

Rafael Cantón

## Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la COVID-19

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

### Article history

Received: 20 March 2021; Accepted: 21 March 2021; Published: 22 March 2021

### RESUMEN

Desde un punto de vista microbiológico, tanto en el tratamiento antimicrobiano empírico como el dirigido en la infección respiratoria se fundamenta en el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados y los posibles mecanismos de resistencia que puedan presentar. Estos últimos pueden variar en diferentes áreas geográficas según los perfiles de prescripción y los programas de vacunación. Los antibióticos betalactámicos, las fluoroquinolonas y los macrólidos son los antimicrobianos más empleados en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonía adquirida en la comunidad. En su prescripción se deben tener en cuenta aspectos como la actividad intrínseca, el efecto bactericida y su capacidad para evitar el desarrollo de resistencias. Este último está relacionado con los parámetros PK/PD, la concentración preventiva de mutantes y la denominada ventana de selección. Más reciente ha crecido en importancia el potencial impacto ecológico, no solo sobre la microbiota intestinal, sino también sobre la respiratoria. El mantenimiento del estado de eubiosis requiere el uso de antimicrobianos con bajo perfil de actuación sobre los microorganismos anaerobios. Con ellos se facilita la resiliencia de las poblaciones bacterianas que integran la microbiota, el estado de resistencia de colonización y se limita el daño colateral relacionado con la emergencia de resistencia a los antimicrobianos en los patógenos que producen las infecciones y las poblaciones bacterianas que integran la microbiota.

**Palabras clave:** infección respiratoria comunitaria, tratamiento antimicrobiano, microbiología, patógenos, microbioma

### Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond COVID-19

#### ABSTRACT

From a microbiological point of view, both empirical and targeted antimicrobial treatment in respiratory infection is based on the sensitivity profile of isolated microorganisms and the possible resistance mechanisms that they may present. The latter may vary in different geographic areas according to prescription profiles and vaccination programs. Beta-lactam antibiotics, fluoroquinolones, and macrolides are the most commonly used antimicrobials during the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia. In their prescription, different aspects such as intrinsic activity, bactericidal effect or their ability to prevent the development of resistance must be taken into account. The latter is related to the PK/PD parameters, the mutant prevention concentration and the so-called selection window. More recently, the potential ecological impact has grown in importance, not only on the intestinal microbiota, but also on the respiratory one. Maintaining the state of eubiosis requires the use of antimicrobials with a low profile of action on anaerobic bacteria. With their use, the resilience of the bacterial populations belonging to the microbiota, the state of resistance of colonization and the collateral damage related to the emergence of resistance to the antimicrobials in pathogens causing the infections and in the bacterial populations integrating the microbiota.

**Key words:** community acquired respiratory infection, antimicrobial treatment, microbiology, pathogen, microbiome

### INTRODUCCIÓN

Distintos autores han alertado del aumento de las resistencias a los antimicrobianos en el ámbito hospitalario debido a la pandemia de la COVID-19 [1,2]. El uso generalizado de

Correspondencia:  
Rafael Cantón. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.  
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

antimicrobianos de forma empírica al ingreso y, en particular, en las unidades de cuidados intensivos ha sido señalado como uno de los factores más relevante responsables de este hecho. También las dificultades para el desarrollo de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (programas PROA) y de control de infección habrían favorecido esta situación. Por el contrario, en el medio extrahospitalario se habría reducido el consumo de antimicrobianos de manera drástica, siendo menor la presión selectiva ejercida por estos [3]. Esta reducción se habría producido principalmente por un confinamiento severo de los ciudadanos, un menor acceso de los pacientes a los sistemas de salud de atención primaria y una menor posibilidad de circulación de los patógenos que afectan al tracto respiratorio [4,5]. Esta situación ha evidenciado aún más la necesidad de una mejor política de prevención de las infecciones respiratorias y la utilización de antimicrobianos en la que se ha de evaluar los aspectos relacionados con los propios pacientes y sus factores de riesgo, los antimicrobianos disponibles y los relacionados con los patógenos que producen estas infecciones. En este trabajo revisaremos alguno de los elementos claves para la selección de los antibióticos orales en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad.

Es ampliamente conocido que, al menos con anterioridad a la pandemia de COVID-19, la infección respiratoria era la primera causa de consulta médica en atención primaria y en el ámbito de la especializada, especialmente en periodo de invierno [6,7]. Antes de la pandemia se observaba una alta implicación de agentes víricos, esencialmente virus de la influenza, en los que no es preciso el tratamiento con antibióticos. Sin embargo, existen pacientes con infección respiratoria producidas por patógenos bacterianos en los que está recomendada su utilización, destacando la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) [8]. En ambas situaciones el tratamiento antimicrobiano suele ser empírico sin esperar los resultados de los estudios microbiológicos atendiendo a la gravedad del episodio y de la propia enfermedad por lo que existen numerosas recomendaciones científicas de su manejo y elección del tratamiento antimicrobiano [7].

## MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES EN LA INFECCIÓN RESPIRATORIA DE VÍAS BAJAS

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y posiblemente *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* han sido tradicionalmente los patógenos más importantes aislados en los pacientes con NAC y exacerbación de la EPOC [9], pudiendo también aislarse en los cultivos microbiológico *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos del orden de los *Enterobacteriales* en pacientes con factores de riesgo, tales como una edad mayor de 65 años, con cuidados sociosanitarios o con bronquiectasias. También se aísla *Staphylococcus aureus* en pacientes con gripe previa procedentes de residencias o de hospitales de media y larga estancia, pudiendo estos últimos ser resistentes a metilicina (SARM) [10,11]. No obstante, la etiología de la

NAC puede no filiarse en casi el 50% de los casos y depende de los métodos diagnósticos empleados. Así, en un estudio reciente en el que participaron 24 centros de atención primaria en España en el que se incluyeron 456 pacientes con NAC (estudio CAPRIC), solo el 3,9% de los casos se asoció con *S. pneumoniae* [12]. Este bajo porcentaje en comparación con otros estudios podría ser debido a que el diagnóstico microbiológico se basó exclusivamente en la detección del antígeno de neumococo en orina. A pesar de este resultado, en la mayoría de las series *S. pneumoniae* sigue siendo el patógeno más frecuente, aunque la utilización de los nuevos métodos moleculares multidiana (paneles multiplex) puede aumentar la diversidad de los patógenos encontrados, incluyendo los virus [13,14]. Un hecho a tener en cuenta es el papel que han jugado las medidas de prevención frente a la infección por SARS-CoV-2 que han hecho que la enfermedad neumocócica invasiva haya disminuido en los países en los que se ha analizado esta circunstancia [5].

En los pacientes con EPOC, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae* se encuentran habitualmente en los cultivos microbiológicos durante las exacerbaciones, aunque su papel en las fases estables no está del todo dilucidado [15]. En este caso se discute el papel y la participación del microbioma y su composición, describiéndose que una reducción de su diversidad y el enriquecimiento en los microorganismos denominados "patógenos potencialmente patógenos" serían factores determinantes para la exacerbación [16]. Esta situación también ha sido descrita con el aislamiento de *P. aeruginosa*, sobre todo en pacientes de mayor edad y con bronquiectasias [17,18].

En los pacientes con EPOC se ha discutido si el uso de corticosteroides inhalados podría reducir la severidad de la infección por SARS-CoV-2. Los resultados no son concluyentes debido a numerosos factores de confusión en el análisis de las series [19]. No obstante, se ha evidenciado que los pacientes con COVID-19 y EPOC tiene mayor probabilidad de presentar una coinfección bacteriana o fúngica que los pacientes sin EPOC y en los que es necesario una adecuación del tratamiento antimicrobiano [20]. El uso masivo de azitromicina en la primera ola de la pandemia podría haber ejercido un papel protector en estos pacientes en relación a las superinfecciones durante el ingreso [21].

## PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN LA INFECCIÓN RESPIRATORIA

El beneficio de la utilización de antimicrobianos en los pacientes con NAC y la exacerbación de la EPOC siempre que existan factores de riesgo para la infección por patógenos bacterianos o demostración de ellos en los estudios microbiológicos es un hecho no cuestionado en las guías de tratamiento [9]. Incluso, en los pacientes con infección bronquial crónica se ha demostrado que el uso de antibioterapia es coste-efectiva durante las exacerbaciones [22]. Sin embargo, sigue siendo objeto de debate la elección de estos y sobre todo la duración del tratamiento por lo que existen algunas diferencias en las guías recomendadas por las distintas sociedades. En el estudio CAPRIC anteriormente aludido, se evidenció que las fluoroquinolonas

lonas es el grupo de antimicrobianos mayoritariamente prescrito en atención primaria en los pacientes con NAC (58,7%) seguido de los antibióticos betalactámicos (31,4%) [12]. En un 5,0% de los casos la pauta es una combinación, siendo la de un betalactámico y un macrólido la más habitual seguida de un betalactámico y una quinolona. En un 4,8%, el antibiótico utilizado es una cefalosporina. Según los autores del estudio CAPRIC, estos resultados evidencian un buen seguimiento de las guías actuales, aunque se alejan de ellas en la duración del tratamiento ya que se acercan a un tiempo medio de 10 días.

Asimismo, en un estudio en el que participaron dos centros españoles y en el que se analizaron 260 pacientes con NAC con hospitalización a domicilio, la elección del antibiótico fue adecuada a las guías de práctica clínica en el 85,8% de los casos. El antibiótico más habitual fue la ceftriaxona en monoterapia (35%), levofloxacino en monoterapia (19,2%) y ceftriaxona más azitromicina, claritromicina o levofloxacino (21,9%). En el 15% de los pacientes se inició tratamiento con un carbapenem o con piperacilina-tazobactam. Excluyendo los pacientes que fallecieron (9,1%) o que presentaron complicaciones durante el ingreso o aislamiento de *P. aeruginosa* o SARM (10%), la duración del tratamiento fue inferior a los diez días [23].

En los pacientes con exacerbación de la EPOC, el tratamiento suele ser empírico o en el caso de existir estudios microbiológicos previos, ajustado al aislamiento del último cultivo [24,25]. En un estudio realizado en Holanda, un 89% de los pacientes con exacerbaciones recurrentes tenía tratamiento antimicrobiano. Las pautas más empleadas incluyeron doxiciclina (39%), amoxicilina-clavulánico (20%), azitromicina (14%) o amoxicilina (10%) [25]. En España, las diferentes recomendaciones estratifican la elección del antimicrobiano en función de la gravedad y los microorganismos esperados [7,9,26]. En todos los casos, amoxicilina, sola o en asociación con ácido clavulánico, es la recomendación que aparece como primera elección, siendo cefditoreno, cefalosporina oral de tercera generación, y las quinolonas, tratamientos alternativos. Es de resaltar que las guías actuales aún no recogen las alertas emitidas por las agencias reguladoras (FDA y EMA) sobre el riesgo-beneficio del tratamiento con las fluoroquinolonas. Asimismo, azitromicina no ocupa un lugar preferente y su uso se ajusta más a su valor inmunomodulador a largo plazo que a su efecto antimicrobiano [26]. En el caso de la infección bronquial crónica se recomienda tratamiento con antibioterapia inhalada en caso de aislarse *P. aeruginosa*.

En la tabla 1 se recogen los antibióticos indicados en las diferentes guías según la situación clínica del paciente y el microorganismo esperado o aislado o detectado en el estudio microbiológico [7,9,26,27].

## ESPECTRO ANTIMICROBIANO Y MECANISMOS DE RESISTENCIA EN LOS PATÓGENOS RESPIRATORIOS

Desde un punto de vista microbiológico, el espectro de actividad condiciona la selección de los antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En la infección

respiratoria, los antimicrobianos incluidos en la tabla 1 tiene un espectro adecuado ya que los patógenos responsable son generalmente sensibles a ellos, aunque en algunos casos se ha producido un aumento de aislados con mecanismos de resistencia que reduce su perfil de sensibilidad, en particular en determinadas áreas geográficas y son objeto de los programas de optimización del uso de los antimicrobianos (Tabla 2).

Los estudios de vigilancia epidemiológica son necesarios para conocer la sensibilidad de los diferentes patógenos. Permiten determinar la emergencia de los mecanismos de resistencia, su dispersión y el impacto de las acciones PROA. Asimismo, tienen utilidad para fundamentar la terapia empírica en las guías de tratamiento. En el caso de los patógenos respiratorios se han desarrollado diferentes programas tanto de iniciativa pública como privada para realizar esta vigilancia [28]. En general, estos programas analizan los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de diferentes antimicrobianos y aplican criterios de los comités de interpretación del antibiograma (CLSI y EUCAST) para establecer los porcentajes de sensibilidad y de resistencia. En la actualidad han incorporado técnicas moleculares en el estudio los aislados por lo que pueden establecerse relaciones epidemiológicas y un análisis de la presencia de posibles mecanismos de resistencia [29]. La tendencia actual es emplear la secuenciación de genomas completos, obteniéndose una visión completa del resistoma (conjunto de genes de resistencia) de los aislados estudiados [30,31].

En la tabla 2 se resume de manera esquemática el estado actual de los mecanismos de resistencia presentes en los patógenos respiratorios aislados mayoritariamente tanto en la NAC como en la exacerbación en los pacientes con EPOC [32,33-35]. En España, la resistencia en *S. pneumoniae* ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos años, en particular a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación. Según los datos extraídos del *European Center for Diseases Prevention and Control* (ECDC, <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>) y del centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, estas se situaron en 2019 en el 18,7% y 7,0%, respectivamente, con puntos de corte de resistencia de 2 mg/L en ambos casos. Esta disminución es menor a la observada en otros países. Cefditoreno, tiene mayor actividad que otras cefalosporinas orales como cefaclor, cefuroxima o cefixima, siendo equiparable a las cefalosporinas intravenosas de tercera generación, cefotaxima o ceftriaxona [36]. La frecuencia de resistencia a macrólidos en neumococo es muy similar a la de penicilina y suele deberse a metilasas ribosomales mediadas por genes *erm* o por bombas de expulsión (*mef*). Estos mecanismos estarían aumentando en algunos serotipos no incluidos en la vacuna trece valente frente a *S. pneumoniae* [37].

En *H. influenzae*, aunque no existen estudios globales recientes en España, la resistencia debida a la producción de betalactamasas se habría estabilizado entorno a un 20-25%. Por el contrario, y al igual que otros países habrían aumentado los aislados con resistencia mediada por alteraciones en las PBPs (fundamentalmente el gen *fstI* responsable de la PBP3) y que

**Tabla 1** Antimicrobianos recomendados en la NAC y en pacientes con EPOC e infección bronquial crónica según la situación clínica del paciente, el microorganismo y posible mecanismo de resistencia [7,9,26].

Situación clínica	Microorganismo	Antibiótico de elección	Antibiótico alternativo
NAC	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina ± macrólido*	Cefditoreno ± macrólido*
	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico ± macrólido*	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>M. pneumoniae</i>	Macrólido*	Levofloxacino, moxifloxacino
Exacerbación leve de la EPOC	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina, cefditoreno	
	<i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	
Exacerbación moderada de la EPOC	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina, cefditoreno	
	<i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	
	<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina	Amoxicilina, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>H. influenzae</i> ampicilina resistente betalactamasa positiva	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>H. influenzae</i> ampicilina resistente betalactamasa negativa	Cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
Exacerbación grave de la EPOC	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina	Amoxicilina-clavulánico, vancomicina, ceftarolina, ceftobiprol
	SARM	Linezolid, tedizolid	Vancomicina, ceftarolina, ceftobiprol
	<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima + tobramicina	Piperacilina-tazobactam, cefepima, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem, meropenem, ciprofloxacino ± amicacina, gentamicina

\*Azitromicina o claritromicina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

confieren resistencia a amoxicilina y las cefalosporinas orales como cefaclor o cefuroxima y en ocasiones a amoxicilina-clavulánico, cepas BLNAR [38]. Las cefalosporinas de tercera generación, cefotaxima o ceftriaxona no suelen verse afectadas, al igual que cefditoreno que mantiene su actividad frente a estos aislados [36]. No obstante, podrían estar aumentando las cepas productoras de betalactamasas con alteraciones de las PBPs y que combinan resistencia a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, las cefalosporinas orales y en menor medida las de tercera generación, incluyendo ceftitoreno.

Tanto en *S. pneumoniae* como en *H. influenzae*, la resistencia a las fluoroquinolonas es muy infrecuente y se produce por mutaciones en las topoisomeras. Estaría presente en paciente con infección bronquial crónica y amplia exposición a este grupo de antimicrobianos [39,40].

Los estudios que vigilan la resistencia a *M. catarrhalis* son actualmente muy escasos, aunque los datos disponibles indican una alta proporción de aislados productores de betalactamasas de clase A inhibidas por el ácido clavulánico (TEM o

BRO) y unos bajos porcentajes de resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas [41-43].

En *M. pneumoniae*, la tendencia actual es realizar un diagnóstico molecular por lo que han disminuido los estudios fenotípicos de sensibilidad. La resistencia a macrólidos es muy elevada en Asia, llegando a superar incluso el 80% de los aislados. En Europa estas cifras serían inferiores al 10%, siendo ligeramente más elevadas en Norte América [44]. La resistencia suele ser debida a mutaciones en el dominio V de la subunidad 23S RNA. La sensibilidad a las tetraciclinas y las fluoroquinolonas es prácticamente universal [45].

*P. aeruginosa* sigue patrones parecidos a los aislados en infección nosocomial con menores porcentajes de resistencia. No obstante, no es infrecuente el aislamiento de aislados multiresistentes dado que algunos de los pacientes con infección respiratoria de origen comunitario, como en los que presentan EPOC con exacerbaciones o con bronquiectasias, reciben tratamientos frecuentes con antimicrobianos. En estos casos suele existir una colonización crónica por lo que la presión de

Tabla 2 Resistencia a los antimicrobianos en patógenos respiratorios [32,34,45,48]

	$\beta$ -lactámicos	Macrólidos	Fluoroquinolonas
<i>S. pneumoniae</i>	Disminución de la resistencia a penicilina Posible repunte de la resistencia en aislados de pediatría Diferencias en las tasas de resistencia en distintas áreas geográficas Cambio de serotipos por vacunación	Disminución de la resistencia a macrólidos en paralelo a la de penicilina Dispersión de cepas con mecanismos duales [mecanismos de expulsión ( <i>mef</i> ) y de metilación ( <i>erm</i> )]	Bajo porcentaje de resistencia Coste asociado de la resistencia (menor fitness) Corresistencia a penicilina y eritromicina
<i>H. influenzae</i>	Disminución de cepas betalactamasa positivas Aumento de cepas resistentes a ampicilina betalactamasa negativa por mutaciones en PBPs Emergencia de cepas con mutaciones en PBPs y betalactamasa positiva (resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico)	Emergencia de resistencia a azitromicina por mutaciones ribosomales (resistencia intrínseca al resto de los macrólidos)	Bajo porcentaje de resistencia (mayor presencia en infección bronquial crónica)
<i>M. catarrhalis</i>	Producción casi universal de betalactamasa	Resistencia variable debido por mutaciones ribosomales	Bajo porcentaje de resistencia (mayor presencia en infección bronquial crónica)
<i>M. pneumoniae</i>	Resistencia intrínseca a betalactámicos por ausencia de pared celular (ausencia de PBPs)	Dispersión de aislados resistentes con mutaciones ribosomales en determinadas áreas geográficas con emergencia otras áreas	Ausencia de resistencia <i>in vivo</i> (mutantes <i>in vitro</i> )
<i>P. aeruginosa</i>	Hiperproducción de AmpC, hiperexpresión de bombas de eflujo, alteraciones de porinas, adquisición de carbapenemasas	Resistencia intrínseca	Mutaciones en topoisomerasa, enzimas modificantes (fosforilasas), hiperexpresión de bombas de eflujo

selección es elevada [17,46]. Incluso se han descrito clones de alto riesgo y aislados productores de carbapenemasas y analizado la posible influencia de la hipermutación en la selección de aislados multirresistentes [17,47,48].

## EFFECTO BACTERICIDA Y ACTIVIDAD INTRÍNSECA

En general y desde un punto de vista microbiológico se prefieren los antibióticos bactericidas a los bacteriostáticos. Los primeros, como los betalactámicos o las fluoroquinolonas, causan la muerte de las bacterias. A diferencia de ellos, los bacteriostáticos (macrólidos) tan solo detienen su crecimiento [49]. Este efecto, que se estudia habitualmente *in vitro* mediante las denominadas curvas de letalidad (miden la reducción de un inóculo bacteriano a lo largo del tiempo en un caldo de cultivo), puede diferir del que acontece *in vivo*, ya que entran en juego otros factores como la respuesta del complemento, la propia actividad bactericida del suero y el sistema inmunológico. Es por ello por lo que en algunos metaanálisis y revisiones en los que se comparan antibióticos bactericidas y bacteriostáticos, no se observa una clara diferencia en el beneficio clínico entre ellos [50,51]. No obstante, la comparación *in vitro* es relevante, incluso cuando son de la misma familia, ya que las pendientes de las curvas relacionadas con la cinética de muerte de los microorganismos y la reducción rápida del

inóculo bacteriano hace que se limite la probabilidad de adquirir resistencia a los antimicrobianos, tanto mutacionales como asociados a elementos de transmisión horizontal.

La figura 1 recoge con datos tomados de Mezzatesta et al. [52] la actividad bactericida de diferentes antibióticos betalactámicos empleados en el tratamiento de la infección respiratoria, observándose clara diferencia entre ellos. Las concentraciones ensayadas de los antimicrobianos son dos veces el valor de la CMI. Cefditoreno muestra mayor efecto bactericida tanto cuando se miden los resultados a las 4 horas como a las 24 horas. En el caso de *H. influenzae* este efecto es algo menor en tiempos cortos, pero se iguala a las 24 horas. Se ha indicado que una disminución del inóculo bacteriano se relaciona con una más rápida estabilización del paciente, menor número de exacerbaciones en la EPOC y con ello unos mejores indicadores de reducción de costes [53]. Esta aseveración estaría alineada con la teoría del "fall and rise" expresada por Miravittles et al. [54,55] en la que se indica la necesidad de una disminución del inóculo bacteriano durante el tratamiento antimicrobiano en las exacerbaciones para lograr una mejoría clínica y favorecer un mayor tiempo entre exacerbaciones. La disminución del inóculo permitiría también menor desarrollo de resistencia.

Por otra parte, aunque no es uno de los factores microbiológicos exclusivamente determinantes en la elección de los



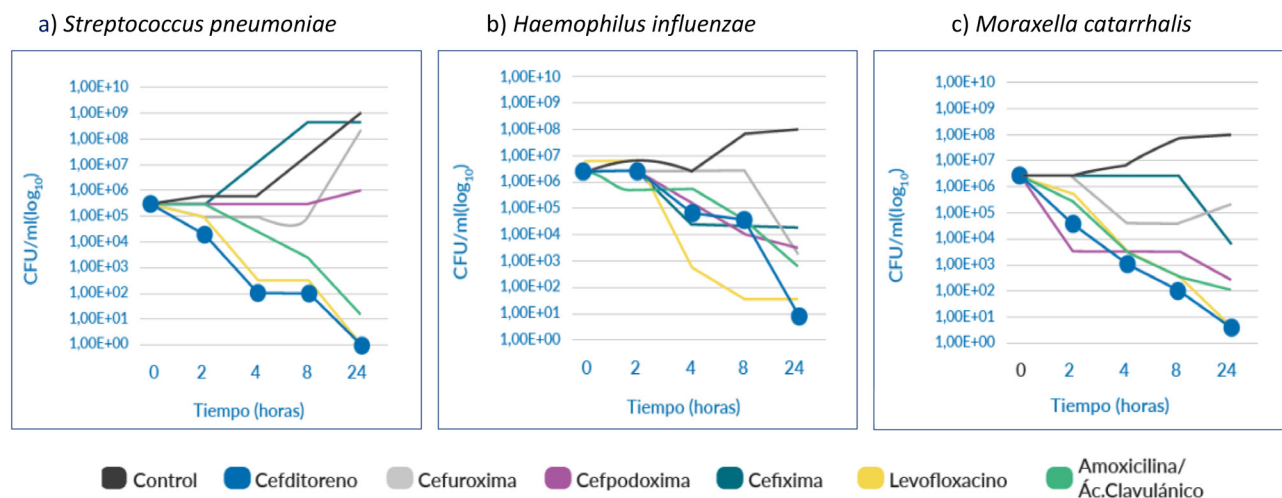


Figura 1 Curvas de letalidad de diferentes antimicrobianos utilizados en la infección respiratoria frente a *S. pneumoniae* (a), *H. influenzae* (b) y *M. catarrhalis*. Datos tomados de Mezzatesta et al. [52]

antimicrobianos, la actividad intrínseca de los mismos es relevante cuando se comparan unos con otros. Esto no significa que sea necesario elegir los antimicrobianos que tenga un menor valor de CMI ya que entran en juego otros factores como la farmacología del antimicrobiano y la concentración que se alcanza en el lugar de la infección. No obstante, un valor inferior de CMI, influye en una mayor probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico y la posibilidad de un menor desarrollo de mecanismos de resistencias, sobre todo los mutacionales [56]. La actividad intrínseca indica el valor de la concentración que inhibe el crecimiento de una bacteria. Como parámetro de comparación se emplea el valor de la CMI que además es el valor farmacodinámico utilizado en los estudios PK/PD (farmacocinética/farmacodinamia). Para definir el perfil de actividad intrínseca de un antimicrobiano se debe emplear el valor de la CMI en las bacterias que pertenecen a la población sin mecanismos de resistencia adquiridos, también denominada población salvaje caracterizada por valores de CMI inferiores al punto de corte epidemiológico (ECOFF). Los valores de ECOFF de cada antimicrobiano se encuentran recogidos en la página web de EUCAST (<https://mic.eucast.org/>).

El valor que suele representar mejor la actividad intrínseca de un antimicrobiano suele ser el de la CMI<sub>50</sub>. Recoge el menor valor de CMI que inhibe el 50% de la población estudiada. Éste, en ausencia de mecanismos de resistencia, suele estar por debajo del ECOFF y por tanto incluido en la población salvaje. No debe emplearse el valor de la CMI<sub>90</sub> ya que está sujeto a elevaciones importantes cuando más del 10% de la población estudiada tiene mecanismos de resistencia. En la tabla 3 se recoge a modo de comparación los valores de CMI<sub>50</sub> de tres antimicrobianos empleados en la infección respiratoria, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima y cefditoreno [36]. En esta tabla no solo se incluyen poblaciones salvajes (sin mecanismos de resistencia adquiridos) sino también con mecanismos

de resistencia al objeto de comparar cómo se comportan los antimicrobianos (o lo que es lo mismo, cómo se ven afectados) cuando está presente un mecanismo de resistencia. Un análisis de los valores incluidos en la tabla 3 objetiva una menor actividad intrínseca de cefuroxima en comparación con los otros dos, siendo cefditoreno el antimicrobiano que presenta unos valores más bajos, incluso cuando existe un mecanismo de resistencia. Este hecho hace que el índice PK/PD que define a los betalactámicos, tiempo por encima de la CMI, sea más favorable para cefditoreno que para cefuroxima o amoxicilina-ácido clavulánico [36].

## VENTANA DE SELECCIÓN Y CONCENTRACIÓN QUE PREVIENE LA APARICIÓN DE MUTANTES RESISTENTES

La infección respiratoria se caracteriza por un crecimiento de los microorganismos sobre la mucosa respiratoria alcanzando en general inóculos elevados (10<sup>7</sup> UFC/mL). En el caso de la EPOC persisten además durante largos periodos de tiempo y la presión con antimicrobianos a los que se ven sometidos los microorganismos hace que se seleccionen fácilmente mutantes resistentes, sobre todo en los casos en los que las concentraciones que llegan al foco de la infección se encuentre en la denominada "ventana de selección"; rango de concentración entre el valor de la CMI y la concentración que previene la aparición de mutantes resistentes (CPM) también definida como CMI de los mutantes de primer nivel [56]. Se ha comprobado que la ausencia de erradicación bacteriana tras el tratamiento con antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC o en los pacientes con bronquiectasias aumenta la probabilidad de desarrollo de resistencias [57].

Durante la administración de los antimicrobianos, la se-

**Tabla 3** Valores de CMI<sub>50</sub> de tres antibióticos betalactámicos orales empleados en infección respiratoria en diferentes patógenos con y sin mecanismos de resistencia [36]

Microorganismo Fenotipo de sensibilidad/resistencia	CMI <sub>50</sub> (mg/L)		
	Amoxicilina-clavulánico	Cefuroxima	Cefditoreno
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0,012-0,06	0,03-0,06	≤0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Sensible a penicilina	≤0,015-0,06	≤0,03	≤0,015
Intermedio a penicilina	0,25-1	0,5-4	0,06-0,25
Resistente a penicilina	2 - ≥16	4-8	0,25-0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>			
Betalactamasa negativa	0,125-1	0,25-2	≤0,08
Betalactamasa positivo	0,12-2	1-2	≤0,08
BLNAR	2	0,5-4	≤0,08
BLPACR	4	4	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>			
Betalactamasa positivo	0,12	4	0,06-0,12

BLNAR = betalactamasa negativa resistente a ampicilina; BLPACR = betalactamasa positiva resistente a amoxicilina ácido clavulánico

lección de los mutantes resistentes puede producirse de manera dinámica a lo largo del tiempo. Estaría relacionada con la dosis del antimicrobiano y su frecuencia, su farmacocinética en el lugar de la infección (por ejemplo, la concentración de antimicrobiano en la mucosa respiratoria) y el tiempo durante el que se alcanzan concentraciones iguales o superiores a la CPM. Este hecho se complica aún más en la infección bronquial crónica, ya que se dan las condiciones apropiadas para la selección de aislados hipermutadores y el crecimiento en biopelículas [9]. Los hipermutadores son poblaciones bacterianas en las que la frecuencia de aparición mutantes resistentes es anormalmente elevada y por tanto tienen mayor facilidad para que estos se seleccionen durante el tratamiento, circunstancia demostrada en la exacerbación de la EPOC [47].

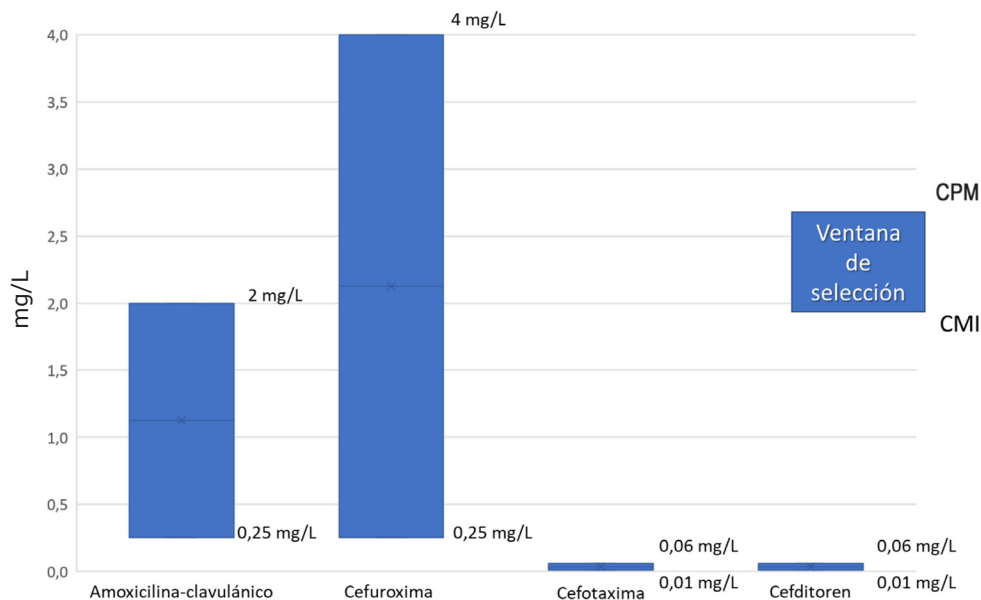
También la compartimentalización del nicho ecológico del trato respiratorio hace que las concentraciones del antimicrobiano no sean homogéneas en toda la mucosa, favoreciéndose la existencia de diferentes compartimentos de selección. Se ha comprobado sobre todo en los pacientes con fibrosis quística o con EPOC con colonización con *P. aeruginosa* [47]. Otras situaciones en las que es fácil objetivar el problema de la selección de mutantes resistentes es la que se presenta en los aislados de *H. influenzae* con mutaciones en la PBP3 (gen *fstI*) [36,58]. Estos aislados pierden sensibilidad a las cefaloporias orales como cefuroxima y cefixima y cuando los aislados además producen betalactamasas (aislados BLPACR) pierden también sensibilidad amoxicilina-ácido clavulánico y en mucha menor medida las cefalosporinas de uso intravenoso, cefotaxima y ceftriaxona, y la oral cefditoreno [36,38]. Este hecho influiría en la ventana de selección, que sería más estrecha al estar más cercanos los valores de CMI en las cepas salvaje con los

de las CMI en los mutantes resistentes (CPM) y también en las que sería más fácilmente superar la ventana de selección con la administración del antimicrobiano. La figura 2 representa la ventana de selección teórica de amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima y cefditoreno en función de los valores de CMI<sub>50</sub> obtenidos en los aislados de *H. influenzae* pertenecientes a la población salvaje y la población resistentes con mutaciones en el gen *fstI* (PBP3) [36,38].

En *S. pneumoniae* la adquisición de resistencia por modificaciones de PBP está asociado a procesos de transformación de material genético. No obstante, se ha modelizado en sistemas dinámicos de cultivo y cocultivo con aislados con diferentes PBPs y niveles de sensibilidad, comprobándose igualmente la mayor afectación de cefaclor, cefuroxima y menor de cefditoreno [59].

## EFECTO SOBRE EL MICROBIOMA

El microbioma es el conjunto de microorganismos localizados de manera simbiótica en los epitelios o mucosas de barrera, siendo la relación entre la microbiota y el huésped igualmente simbiótica. En el tracto respiratorio y en el intestinal, las bacterias que integran el microbioma facilitan diferentes acciones, incluyendo un equilibrio de exclusión y de protección frente a la infección denominado "resistencia de colonización", no solo por un efecto de antibiosis entre los microorganismos sino también por estimular la secreción de posibles péptidos antimicrobianos [60]. La resistencia de colonización se ejerce por los microorganismos o comunidades de la microbiota habitual o residente (en general microorganismos anaerobios)



**Figura 2** Ventanas de selección teórica de amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima y cefditoreno en *H. influenzae* con mutaciones en el gen *ftsI* (PBP3). Datos tomados de Giménez et al [36] y García-Cobos et al. [38]. La ventana de selección se define como el rango de concentración entre el valor de la CMI y la concentración que previene la aparición de mutantes resistentes (CPM) (ver texto).

que evitan la colonización por microorganismos patógenos (en general aerobios). Este hecho estaría relacionado con la resiliencia bacteriana ante la alteración del nicho ecológico, bien por cambios fisiológico o por el insulto que ejercen los antimicrobianos y la perturbación de las comunidades bacterianas por cambios fisiológicos [61].

Tradicionalmente se ha analizado el efecto de los antimicrobianos sobre las diferentes poblaciones que lo integran, la posible selección de bacterias resistentes y su permanencia a lo largo del tiempo (daño colateral). Recientemente se ha revisado el daño ecológico de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección respiratoria sobre la microbiota intestinal [9,62]. En general, los macrólidos y la clindamicina tienen un mayor efecto sobre las comunidades bacterianas que integran la microbiota que los antibióticos betalactámicos ya que estos últimos tienen un menor efecto sobre los microorganismos anaerobios que los primeros. Excepción sería la asociación de amoxicilina con el ácido clavulánico que reduce de manera importante los microorganismos anaerobios y aumentan notablemente el de las enterobacterias.

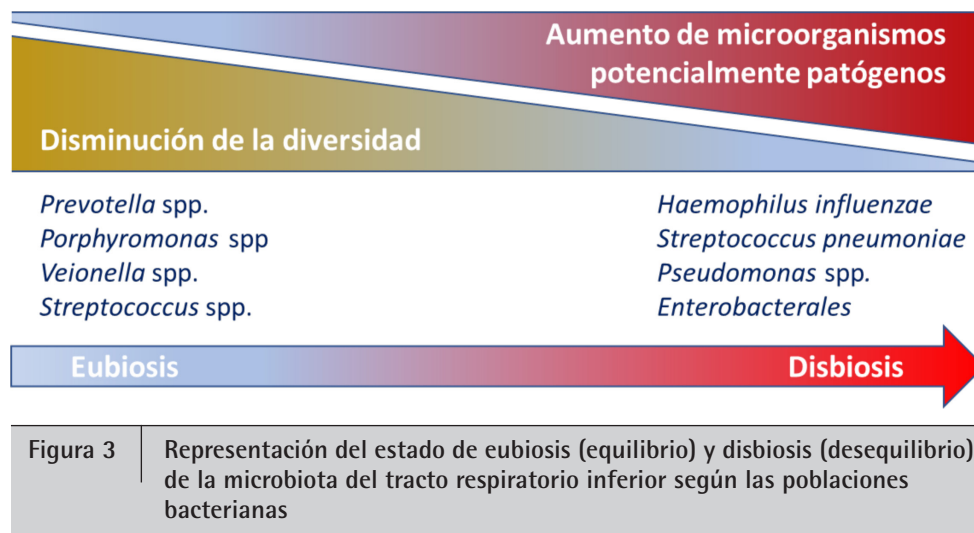
La alteración de la microbiota puede mantenerse mucho tiempo después de terminar el tratamiento antimicrobiano y no siempre es dependiente de su duración [62,63]. La recuperación de la microbiota previa a la administración del antibiótico puede ser lento y es distinto para cada clase de antibiótico. La recuperación es más rápida tras el tratamiento con cefalosporinas (3 meses) que con amoxicilina-clavulánico (9 meses), fluoroquinolonas o macrólidos y clindamicina (mas de un año)

[63,64]. El nicho alterado por reducción de la abundancia de las bacterias habituales hace que pueda ocuparse por bacterias resistentes bien seleccionadas por el propio antimicrobiano o que se adquieran fácilmente otras bacterias resistentes o patógenas como es el caso de *Clotridioides difficile* (daño colateral). Se pierde el estado habitual de "resistencia de colonización" y el carácter resiliente de las comunidades bacterianas que integran de forma natural el nicho ecológico.

La mayoría de los estudios que analizan el daño colateral (desarrollo de resistencia) se han realizado en el ámbito hospitalario con antimicrobianos de amplio espectro (cefalosporinas amplio espectro y carbapenémicos). En estos trabajos, se ha comprobado que los antibióticos betalactámicos (excepto los que se asocian con inhibidores de betalactamasas) modifican escasamente los microorganismos anaerobios, pero pueden provocar la selección de enterobacterias productoras de BLEE e incluso de las productoras de carbapenemasas. Las fluoroquinolonas afectan de manera importante a las enterobacterias y tienen un marcado efecto en el desarrollo de la infección por *C. difficile*, siendo aún mayor cuando se administra clindamicina. Las cefalosporinas orales, como cefditoreno, tendría la misma consideración que las de amplio espectro de uso intravenoso (cefotaxima o ceftriaxona). En países con mayor consumo de cefalosporinas no se ha evidenciado una mayor incidencia de infección por *C. difficile*, incluso la tendencia sería opuesta [65].

El impacto de los antimicrobianos sobre la microbiota respiratoria ha sido menos estudiado que sobre la intestinal.





Su interés se ha centrado mayoritariamente en pacientes con asma, bronquiectasias, fibrosis quística o EPOC [66]. En la mayoría de los casos y al igual que en los estudios sobre la microbiota intestinal se concluye el efecto protector que tiene ciertos microorganismos anaerobios encuadrado en el grupo de los *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, ...) y el estado de disbiosis (desequilibrio) que se genera cuando desaparecen y sobrecrecen las *Proteobacterias* (*Pseudomonas spp.*, *Enterobacterales*, *Haemophilus spp.*) y algunos *Firmicutes* (*S. pneumoniae*) (Figura 3). También el estado de inflamación local que se genera con el sobrecrecimiento de estos últimos, con mayor presencia durante las exacerbaciones. En este caso parece también importante el estado de resiliencia de determinados microorganismos para recuperar el estado de eubiosis (equilibrio) [67].

El uso de los antimicrobianos en la infección respiratoria tendería un efecto beneficioso en la disminución o incluso erradicación de los microorganismos patógenos o potencialmente patógenos, pero también sobre la microbiota residente. Un balance adecuado de los mismos, mayor efecto sobre éstos, pero menor sobre la microbiota habitual haría una elección más adecuada de los tratamientos. Por último, dada la interconexión que existe entre la microbiota intestinal y la respiratoria, ejercida por la homeostasis y los metabolitos de las bacterias, la elección de los antimicrobianos ha de realizarse desde un prisma ecológico sobre ambas microbiotas [68].

## CONCLUSIONES

La elección del tratamiento antimicrobiano en la NAC y en la exacerbación en los pacientes con EPOC requiere el conocimiento de los patógenos que la producen, los posibles mecanismos de resistencia, así como aspectos relacionados con las características de los antimicrobianos. Entre estas se incluyen su actividad intrínseca, la acción bactericida y capacidad para evadir la emergencia de los mecanismos de resistencias. Asimismo, es preciso valorar el posible daño ecológico seleccio-

nando aquellos que preservan la resistencia de colonización y limiten el daño colateral con la selección de bacterias resistentes tanto en los patógenos que producen las infecciones y los microorganismos que integran la microbiota.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Este manuscrito ha sido redactado por RC como parte de un programa de formación financiado por Meiji Pharma Spain, S.A. RC ha participado en programas de formación financiados por Chiessi y Zambon.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care*. 2020; 26:433-441. doi: 10.1097/MCC.0000000000000755.
2. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan 5; S1198-743X(20)30778-3. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
3. Buehrle DJ, Nguyen MH, Wagener MM, Clancy CJ. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 22;7(12):ofaa575. doi: 10.1093/ofid/ofaa575.
4. Fishman JA. The epidemiology of community-acquired respiratory viruses during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Transplant*. 2020 Dec; 20(12):3680. doi:10.1111/ajt.16382.
5. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, et al. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic on invasive pneumococcal disease and risk of pneumococcal coinfection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e65-e75. doi:10.1093/cid/ciaa1728.
6. Troeger CE, Blacker BF, Khalil IA, Zimsen SRM, Albertson SB, Abate

- D, et al., Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2019; 7:69-89. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30496-X
7. 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
  8. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, Rigau D, Torres A. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol.* 2020 Mar;56 Suppl 1:1-10. doi:10.1016/j.arbres.2020.01.014.
  9. 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
  10. Cillóniz C, Dominedò C, Nicolini A, Torres A. PES Pathogens in severe community-acquired pneumonia. *Microorganisms.* 2019 Feb 12;7(2):49. doi:10.3390/microorganisms7020049.
  11. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan).* 2020 Oct 5;12:11. doi:10.1186/s41479-020-00074-3.
  12. Molina J, González-Gamarra A, Ginel L, Peláez ME, Juez JL, Artuñedo A, et al. CAPPRIC Study-Characterization of Community-Acquired Pneumonia in Spanish adults managed in primary care settings. *Microorganisms.* 2021 Feb 28;9(3):508. doi: 10.3390/microorganisms9030508.
  13. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
  14. Gilbert DN, Leggett JE, Wang L, Ferdosian S, Gelfer GD, Johnston ML, et al. Enhanced detection of community-acquired pneumonia pathogens with the BioFire® Pneumonia FilmArray® panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 99:115246. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115246.
  15. Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, Budden KF, Yong VF, Thomas SS, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology.* 2017; 22:634-650. doi: 10.1111/resp.13032.
  16. Dima E, Kyriakoudi A, Kaponi M, Vasileiadis I, Stamou P, Koutsoukou A, et al. The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): current perspectives. *Respir Med* 2019; 157:1-6. doi:10.1016/j.rmed.2019.08.012.
  17. 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; 9(12):3800. doi: 10.3390/jcm9123800.
  18. Chai YH, Xu JF. How does *Pseudomonas aeruginosa* affect the progression of bronchiectasis? *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar;26(3):313-318. doi:10.1016/j.cmi.2019.07.010.
  19. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev.* 2020 Nov 5;29(158):200199. doi:10.1183/16000617.0199-2020.
  20. Wu F, Zhou Y, Wang Z, Xie M, Shi Z, Tang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis.* 2020 May;12(5):1811-1823. doi:10.21037/jtd-20-1914.
  21. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020 Oct;72(10):2097-2111. doi: 10.1002/iub.2356.
  22. Ronaldson SJ, Raghunath A, Torgerson DJ, Van Staa T. Cost-effectiveness of antibiotics for COPD management: observational analysis using CPRD data. *ERJ Open Res.* 2017 Jun 19;3(2):00085-2016. doi: 10.1183/23120541.00085-2016.
  23. Sánchez Fabra D, Ger Buil A, Torres Courchoud I, Martínez Murgui R, Matía Sanz MT, Fiteni Mera I, et al. Antimicrobial management in community acquired pneumonia in hospital at home: Is there room for improvement? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020 Nov 5;S0213-005X(20)30311-6. doi:10.1016/j.eimc.2020.10.002.
  24. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2013; 67(6):497-515. doi: 10.1016/j.jinf.2013.08.010.
  25. Bathoorn E, Groenhof F, Hendrix R, van der Molen T, Sinha B, Kerstjens HA, Friedrich AW, Kocks JW. Real-life data on antibiotic prescription and sputum culture diagnostics in acute exacerbations of COPD in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 13;12:285-290. doi: 10.2147/COPD.
  26. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Documento de consenso del tratamiento de la infección bronquial crónica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56(10):651-664. doi:10.1016/j.arbres.2020.04.023.
  27. 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
  28. Diallo OO, Baron SA, Abat C, Colson P, Chaudet H, Rolain JM. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23:430-438. doi:10.1016/j.jgar.2020.10.009
  29. Dewè TCM, D'Aeth JC, Croucher NJ. Genomic epidemiology of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Genom.* 2019; 5(10):e000305. doi:10.1099/mgen.0.000305.
  30. Baker S, Thomson N, Weill FX, Holt KE. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Science.* 2018; 360(6390):733-738. doi: 10.1126/science.aar3777.
  31. NIHR Global Health Research Unit on Genomic Surveillance of AMR. Whole-genome sequencing as part of national and international surveillance programmes for antimicrobial resistance: a

- roadmap. *BMJ Glob Health*. 2020 Nov;5(11):e002244. doi: 10.1136/bmjgh-2019-002244.
32. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am J Ther*. 2017 May;24(3):e361-e369. doi:10.1097/MJT.0000000000000551.
  33. Waites KB, Ratliff A, Crabb DM, Xiao L, Qin X, Selvarangan R, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the United States as determined from a national surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2019 Oct 23;57(11):e00968-19. doi: 10.1128/JCM.00968-19.
  34. Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial resistance and respiratory Infections. *Chest*. 2018; 154:1202-1212. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.019.
  35. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, Benito N, Grau S. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Aug 28;32(4):e00031-19. doi: 10.1128/CMR.00031-19.
  36. 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.
  37. Cantón R, Lode H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Sep;28 Suppl 2:S115-27. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.06.001.
  38. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, Cercenado E, Campos J. 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.
  39. Domenech A, Tirado-Vélez JM, Fenoll A, Ardanuy C, Yuste J, Liñares J, de la Campa AG. 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.
  40. Puig C, Tirado-Vélez JM, Calatayud L, Tubau F, Garmendia J, Ardanuy C, Martí S, de la Campa AG, Liñares J. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:461-6. doi: 10.1128/AAC.04005-14.
  41. Dominguez MA, Pallares R. Antibiotic resistance in respiratory pathogens. *Curr Opin Infect Dis*. 1998 Apr;11(2):139-45. doi:10.1097/00001432-199804000-00009.
  42. Cantón 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.
  43. 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.
  44. Ho J, Ip M. Antibiotic-Resistant Community-Acquired bacterial pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1087-1103. doi: 10.1016/j.idc.2019.07.002.
  45. 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;
  46. Rodrigo-Troyano A, Melo V, Marcos PJ, Laserna E, Peiro M, Suarez-Cuartin G, Perea L, Feliu A, Plaza V, Faverio P, Restrepo MI, Anzueto A, Sibila O. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients with frequent hospitalized exacerbations: A prospective multicentre study. *Respiration*. 2018;96(5):417-424. doi: 10.1159/000490190.
  47. Maciá MD, Blanquer D, Togoeres B, Sauleda J, Pérez JL, Oliver A. Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:3382-6. doi: 10.1128/AAC.49.8.3382-3386.2005.
  48. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat*. 2015 Jul-Aug;21-22:41-59. doi: 10.1016/j.drug.2015.08.002.
  49. Baquero F, Levin BR. Proximate and ultimate causes of the bactericidal action of antibiotics. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Feb;19(2):123-132. doi:10.1038/s41579-020-00443-1.
  50. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70:382-95. doi:10.1093/jac/dku379.
  51. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of "Static vs Cidal": A Systemic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 17;66(9):1470-1474. doi:10.1093/cid/cix1127.
  52. Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, Nicolosi D, Toscano MA, Stefani S, Nicoletti G. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother*. 2009; 21:378-82. doi: 10.1179/joc.2009.21.4.378
  53. Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Chest*. 1998; 113 (4 Suppl):249S-255S. doi:10.1378/chest.113.4\_supplement.249s.
  54. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl*. 2002 Jul;36:9s-19s. doi:10.1183/09031936.02.00400302.
  55. 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.
  56. 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
  57. 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.
  58. Heinz E. The return of Pfeiffer's bacillus: Rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microb Genom*. 2018 Sep;4(9):e000214. doi:10.1099/mgen.0.000214.
  59. Cafini F, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, Torrico M, González N, Granizo JJ, Martín-Herrero JE, Prieto J. Cidal activity of oral

- third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* in relation to cefotaxime intrinsic activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27:679-83. doi:10.1093/jac/dkm078
60. Meade KG, O'Farrelly C.  $\beta$ -Defensins: Farming the microbiome for homeostasis and health. *Front Immunol.* 2019 Jan 25;9:3072. doi: 10.3389/fimmu.2018.03072.
61. Woerther PL, Lepeule R, Burdet C, Decousser JW, Ruppé É, Barbier F. Carbapenems and alternative  $\beta$ -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance? *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 52:762-770. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.08.026.
62. Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. *Genome Med.* 2020 Sep 28;12(1):82. doi:10.1186/s13073-020-00782-x.
63. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect.* 2019 Dec;79(6):471-489. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.008.
64. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading).* 2010; 156(Pt 11):3216-3223. doi: 10.1099/mic.0.040618-0.
65. 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.
66. Man WH, de Steenhuijsen P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15:259-270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
67. Huang YJ, Erb-Downward JR, Dickson RP, Curtis JL, Huffnagle GB, Han MK. Understanding the role of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease: principles, challenges, and future directions. *Transl Res.* 2017; 179:71-83. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.007.
68. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. *J Immunol Res.* 2020 Jul 31;2020:2340670. doi: 10.1155/2020/2340670.