/jac/dkw385.
81. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:1284-90. doi:10.1128/AAC.35.7.1284.
82. Goulart CP, Mahmudi M, Crona KA, Jacobs SD, Kallmann M, Hall BG, et al. Designing antibiotic cycling strategies by determining and understanding local adaptive landscapes. *PLoS One.* 2013; 8(2):e56040. doi: 10.1371/journal.pone.0056040.
83. John JF Jr, Rice LB. The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21(1 Suppl):S22-31. doi: 10.1086/503170.
84. Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Torres JL, Rinaudo M, De Lazzari E, et al. Evaluation of a mixing versus a cycling strategy of antibiotic use in critically-ill medical patients: impact on acquisition of resistant microorganisms and clinical outcomes. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0150274. doi: 10.1371/journal.pone.0150274.
85. Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter.* 2016; 29:55-68. PMID: 27014770.
86. Ramos Lázaro J, Chico C, Jove N, Blázquez Fernández AB, Fernández Monasterio MM, Smithson A. Tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso en hombres con infección del tracto urinario febril: diferencias entre el modelo de evitación de ingreso y el de alta precoz hospitalaria. *Emergencias.* 2021; 33:399-402. PMID: 34581537.
87. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA.* 1998; 279:1452-7. doi: 10.1001/jama.279.18.1452
88. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(10):543-58. doi: 10.1016/j.arbres.2010.06.014.
89. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(6): 324-35. doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018.
90. González del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, Menéndez R, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31:461-84. PMID: 30284414.