



Jesús Ruiz Contreras:  
jesus.ruiz@salud.madrid.org

# Mesa debate

## Consumo de antibióticos y prevención de las resistencias bacterianas

Jesús Ruiz Contreras<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup> Rosa Albañil Ballesteros<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España • <sup>b</sup>Pediatra. CS Cuzco. Fuenlabrada. Madrid. España. Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.

### Resumen

Las resistencias bacterianas a antibióticos constituyen un problema global que afecta tanto a los países desarrollados como a los que están en vías de desarrollo. Se ha estimado que para el año 2050 el número de personas que morirá cada año por infecciones causadas por bacterias multiresistentes excederá al número de personas que muere actualmente por cáncer cada año. La expansión de las poblaciones de bacterias resistentes está estrechamente relacionada con el consumo de antibiótico, tanto en agricultura y ganadería como en el tratamiento de los humanos. Muchos niños con infecciones respiratorias son tratados con antibióticos, pese a que la mayoría de ellas son de etiología viral, con la excepción de la otitis media aguda, la faringitis estreptocócica y la sinusitis. Estas tres últimas entidades, aunque de etiología bacteriana, son autolimitadas e incluso sin tratamiento antibiótico rara vez se complican. Además, el beneficio clínico de los antibióticos es modesto. Para disminuir el consumo de antibióticos y, por tanto, la expansión de las bacterias resistentes, se recomiendan utilizar las guías profesionales para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas. Es fundamental hacer un diagnóstico preciso, identificar a los pacientes que más se beneficiarán del tratamiento antibiótico, y utilizar cursos de antibióticos con las dosis adecuadas y lo más cortos posibles. La utilización de algunas vacunas como la antigripal y las vacunas neumocócicas conjugadas también ayudan a disminuir el consumo de antibióticos.

### Palabras clave:

- Antibacterianos
  - Faringitis
- Farmacorresistencia microbiana
  - Infecciones del sistema respiratorio
    - Neumonía
    - Otitis media
    - Sinusitis

### Abstract

Antimicrobial resistance is a global problem that affects both developed and developing countries. It has been estimated that by 2050, ten million people a year will die by infections caused by multidrug-resistant bacteria, a figure that exceeds the 8.2 million people a year who die from cancer currently. The spread of drug-resistant bacteria is closely related to antibiotic consumption in animals, agriculture and clinical use in humans. Many children with upper respiratory infections are treated with antibiotics, even though most of them are caused by viruses, with the exception of acute otitis media, streptococcal pharyngitis and sinusitis. These last three entities are autolimited and complications are uncommon, even though they are not treated with antibiotics. Besides, clinical benefit of antibiotic treatment is modest. To reduce antibiotic consumption and consequently the spread of drug-resistant bacteria, it has been recommended adhering to Clinical guidelines to manage upper respiratory infections. It is essential to make an accurate diagnosis, to identify those patients who will benefit most from the treatment and to use short antibiotic courses with proper doses. Pneumococcal conjugate vaccines and influenza vaccines can also help to reduce antibiotic consumption and bacterial resistances.

### Key words:

- Anti-bacterial agents
  - Drug resistance, microbial
    - Otitis media
    - Pharyngitis
    - Pneumonia
- Respiratory tract infections
  - Sinusitis

Cómo citar este artículo: Ruiz Contreras J, Albañil Ballesteros MR. Consumo de antibióticos y prevención de las resistencias bacterianas. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2018;(27):13-21.

## INTRODUCCIÓN

Cada año, miles de personas mueren en los hospitales por infecciones causadas por bacterias multi-resistentes. Se ha estimado que para el año 2050 más de diez millones de personas morirán por esta causa, una cifra que excede al número de 8,2 millones de muertes anuales por cáncer, que tiene lugar actualmente<sup>1</sup>. Además del alto costo en vidas humanas, las resistencias bacterianas suponen también un elevado gasto económico. Las infecciones causadas por bacterias resistentes son más caras y difíciles de tratar, y los pacientes con estas infecciones requieren estancias hospitalarias más largas<sup>2</sup>, lo que supone un consumo elevado de recursos.

La selección de cepas bacterianas resistentes a antibióticos es un fenómeno que apareció desde el mismo momento en que estos fármacos comenzaron a utilizarse. En 1942, pocos meses después de la introducción de la penicilina, se detectaron las primeras resistencias en *Staphylococcus aureus*, y en 1960 el 80% de las cepas de esta bacteria llegaron a ser resistentes<sup>3</sup>. Desde entonces, con mayor o menor rapidez, la selección de mutantes resistentes ha venido ocurriendo cada vez que un nuevo antibiótico se ha introducido en la práctica clínica.

Se ha dicho que “nunca ganaremos la guerra contra los microbios, ni deberíamos quererlo, ya que no podríamos vivir sin ellos. Nuestra microbiota es fundamental para numerosas funciones fisiológicas e inmunológicas y las bacterias ambientales son los cimientos sobre los que se asienta la vida”<sup>4</sup>. Se estima que la cantidad de microbios sobre la tierra es de una magnitud de  $10^{31}$ , una cifra que multiplica por  $10^{22}$  la cifra de humanos. Esta ingente población está sometida a la presión selectiva de los factores ambientales (los antibióticos, en este caso) y a los mecanismos adaptativos de la selección natural darwiniana<sup>5</sup>. La velocidad de crecimiento de las bacterias es impresionante: un medio de cultivo inoculado con una sola bacteria puede contener más de  $10^9$  bacterias/ml después de una noche de incubación<sup>5</sup>. Durante la fisión binaria, que constituye el mecanismo de reproducción de las bacterias, se producen mutaciones a

una frecuencia de entre  $1 \times 10^{-5}$  y  $1 \times 10^{-8}$ . Aunque esta frecuencia es muy baja, las mutaciones—algunas de las cuales confieren resistencia a un determinado antibiótico— se acumulan en las poblaciones bacterianas, debido a su extraordinaria velocidad de multiplicación<sup>6</sup>. Sin embargo, no es infrecuente que las mutaciones que se asocian a resistencias a antibióticos tengan un costo para las bacterias en término de velocidad de multiplicación, capacidad de transmisión y eliminación por parte del huésped (lo que se ha denominado *fitness* de la bacteria)<sup>7</sup>. Esto significa que, en condiciones normales, las bacterias resistentes tienen menos capacidad de propagación que las no resistentes, pero en situaciones de exposición a un antibiótico sucede lo contrario: la mayoría de las bacterias sensibles muere, lo que proporciona una ventaja competitiva a las mutantes resistentes facilitando su expansión<sup>5,7</sup>.

Con todo, las mutaciones debidas al azar no son suficientes para explicar la alta frecuencia de resistencias en las poblaciones bacterianas. La presencia de mecanismos bacterianos muy evolucionados, que permiten la transferencia horizontal de los genes de resistencia a través de elementos genéticos móviles, como bacteriófagos, plásmidos o transposones, es el factor clave en la diseminación de las resistencias de una bacteria a otra<sup>6</sup>. En realidad, la transmisión horizontal del material genético entre bacterias es otro mecanismo para generar la plasticidad genética suficiente como para adaptarse a las diferentes condiciones del medio ambiente<sup>6</sup>. Los genes de resistencia suelen estar dirigidos contra un antibiótico o una misma familia de antibióticos, pero una misma bacteria puede ir acumulando diferentes genes de resistencia hasta hacerse multiresistente. Algunas veces, sin embargo, un plásmido o trasposon contiene varios genes de resistencia<sup>8</sup>.

En ausencia de plásmidos y trasposones, que generalmente vehiculizan las resistencias de alto nivel, una bacteria puede llegar a hacerse resistente a través de un proceso de acumulación progresiva de mutaciones en su cromosoma, que da lugar a que una resistencia de bajo nivel progrese escalonadamente

hasta una de alto nivel, lo que se traduce por un incremento progresivo de la concentración mínima inhibitoria (CMI)<sup>8</sup>.

Un hallazgo sorprendente demostrado hace poco tiempo es que la presión de un antibiótico sobre una población bacteriana no solo conduce a una expansión de los mutantes resistentes a aquel, sino que la exposición de las bacterias a dosis subletales del antibiótico puede dar lugar a mutantes resistentes a otros antibióticos de familias diferentes. Este fenómeno se debe a la inducción de mutagénesis, mediada por radicales libres derivados del oxígeno, que se generan por una respuesta de las bacterias al estrés causado por la exposición al antibiótico, que, sin embargo, no llega a ser letal para aquellas<sup>9</sup>.

En la actualidad, se utilizan cantidades ingentes de antibióticos no solo en los medios sanitarios, sino en la agricultura, para prevenir infecciones y en la ganadería para promover el crecimiento y engorde de los animales<sup>2</sup>. Es frecuente que los antibióticos se administren través del agua o los alimentos, lo que supone una gran repercusión en la selección de las resistencias bacterianas, toda vez que los antibióticos permanecen activos durante mucho tiempo. Se crean, así, fuera del contexto clínico, ecosistemas bacterianos con genes de resistencias que acaban diseminándose hasta los humanos<sup>2</sup>. El fenómeno se agrava porque con estos procedimientos la microbiota del animal se expone a concentraciones subletales del antibiótico durante largos periodos de tiempo. Concentraciones subletales (dosis subóptimas) y largos periodos de administración configuran el escenario más favorable para la selección de cepas bacterianas resistentes, como bien se ha demostrado en la colonización nasofaríngea por neumococos resistentes a  $\beta$ -lactámicos en personas tratadas con estos antibióticos<sup>10</sup>.

El problema de las infecciones por bacterias resistentes afecta no solo a los países desarrollados, sino también a aquellos de renta media o baja. De hecho, en estos últimos las tasas de las infecciones por bacterias resistentes son más altas que en los países industrializados. En algunos países del sudeste

asiático, el tratamiento de la sepsis neonatal con ampicilina más gentamicina ha dejado de ser de elección por las elevadas tasas de resistencia de *E. coli* y *Klebsiella spp.* a este último antibiótico, siendo necesario el tratamiento con un carbapenem<sup>2</sup>.

La relación entre el consumo de antibióticos y la frecuencia de resistencias bacterianas está bien demostrada<sup>11,12</sup>. En Europa, el consumo de antibióticos en el marco ambulatorio es mucho más elevado en los países del sur—precisamente donde las tasas de resistencias son más altas— que en los del norte y centro. Considerando todas las edades, el consumo ambulatorio de antibióticos en España se sitúa aproximadamente en la zona media entre los diferentes países europeos<sup>12</sup>, aunque en los niños puede ser más alto. En áreas con alto consumo de antibióticos, la frecuencia de enfermedad invasora neumocócica por cepas resistentes es más alta que en otras de menor consumo<sup>13</sup>. Un hecho relevante es que las cepas resistentes seleccionadas por el uso comunitario de antibióticos se diseminan rápidamente a los hospitales, lo que puede ocurrir en un corto periodo de tiempo. Por ejemplo, el incremento del uso ambulatorio de antibióticos durante el invierno genera patrones fluctuantes de las resistencias bacterianas a los antibióticos en los hospitales<sup>14</sup>. Este fenómeno significa que el efecto de las medidas que se llevan a cabo en los hospitales para disminuir las resistencias, puede ser mucho menor del esperado si no se acompaña de otras medidas frente al consumo de antibióticos fuera del hospital.

El impacto del proceso de selección de cepas resistentes a un antibiótico puede mantenerse confinado al individuo que lo recibe, mientras no haya un consumo elevado de este antibiótico en la comunidad. En el individuo tratado, la flora normal “diluirá y hará desaparecer” las cepas resistentes una vez que cesa la presión selectiva del antibiótico. Sin embargo, si gran parte de la población está siendo tratada con el mismo antibiótico (como sucede en las granjas de animales), la flora normal no tendrá la oportunidad de recolonizar su nicho ecológico y la flora resistente adquirirá una ventaja selectiva<sup>8</sup>.

El tipo de antibiótico es otro factor importante en la selección de resistencias bacterianas. Por ejemplo, la prescripción de cefalosporinas y macrólidos se asocia con el aumento de multirresistencias en el serotipo neumocócico 19A, más que la prescripción de penicilina<sup>13</sup>. En niños beduinos de Israel no vacunados con las vacunas neumocócicas conjugadas, la expansión de clones multirresistentes del 19A en otitis media aguda estuvo fuertemente asociada al uso de cefalosporinas orales y de azitromicina<sup>15</sup>. Se ha postulado que el uso de azitromicina facilita la persistencia de las cepas de neumococo resistentes a este antibiótico en la nasofaringe de los niños, lo que, a su vez, facilita la acumulación de varias mutaciones en algunas de aquellas, que se expandirán tras la exposición a antibióticos. Un fenómeno similar puede ocurrir con las cepas de neumococo con resistencia intermedia a penicilina cuando son expuestos a cefalosporinas orales<sup>13</sup>. En Corea, uno de los países del mundo con un consumo más elevado de antibióticos en los niños<sup>16</sup>, se ha producido una expansión de un clono multirresistente del neumococo 19A<sup>17</sup>, lo que, una vez más, demuestra la relación entre ambos hechos.

Pero no solo el consumo de antibióticos influye en la selección de resistencias bacterianas, sino la forma de administrarlos: dosis total, fraccionamiento de la misma y, como se ha dicho más arriba, duración del tratamiento.

La reducción del consumo de antibióticos puede muchas veces dar lugar a una disminución muy rápida de la frecuencia de resistencias, aunque el resultado final depende de muchos factores<sup>18</sup>. Muchos mutantes resistentes persisten durante años y es probable que no sea posible volver al estado anterior al sobreuso de un antibiótico<sup>8</sup>. Por tanto, los mayores esfuerzos se deberían dirigir a prevenir la emergencia de resistencias más que a intentar su reversión.

## CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA EN ESPAÑA

En España, el uso de antibióticos en Atención Primaria es de los más altos de Europa. El problema concierne particularmente a los pediatras porque los menores de diez años, junto con los mayores de 65 años, son los grupos en los que más antibióticos se prescriben<sup>19</sup>. Un estudio publicado en 2016 comparó el uso de antibióticos en la población pediátrica de 0 a 18 años en seis regiones de distintos países, entre ellos España, de 2008 a 2012. El estudio demostró que en los niños españoles menores de 2 años se prescriben 1,55 cursos/año de antibióticos<sup>16</sup>, a pesar de que la mayoría de visitas ambulatorias, salvo en el caso de la otitis media aguda (OMA), se deben a infecciones víricas. Incluso asumiendo las limitaciones que pueda tener la comparación de datos de sistemas sanitarios diferentes y obtenidos con distintos sistemas de registro, también otros estudios españoles llegan a la conclusión de que hay evidentes puntos de mejora. Así, se ha observado prescripción antibiótica en el 75% de las faringoamigdalitis (incluso en más del 60% de las diagnosticadas en menores de 2 años), 72% de las otitis, 27% de los episodios de bronquitis y 16% de las infecciones respiratorias inespecíficas de vías altas<sup>20</sup>. La prescripción de antibióticos en faringoamigdalitis en menores de 3 años puede llegar hasta el 78%<sup>21</sup>, a pesar de que la faringitis estreptocócica es muy rara y la fiebre reumática prácticamente inexistente en este grupo de edad<sup>22,23</sup>. También en la urgencia hospitalaria, que en buena parte es inductora de la prescripción en Atención Primaria, se registra un uso inadecuado de antibióticos hasta en el 52% de los pacientes: innecesarios en el 40,7%, elegidos incorrectamente en el 35,2% y con posología inadecuada en el 24,1%. Las principales enfermedades en las que se produce la prescripción inadecuada son: otitis media aguda, episodios de sibilancias, fiebre sin foco, faringoamigdalitis aguda y neumonía adquirida en la comunidad<sup>24</sup>.

## EL PEDIATRA Y LA PREVENCIÓN DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

No utilizar los antibióticos cuando no sean necesarios o hacerlo de forma correcta (dosis y tiempo de tratamiento adecuados) cuando están indicados, es la única forma de prevenir la expansión de las cepas bacterianas resistentes (Tabla 1). Sin embargo, la prescripción de cualquier fármaco es a veces una decisión compleja en la que intervienen la naturaleza de la infección, los conocimientos del médico, su necesidad de cumplir las expectativas del paciente (sus padres en este caso) y la presión de este último. Todos estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de indicar el tratamiento antibiótico.

El mayor consumo de antibióticos en niños se debe al tratamiento ambulatorio de las infecciones de vías respiratorias altas. La mayoría de ellas son de etiología vírica y no necesitan antibióticos, pero incluso en las que están implicadas las bacterias, como en la faringitis estreptocócica y en la otitis media aguda, el tratamiento antibiótico aporta un beneficio modesto, de forma que hay que tratar un número elevado de niños para que uno de ellos se beneficie. Además, tienden a la curación espontánea y en ningún caso el retraso en el tratamiento antibiótico supone un peligro para la vida del paciente o el aumento de complicaciones.

La Academia Americana de Pediatría<sup>25</sup> ha elaborado recientemente un documento que contiene los principios generales para el uso juicioso de antibióticos en las infecciones de vías respiratorias altas de los niños. Estas directrices recomiendan hacer uso de tres principios generales: 1) determinar la probabilidad de etiología bacteriana; 2) sopesar los beneficios y perjuicios de los antibióticos, y 3) llevar a cabo estrategias juiciosas de prescripción

(Tabla 1). Para cumplir estos principios, el documento remite al uso de las guías clínicas existentes<sup>22,26</sup> cuya importancia en la disminución del consumo de antibióticos ha sido demostrada en varios estudios. A la hora de sopesar los perjuicios de los antibióticos, hay que tener en cuenta no solo la selección de resistencias bacterianas y el costo, sino los posibles efectos secundarios como diarrea, colitis por *Clostridium difficile*, exantemas y otros. En el caso de las tres infecciones respiratorias bacterianas infantiles más frecuentes, la OMA, la faringitis y la sinusitis, el balance es favorable al uso de antibióticos, siempre que se cumpla la premisa de un diagnóstico correcto y una selección de pacientes concretos. Es necesario enfatizar de nuevo que las tres entidades son autolimitadas y que, incluso sin tratamiento antibiótico, se complican raramente. Además, el beneficio de los antibióticos en el acortamiento de los síntomas es modesto.

La OMA es una entidad que se cura espontáneamente entre un 80% y más de un 90% de los casos. Ello condiciona que haya que tratar a varios pacientes (número necesario a tratar [NNT]) para que uno de ellos se beneficie. Los primeros estudios sobre este tema demostraron que el NNT era de 7 a 20 pacientes. Otros estudios más recientes y con criterios más estrictos han calculado que el NNT es alrededor de cuatro. Por otra parte, hay evidencia de que las complicaciones graves como la mastoiditis no son más frecuentes en los niños tratados que en los no tratados. Se ha estimado que para evitar un caso de mastoiditis el NNT es de 5000.

Los niños que obtienen mayor beneficio del tratamiento antibiótico son aquellos que tienen OMA grave o bilateral. En consecuencia, en los niños mayores de dos años, con OMA unilateral, y sin síntomas graves se recomienda observación sin tratamiento

**Tabla 1. Principios de uso juicioso de antibióticos**

Evitar prescripciones innecesarias
Utilizar métodos de diagnóstico rápido
Acortar la duración de los tratamientos antibióticos (los tratamientos largos conducen a peor cumplimiento)
Retirar con prontitud los tratamientos empíricos
Usar dosis altas y tratamientos cortos
Considerar los efectos de profilaxis antibiótica en la selección de resistencias

antibiótico<sup>25,26</sup>: es la denominada doctrina de “esperar y ver”, que actualmente se sigue en numerosos países.

El beneficio del tratamiento antibiótico de la sinusitis en los niños es también modesto y quienes más se benefician son los niños con sinusitis graves. Por otra parte, tampoco se ha logrado demostrar que los antibióticos prevean la aparición de complicaciones como la celulitis orbitaria y los abscesos intracraneales<sup>25</sup>. Por esta razón, la Academia Americana de Pediatría propone tratar solo los casos graves de sinusitis, esto es, las formas con síntomas locales y fiebre alta o aquellos con empeoramiento progresivo, mientras que en los casos diagnosticados por persistencia de la secreción nasal más diez días, podría optarse por la observación sin tratamiento antibiótico inicial.

Aunque el dolor de garganta y la fiebre están siempre presentes en niños con faringitis estreptocócica, el estreptococo del grupo A es el agente causal en solo un 15-20% de los niños que tienen estos síntomas. Esto condiciona que más de la mitad de las prescripciones de antibiótico que se hacen para el dolor de garganta sean innecesarias<sup>27</sup>. Por ello, solo se deberían tratar con antibióticos las faringitis por estreptococo A demostradas mediante los test rápidos o el cultivo faríngeo. En caso de que no sea posible, solo se deberían tratar con antibióticos aquellos niños con tres o más criterios de Centor modificados (también llamados criterios de McIsaac)<sup>23,28</sup>, teniendo en cuenta que incluso cumpliendo los cinco criterios solo en la mitad de ellos la etiología será finalmente estreptocócica<sup>23,28</sup>. Varios estudios han demostrado que el tratamiento antibiótico de la faringitis estreptocócica acorta un día o menos la duración de los síntomas<sup>23,25,29</sup>, sobre todo el dolor de garganta y la cefalea, pero tiene menos efecto sobre la fiebre. Se ha estimado que hay que tratar seis niños con faringitis estreptocócica para que uno de ellos se beneficie en cuanto al acortamiento del dolor de garganta<sup>29</sup>. El tratamiento también puede prevenir las complicaciones supuradas como la otitis media, los abscesos retrofaríngeos y otras<sup>23,29</sup>. Sin embargo, las complicaciones más graves como los abscesos peritonsilares son

tan poco frecuentes que se ha estimado que habría que tratar a 4000 individuos para evitar un caso<sup>25</sup>. Otra acción beneficiosa de los antibióticos es impedir la transmisión horizontal de la enfermedad.

El objetivo más buscado del tratamiento antibiótico de la faringitis estreptocócica es la prevención de la fiebre reumática, que en el inicio de la era de la penicilina llegaba a afectar hasta un 3% de las personas con la infección, especialmente cuando ocurría en brotes. Sin embargo, la fiebre reumática es muy rara en nuestros días en los países desarrollados, por lo que el riesgo de que esta complicación aparezca tras un solo episodio de faringitis estreptocócica no diagnosticado y, por tanto, no tratado, es extremadamente bajo.

Actualmente casi todas las guías clínicas recomiendan diez días de tratamiento antibiótico en la faringitis estreptocócica para prevenir la fiebre reumática<sup>22,23</sup>. Sin embargo, esta duración está sustentada sobre todo por criterios clínicos que se han mantenido durante más de 60 años<sup>30</sup>. La primera vez que se habló de los diez días de duración fue en 1947 en la Casa del Buen Samaritano, un hospital de EE. UU. que se especializó en el cuidado de pacientes con fiebre reumática. Basándose en la negativización de los cultivos faríngeos y en criterios clínicos se publicó un estudio en el que los autores concluyeron que “según nuestra experiencia, la duración del tratamiento debería ser cercana a los diez días más que a los cinco días”. Desde entonces, esta recomendación se ha dado por válida a pesar de que solo ha estado fundamentada en criterios clínicos y opiniones de expertos, sin ninguna otra evidencia científica<sup>30</sup>. Sin embargo, recientemente, las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) han recomendado una duración de 5-10 días para el tratamiento<sup>31</sup>, lo que sugiere que algo puede estar cambiando respecto a este tema.

La Pediatric Infectious Diseases Society y la Infectious Diseases Society of America indican que para las neumonías del niño adquiridas en la comunidad “el tratamiento de diez días es el mejor estudiado, pero que tratamientos más cortos pueden



ser también eficaces<sup>32</sup>. Sin embargo, existen varios estudios controlados y aleatorizados que demuestran que en la neumonías del adulto adquiridas en la comunidad, un tratamiento de cinco días de duración es tan efectivo como tratamientos más largos, e incluso que tratamientos de tres días son similares a tratamientos de siete días<sup>33</sup>. Por tanto, la neumonía no grave adquirida en la comunidad en el niño podría razonablemente ser tratada durante cinco días. Como oportunamente se ha señalado, aunque la evidencia falte en los niños, no hay razones para no poder aplicar la evidencia obtenida del adulto, máxime teniendo en cuenta que en estos últimos las comorbilidades son más frecuentes y, consecuentemente, las neumonías adquiridas en la comunidad más graves<sup>33</sup>. Las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría y de la Sociedad de Infectología Pediátrica establecen que para la neumonía adquirida en la comunidad la duración del tratamiento antibiótico debe ser 7-10 días<sup>34</sup>. Solo el hecho de acogerse a los siete días de tratamiento, en lugar de los diez, supondría un ahorro significativo de antibióticos. La importancia de acortar un solo día de tratamiento antibiótico no puede ser pasada por alto. Se ha demostrado que por cada día de tratamiento con un  $\beta$ -lactámico la frecuencia de cepas de neumococo con susceptibilidad disminuida a penicilina aumenta un 4%<sup>35</sup>.

Por último, no hay que olvidar el papel de las vacunas en la prevención de las resistencias bacterianas<sup>1</sup>.

Como han demostrado las vacunas conjugadas frente a neumococo y frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, estas vacunas no solo protegen a directamente a los niños vacunados, sino incluso a un número mayor de personas no vacunadas (inmunidad de grupo o de rebaño), lo que supone un gran ahorro de antibióticos.

Las vacunas frente a la gripe contribuyen al ahorro de antibióticos (y, por tanto, a la prevención de las resistencias bacterianas) de dos formas. Una de ellas es que al prevenir la gripe disminuyen también la aparición de algunas enfermedades bacterianas, como la OMA y la neumonía, asociadas a aquella. La otra es que evita directamente los tratamientos antibióticos que de forma errónea se aplican a los pacientes con síntomas gripales. La disminución del consumo de antibióticos ambulatorios tras la introducción de programas comunitarios de vacunación antigripal ha sido bien demostrada<sup>1</sup>.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

#### ABREVIATURAS

**CMI:** concentración mínima inhibitoria • **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence • **NNT:** número necesario a tratar • **OMA:** otitis media aguda.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med*. 2018;24:10-20.
2. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:1057-98.
3. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future? *Yale J Biol Med*. 2017;90:135-45.
4. Spellberg B, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis*. 2014;59:S71-5.
5. Salmond GP, Welch M. Antibiotic resistance: adaptive evolution. *Lancet* 2008;372:S97-103.
6. Sykes R. The 2009 Garrod Lecture: the evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1842-52.
7. Olofsson SK, Cars O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 2007;45:S129-36.

8. Levy SB, Bonnie M. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10:5122-9.
9. Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ. Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Mol Cell* 2010;37:311-20.
10. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervoëdan F, *et al.* Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA.* 1998;279:365-70.
11. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:1-25.
12. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365:579-87.
13. Hicks LA, Chien YW, Taylor TH, Haber M, Klugman KP. Outpatient antibiotic prescribing and nonsusceptible *streptococcus pneumoniae* in the United States, 1996-2003. *Clin Infect Dis.* 2011;53:631-9.
14. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55:687-94.
15. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis.* 2009;199:776-85.
16. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Díez-Domingo J, Kirchmayer U, *et al.* Antibiotic use in children – a cross-national analysis of 6 countries. *J Pediatr* 2017;182:239-244.
17. Eun HC, So HK, Byung WE, Sun JK, Nam HK, Lee J, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:275-81.
18. Johnsen PJ, Townsend JP, Bøhn T, Simonsen GS, Sundsfjord A, Nielsen KM. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:357-64.
19. Catalina Serna M, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E, Godoy P. Alta exposición a antibióticos en la población y sus diferencias por género y edad. *Aten Primaria.* 2011;43:236-44.
20. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Poncel A, Rabanque MJ. Prescripción antibiótica en infecciones respiratorias agudas en Atención Primaria. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:412-6.
21. Fernández N, Herrero-Morín JD, Solís G, Pérez C, Molinos CP, Pardo R, de Melker R, *et al.* Variabilidad e idoneidad en el tratamiento antimicrobiano de las faringoamigdalitis agudas pediátricas en Asturias, España. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110:207-13.
22. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1279-82.
23. Wessels MR. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011;364:648-55.
24. Santander BC, Alonso EC, Carrión AS, Fuentes LM, Flores ID, Vargas JC, *et al.* Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en población pediátrica en un servicio de urgencias hospitalario. *An Pediatr (Barc).* 2018;88:237-98.
25. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics.* 2013;132:1146-54.
26. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, *et al.* The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013; 131:e964-99.
27. Lindor J, Bates D, Lee G, Finkelstein J. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA.* 2005;294: 2315-22.
28. Mclsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in child. *JAMA.* 2004;291:1587-95.
29. Spinks A, Pp G, Cb DM, Spinks A, Glasziou PP, del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):11-3.
30. Radetsky M. Hostage to History: the duration of antimicrobial treatment for acute streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:507-12.
31. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. En: The National Institute for Health and Care Excellence [en línea] [consultado el 07/05/2018]. Disponible en [www.nice.org.uk/guidance/NG84](http://www.nice.org.uk/guidance/NG84)



32. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, *et al.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1-52.
33. Tamma PD, Cosgrove SE. Duration of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 2012;54:883-4.
34. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, *et al.* Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención. *An Pediatr.* 2015;83:439.e1-439.e7.
35. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of  $\beta$ lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ.* 2002;324:28-30.