
La doble cara de los antibioticos :
Salvavidas, pero alteradores
de la microbiota



LA DOBLE CARA DE LOS ANTIBIÓTICOS : SALVAVIDAS, PERO ALTERADORES DE LA MICROBIOTA

Una nueva página: con la llegada de los antibióticos en el siglo XX, este tipo de tratamiento, a pesar de su indudable utilidad en la lucha contra las infecciones, suscita ahora serias preocupaciones para la salud, en particular con la disbiosis de la microbiota y la resistencia a los antibióticos.

Aunque desde hace tiempo que se debería haber hecho un uso más racional de los antibióticos, no debemos perder de vista el hecho de que, en los últimos 80 años, su uso generalizado ha salvado millones de vidas. Han servido como nuestra principal arma en la lucha contra las infecciones bacterianas. **Junto con las vacunas, han aumentado el promedio de vida unos 20 años¹.**

“18 de cada 1 000 personas toman antibióticos cada día⁵.”

DE LA ERA DE LOS ANTIBIÓTICOS A LA ERA DE LA MICROBIOTA

Desafortunadamente, los antibióticos no solo eliminan las bacterias patógenas, sino también las comensales². **Se ve afectada no solo la microbiota intestinal, sino también todas las demás microbiotas del cuerpo humano (cutáneas, pulmonares, urogenitales...)** que protegen contra la proliferación de microorganismos patógenos. Si bien, sigue siendo difícil definir con precisión qué es una microbiota saludable o proporcionar una descripción adecuada de la disbiosis, la ciencia está empezando a comprender las formas en que los antibióticos afectan al funcionamiento de estos ecosistemas y también las

DISBIOSIS

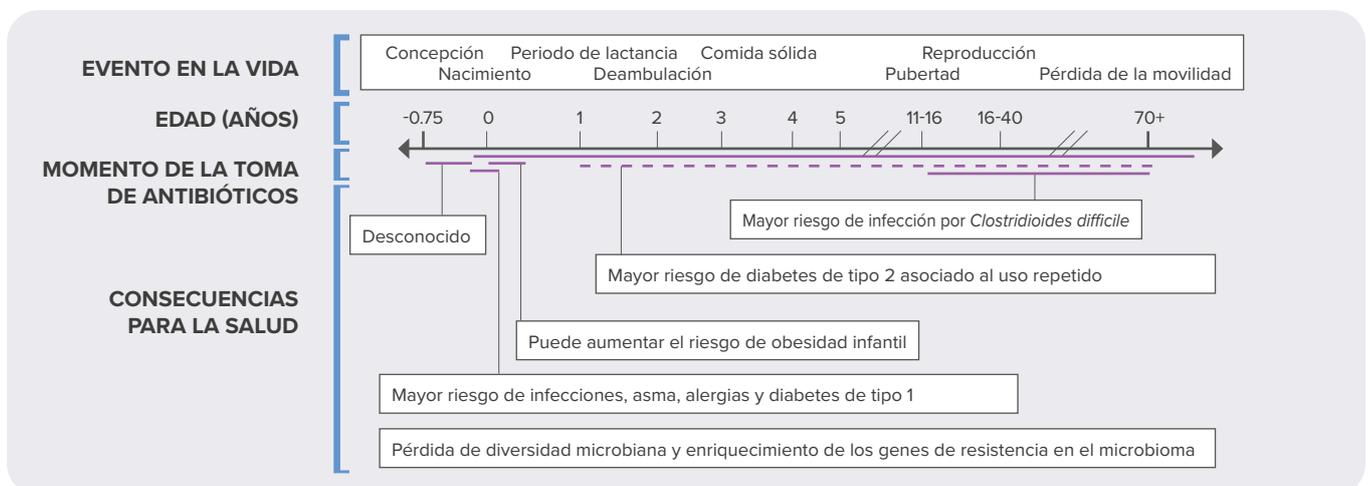
La “**disbiosis**” no es un fenómeno homogéneo: varía según el estado de salud de cada persona. Se define comúnmente como una alteración en la función y composición de la microbiota, impulsada por un conjunto de factores ambientales y relacionados con el huésped que perturban el ecosistema microbiano⁴

consecuencias de esos cambios para la salud a corto y largo plazo³ (véase la figura 1).

LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS: UN PROBLEMA MUNDIAL DE SALUD PÚBLICA

Debido al uso excesivo e indiscriminado de los antibióticos en los seres humanos y los animales, las bacterias que causan infecciones tanto benignas como potencialmente mortales son cada vez más resistentes a ellos. En el 2015 **se estimó que los microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos podrían estar causando más de 50 000 muertes cada año en Europa y los Estados Unidos³.** “*Hoy, la resistencia a los antibióticos es una de las mayores amenazas para la salud, la seguridad alimentaria y el desarrollo en el mundo*”, afirma la OMS.

FIGURA 1: Consecuencias para la salud relacionadas con la disbiosis de la microbiota producida por los antibióticos (fuente: adaptado de Langdon *et al.*, 2016³)



Las líneas púrpura indican que una sola dosis de antibióticos dentro del periodo de tiempo se ha relacionado con una consecuencia para la salud; la línea púrpura punteada indica que se requieren múltiples dosis de antibióticos dentro del periodo de tiempo para que se observe una relación.

1. WHO <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2012/11/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region/antibiotic-resistance>.

2. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545. 3. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8(1):39. 4. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, *et al*. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219-232. 5. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva; 2018.

RESUMEN

Microbiota intestinal

Página 4-5

Microbiota urogenital

Página 6-7

Microbiota cutánea

Página 8-9

**Microbiota
de oído-nariz-garganta**

Página 10

Microbiota pulmonar

Página 11

DE LA DIARREA A LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS : LAS CONSECUENCIAS BIEN DOCUMENTADAS DE LA DISBIOSIS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADA CON LOS ANTIBIÓTICOS.

El tratamiento con antibióticos puede tener lugar a veces sin ningún efecto secundario evidente a corto plazo. No obstante, la disbiosis provoca diarrea hasta en un 35 % de los pacientes; a largo plazo, las alteraciones de la microbiota producidas por los antibióticos pueden representar un factor de riesgo de enfermedades alérgicas, autoinmunitarias o metabólicas.

Los antibióticos son una herramienta poderosa en la lucha contra las infecciones bacterianas. Sin embargo, las investigaciones también han documentado efectos perjudiciales en las billones de bacterias comensales que viven en el tracto intestinal. Esta disbiosis resultante hace que la microbiota intestinal sea menos capaz de cumplir sus funciones protectoras. A corto plazo, la disbiosis deja la puerta abierta a los microorganismos patógenos oportunistas y a la selección de bacterias multirresistentes. A largo plazo, **la microbiota intestinal, a pesar de tener cierto grado de resiliencia, a veces puede no restablecerse por completo**¹²; y se entiende que esto puede abrir el camino a una serie de enfermedades. En investigaciones recientes se ha demostrado que los antibióticos pueden alterar la diversidad bacteriana y la abundancia del microbioma

cambio en su tránsito intestinal, que en la mayoría de los casos produce diarrea. La incidencia de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) depende de diversos factores (edad, entorno, tipo de antibiótico, etc.) y puede variar entre el 5 % y el 35 % de los pacientes que toman antibióticos^{3,5,6}. Entre los niños, este porcentaje puede llegar hasta el 80 %³. La mayoría de las veces, la diarrea es puramente funcional, causada por la disbiosis producida por los antibióticos. Suele ser de intensidad leve y autolimitada, y dura de 1

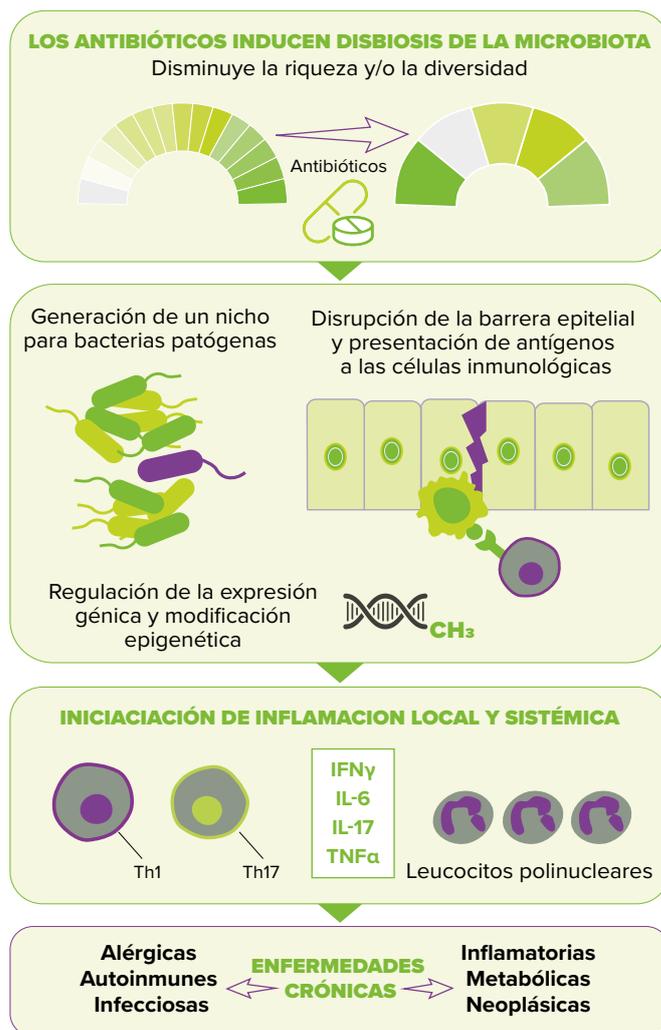
La diarrea afecta hasta al 35 % de los pacientes que reciben antibióticos^{3,5,6}.

normal y que este efecto puede prolongarse (normalmente de 8 a 12 semanas después de que se haya suspendido el tratamiento con antibióticos)^{3,4}.

LA DIARREA, EL EFECTO ADVERSO MÁS COMÚN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Como principal consecuencia a corto plazo, algunos pacientes tratados con antibióticos experimentan un

FIGURA 2 : Efecto cascada de la disbiosis inducida por antibióticos. (source : adapted from Queen *et al.*, 2020¹⁰)



OPINIÓN DE LA ESPECIALISTA

Los antibióticos alteran la microbiota intestinal protectora, lo que puede tener consecuencias imprevistas, como la diarrea asociada a los antibióticos (en hasta el 35 % de los pacientes) y el desarrollo de cepas de microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos, que son motivo de preocupación mundial en lo que respecta al aumento de los costos de la atención sanitaria y la mortalidad.

1. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-4561. 2. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. 3. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC *et al*. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. 4. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE *et al*. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes*. 2017;8(1):17-32.

a 5 días. Los antibióticos que muestran un espectro más amplio de actividad antimicrobiana, como la clindamicina, las cefalosporinas y la ampicilina/amoxicilina, se asocian a mayores tasas de diarrea⁶.

EL CASO PARTICULAR DE LA DIARREA POR *C. DIFFICILE*

En el 10 % al 20 % de los casos, la diarrea resulta de la infección por *Clostridioides difficile* (conocida formalmente como *Clostridium difficile*) que coloniza la microbiota⁶. Esta bacteria, que se mantiene en el medio ambiente a través de las esporas, es un anaerobio estricto gram-positivo que forma esporas. La infección se produce por la ingestión de esporas. En circunstancias específicas (por ejemplo, la disbiosis producida por antibióticos), las esporas pueden germinar, y las células bacterianas vegetativas de este microorganismo patógeno oportunista pueden colonizar los intestinos. En la fase infecciosa, *C. difficile* produce 2 toxinas que dañan los colonocitos y desencadenan una respuesta inflamatoria con una variedad de pronósticos

Cerca de 1/3 de los casos de DAA son producidos por *C. difficile*³.

clínicos, que van desde la diarrea moderada hasta la colitis pseudomembranosa, el megacolon tóxico o la muerte. Los factores de riesgo comunes más reconocidos de la infección por *C. difficile* (ICD) son la edad superior a 65 años, el uso de inhibidores de la bomba de protones, las enfermedades concomitantes y, por supuesto, el uso de antibióticos. El último es el factor de riesgo modificable más relevante para la ICD. La asociación de los antibióticos con la ICD se ha confirmado en los hospitales y, más recientemente, en los entornos comunitarios⁷, donde el riesgo de infección varía entre intermedio para las personas expuestas a las penicilinas, alto para las que están expuestas a las fluoroquinolonas y más alto para las que reciben clindamicina. En cuanto a las tetraciclinas, estas no provocan un aumento del riesgo⁸. En un entorno hospitalario, **el mayor riesgo de**

UNA PUERTA ABIERTA A ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

También **se sospecha que** la alteración de la microbiota intestinal producida por la exposición a antibióticos **aumenta el riesgo de varias enfermedades crónicas al elevar las respuestas inflamatorias a nivel local y sistémico**, lo que conduce a un metabolismo desregulado y a una homeostasis inmunológica comprometida¹⁰ (Figura 2, página 4). Se ha demostrado que el período perinatal, caracterizado por el desarrollo del sistema inmunológico junto con la maduración de la microbiota intestinal, es un período particularmente sensible, durante el cual la disbiosis producida por los antibióticos se traduce en efectos crónicos para la salud, es decir, en un mayor riesgo de enfermedades más adelante en la vida, incluidas las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, la enfermedad de Crohn), las enfermedades atópicas (por ejemplo, el asma) y los trastornos metabólicos (por ejemplo, la diabetes de tipo 2 o la obesidad).

padecer ICD se observó con las cefalosporinas (de la 2.^a a la 4.^a generación), la clindamicina, los carbapenémicos, el trimetoprim/las sulfamidas, las fluoroquinolonas y las combinaciones de penicilina⁹.

CUANDO LA MICROBIOTA INTESTINAL SE CONVIERTE EN UN RESERVORIO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Cuando se exponen a los antibióticos, las comunidades microbianas responden a corto plazo no solo cambiando su composición, sino también evolucionando, optimizando y diseminando los genes resistentes a los antibióticos. **La microbiota del intestino humano expuesta excesivamente a los antibióticos se considera ahora un importante reservorio de genes de resistencia**, tanto en adultos como en niños². Al contribuir a la creciente dificultad de combatir las infecciones bacterianas, la resistencia a los antibióticos se ha convertido en una importante preocupación de salud pública.

CASO CLÍNICO del Lynne V. McFarland, PhD

- Mujer de 53 años que consultó a su médico con antecedentes de tres días de síntomas en las vías respiratorias (tos, dolor de garganta y secreción nasal) con fiebre y cansancio. No se observaron enfermedades asociadas y, por lo demás, estaba sana. Su médico le tomó una muestra de esputo y le recetó dos dosis diarias de cefaclor de 500 mg durante 10 días. Los cultivos de esputo dieron negativo en cuanto a los microorganismos patógenos.
- Ingresó en el hospital el tercer día del tratamiento con antibióticos porque presentó una diarrea aguda (con seis deposiciones líquidas al día y cólicos) y síntomas respiratorios no resueltos. Los cultivos de laboratorio (esputo y heces) dieron negativo en cuanto a los microorganismos patógenos. Dejó de tomar sus antibióticos, pero la diarrea continuó durante los dos días siguientes.
- Su médico le recetó eritromicina de 500 mg tres veces al día y un probiótico durante una semana. Sus síntomas respiratorios y la diarrea desaparecieron en cuatro días y fue dada de alta un día después sin complicaciones.

5. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 6. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:445-461. 7. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:194. 8. Brown KA, Khanafar N, Daneman N et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-2332. 9. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-891. 10. Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1092-1103.

MICROBIOTA UROGENITAL: EL ESPECTRO DE LAS MICOSIS O INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO DESPUÉS DE CADA TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

Un círculo vicioso. Las infecciones del tracto vaginal, como la candidiasis vulvovaginal, suelen aparecer después de la terapia con antibióticos y, a veces, después de la administración de antibióticos que se utilizan comúnmente para tratar esas mismas infecciones. La situación no es mejor en el caso de las infecciones del tracto urinario: los antibióticos que se utilizan habitualmente para tratarlas se han convertido en un factor de riesgo para su aparición.

Históricamente, y hasta los últimos trabajos científicos, la orina se consideraba estéril. Comparado con otras microbiotas, este ecosistema tiene poca biomasa¹. Aunque todavía no se ha llegado a un consenso sobre la composición exacta, se han identificado unas 100 especies de 4 filos principales (Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroidetes)². Y aunque el papel de la microbiota urinaria es actualmente objeto de debate, se entiende bien que la disminución de la diversidad parece ser un factor de riesgo para las infecciones del tracto urinario.

Después de un tratamiento con antibióticos, entre el 10 % y el 30 % de las mujeres padecen una candidiasis vulvovaginal⁵.

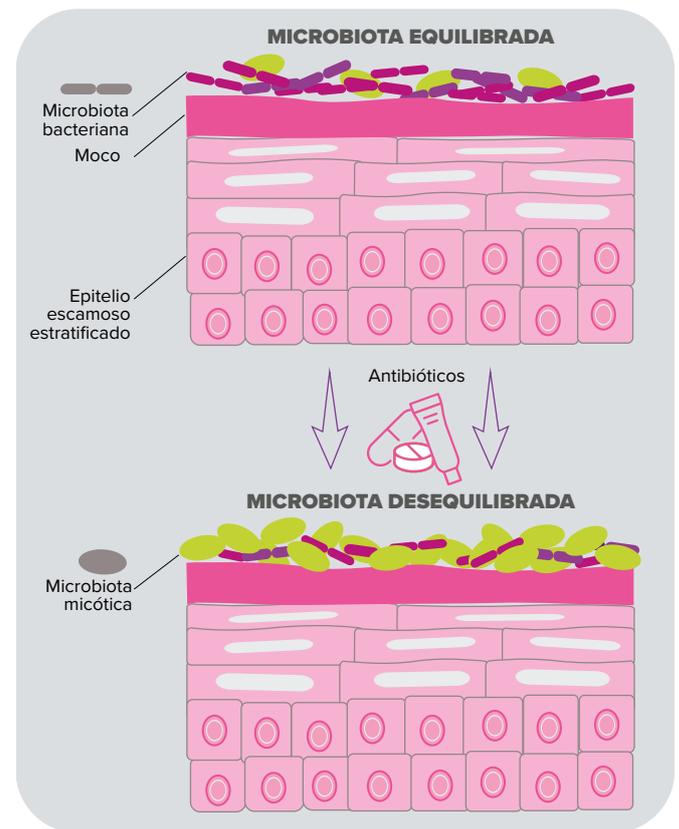
Sin embargo, la microbiota vaginal se beneficia por otro lado por tener una baja diversidad y estar dominada en gran medida por los lactobacilos³. A pesar de la considerable variabilidad entre las mujeres, se han descrito 5 clases de comunidades bacterianas (CST, por su sigla en inglés) en la flora vaginal: 4 dominadas por una o varias especies del género *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* o *L. jensenii*) y una polimicrobiana⁴. **En ambos casos, la disbiosis posterior al tratamiento con antibióticos puede aumentar el riesgo de infección⁵.**

UN ESPECTRO DE HONGOS EN CADA TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

Esto es lo que temen muchas mujeres que están siendo

tratadas con antibióticos: padecer una candidiasis vulvovaginal post-antibiótica. Esta ansiedad está más que justificada: **se cree que la terapia antibacteriana, ya sea sistémica o aplicada localmente en la vagina, es uno de los principales factores que conducen a la candidiasis vulvovaginal⁵.** Esta infección puede estar asociada a la alteración de la microbiota vaginal junto

FIGURA 3 : Proliferación de hongos inducida por la exposición a los antibióticos



PROF. JEAN-MARC BOHBOT, MD, PHD

Andrólogo y especialista en enfermedades infecciosas, Instituto Alfred Fournier, París (Francia)

OPINIÓN DEL ESPECIALISTA

Las infecciones del tracto urinario están estrechamente relacionadas con los desequilibrios en cualquiera de las tres microbiotas: la microbiota urinaria, ya que la orina no es estéril; la microbiota vaginal, con la que la microbiota urinaria comparte muchas similitudes; y la microbiota intestinal, de la que proceden los microorganismos patógenos que intervienen en las infecciones del tracto urinario (por ejemplo, *E. coli*, que pasa del ano al vestíbulo de la vulva y luego a la vejiga).

1. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, et al. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020 Apr 28;11(2):e00218-20. 2. Morand A, Cornu F, Dufour JC, et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18. 3. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I, et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019 Aug 23;136:103696. 4. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):324-335. 5. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep*. 2019 Nov 9;21(1):44.

con la proliferación del hongo *Candida* (*C. albicans* en la mayoría de los casos). Los signos clínicos más comunes de esta infección son el prurito vulvar, una sensación de ardor acompañada de dolor o la irritación vaginal que puede provocar dispareunia o disuria⁶.

EL CÍRCULO VICIOSO DE LA VAGINOSIS BACTERIANA

Aunque su etiología sigue sin estar clara, **la disbiosis producida por antibióticos podría formar parte de la aparición posterior de la vaginosis bacteriana (VB)**, la principal forma de infección vaginal: los lactobacilos dominantes son suplantados por la flora polimicrobiana derivada de numerosos géneros bacterianos (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, etc.). Se podría iniciar un círculo vicioso: si bien se pueden utilizar antibióticos para tratar la VB, estos también se encuentran entre los numerosos factores de riesgo asociados a este tipo de infección, junto con los antecedentes sexuales, las duchas vaginales, el uso de anticonceptivos, la edad, la etapa del ciclo menstrual, el consumo de tabaco, etc⁷.

MICROBIOTA URINARIA: UN CASO ILUSTRATIVO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) afectan a millones de personas, tanto hombres (una tasa de incidencia anual del 3 % en los EE. UU.) y mujeres (10 %) cada año⁸. Las IVUs recurrentes contribuyen en gran medida a esta incidencia: a pesar de que reciben una terapia antibiótica adecuada, más del 30 % de las mujeres sufrirán una infección en los 12 meses siguientes⁸. Las IVUs son cada vez más difíciles de tratar debido a la rápida propagación de la resistencia a los medicamentos entre los microorganismos gram-negativos, en particular la ECUP (*Escherichia coli* uropatógena), que causa aproximadamente el 80 % de las IVU⁸. **Paradójicamente, los antibióticos de amplio espectro utilizados para tratar las IVU tanto extrahospitalarias**

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO: ¿QUÉ RECETAR?

Según la actualización del 2017 de las directrices clínicas alemanas sobre el manejo de las infecciones del tracto urinario sin complicaciones en pacientes adultos⁹:

- “Para el tratamiento de la cistitis aguda sin complicaciones, se recomiendan por igual la fosfomicina-trometamol, la nitrofurantoína, la nitroxolina, el pivmecillinam y el trimetoprim (según la tasa de resistencia local). El cotrimoxazol, las fluoroquinolonas y las cefalosporinas no se recomiendan como antibióticos de primera elección, debido a la preocupación por la posibilidad de un efecto desfavorable en el microbioma.
- En el caso de las cistitis agudas sin complicaciones con síntomas leves a moderados, en lugar de los antibióticos, se puede considerar la posibilidad de aplicar un tratamiento sintomático solamente, según la preferencia del paciente, después de analizar los posibles eventos adversos y los resultados.
- **Se recomiendan principalmente opciones no antibióticas para la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario”**

como intrahospitalarias se han convertido en un factor de riesgo para su aparición⁸. Se sospecha que existen mecanismos que involucran tanto a la microbiota intestinal como a la vaginal: en el intestino, el último reservorio de la ECUP, la exposición a los antibióticos aumenta la inflamación y favorece la proliferación de *E. coli*; en la vagina, disminuye la colonización por especies de *Lactobacillus* que suprimen la invasión vaginal de la ECUP y la posterior ascensión bacteriana desde la vagina hacia el tracto urinario. Por eso, los expertos recomiendan hoy en día que se usen con precaución y que se desarrollen tratamientos que no destruyan la microbiota⁸.

CASO CLÍNICO del Dr. Jean-Marc Bohbot, MD, PhD

- Solène, de 18 años, consulta por una candidiasis vulvovaginal recurrente. Durante unos 3 meses, sufre de candidiasis recurrente (2 episodios por mes) con abundante leucorrea e intenso prurito vulvovaginal. Estos episodios afectan de forma muy negativa a su vida diaria, sin mencionar su vida sexual.
- Una muestra vaginal confirmó la presencia de *Candida albicans* con una microbiota vaginal intermedia (6 en la puntuación de Nugent). Solène tiene una pareja habitual que no experimenta ningún síntoma. Ella no es diabética. La candidiasis apareció unas semanas después de que comenzara un tratamiento diario con antibióticos (ciclinas) para el acné. Estos antibióticos promueven la disbiosis vaginal y facilitan la aparición de hongos.
- Después de consultar al dermatólogo, le reemplazaron las ciclinas orales por un tratamiento local: la candidiasis desapareció en 2 semanas.

En los casos de acné, el uso de antibióticos debe limitarse o acompañarse de remedios probióticos para preservar el equilibrio de la microbiota vaginal.

6. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016 Nov;42(6):905-27. 7. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Dec 24;245:143-148. 8. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(4):211-226. 9. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int*. 2018;100(3):271-278.

LOS ANTIBIÓTICOS : UN ARMA DE DOBLE FILO CUANDO SE TRATA DE ENFERMEDADES DE LA PIEL

Los efectos de los antibióticos en la microbiota de la piel se han estudiado principalmente en el contexto del tratamiento del acné. Pueden dar lugar a varios resultados adversos, como la alteración de la microbiota, la resistencia bacteriana y el riesgo de que nuevas infecciones afecten a la piel u otros lugares del cuerpo.

Durante mucho tiempo considerada principalmente como una fuente de infección, hoy en día, la microbiota de la piel humana se acepta comúnmente como un importante impulsor de la salud y el bienestar¹. **Al promover la respuesta inmunológica como mecanismo de defensa**, desempeña un papel clave en la reparación de los tejidos y en las funciones de barrera al inhibir la colonización o la infección por microbios patógenos oportunistas².

PARA CADA SITIO DE LA PIEL, SU PROPIA MICROBIOTA

La microbiota de la piel alberga millones de bacterias, así como también hongos y virus en menor abundancia relativa. *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (antes conocida como *Propionibacterium*), *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Actinomyces*, *Streptococcus* y *Prevotella* son los géneros de bacterias más comunes que se encuentran en la piel humana³. Sin embargo, la abundancia relativa de taxones bacterianos depende en gran medida del microambiente local del área de piel concreta que se esté considerando, y especialmente de sus características fisiológicas, es decir, si es sebácea, húmeda o seca. Por consiguiente, las especies lipofílicas de *Cutibacterium* dominan los sitios sebáceos, mientras que las especies de *Staphylococcus* y *Corynebacterium* son particularmente abundantes en las zonas húmedas⁴.

DE LA FISIOLÓGIA A LA PATOLOGÍA: EL ROL AMBIVALENTE DE C. ACNES

El anaerobio aerotolerante *C. acnes* es una de las especies bacterianas más abundantes en el microbioma de la piel. Ha estado implicado en el acné, un trastorno inflamatorio crónico de la piel con una patogénesis compleja⁵.

A diferencia de lo que se pensaba anteriormente, hay estudios recientes indican que la hiperproliferación de *C. acnes* no

es el único factor implicado en el desarrollo del acné⁶. De hecho, **una pérdida de equilibrio entre las diferentes cepas de C. acnes, junto con una disbiosis de la microbiota de la piel, provocaría el acné⁶**. Además, las interacciones entre *S. epidermidis* y *C. acnes* son de importancia crucial en la regulación de la homeostasis de la piel: *S. epidermidis* inhibe el crecimiento de *C. acnes* y la inflamación de la piel. A su vez, *C. acnes*, al secretar ácido propiónico que participa, entre otras cosas, en el mantenimiento del pH ácido del folículo pilosebáceo, inhibe el desarrollo de *S. epidermidis*. Se cree que *Malassezia*, el hongo cutáneo más abundante, también desempeña un papel en el acné refractario al reclutar células inmunitarias, aunque es necesario seguir explorando su implicación⁶.

EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ : UNA IMPORTANTE FUENTE DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

A pesar de que se utilizan habitualmente para tratar el acné, **los antibióticos tópicos y orales han demostrado ser problemáticos de varias maneras.**

PROF. BRIGITTE DRÉNO, MD, PHD

Jefa del Departamento de Dermatooncología
Directora de la Unidad GMP de Tratamiento Celular y Génico del Hospital Universitario de Nantes (Francia)
Vicedecana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nantes



OPINIÓN DE LA ESPECIALISTA

Los antibióticos matan las bacterias de la piel sensible (*Cutibacterium acnes*), mientras que, al mismo tiempo, provocan “agujeros” en la microbiota, que las bacterias resistentes rellenan. Esto se traduce en una disbiosis cutánea y en la sobreexpresión de bacterias multirresistentes. El 60 % de los pacientes tratados por acné tienen cepas de *C. acnes* resistentes a los macrólidos, y el 90 % de las cepas de *Staphylococcus epidermidis* también son resistentes a los macrólidos.

El uso de antibióticos también puede tener consecuencias en la cirugía ortopédica, donde se observan de manera similar muchas cepas de *C. acnes* resistentes a los macrólidos. Durante una cirugía (una prótesis de cadera, por ejemplo), existe el riesgo de causar un absceso. Esto es aún más difícil de tratar, ya que esta bacteria segrega biopelículas que se adhieren a la prótesis. Por lo tanto, si se quiere evitar la selección de bacterias resistentes, es esencial que se limite en la medida de lo posible el uso de antibióticos tópicos (8 días de tratamiento como máximo).

LOS ANTIBIÓTICOS EN LA DERMATITIS ATÓPICA: ¿AMIGOS O ENEMIGOS?

En la dermatitis atópica (DA), los pacientes presentan una disbiosis de la microbiota de la piel caracterizada por una proliferación excesiva de *Staphylococcus aureus*, que se cree que desempeña un papel decisivo en la manifestación de la DA¹⁴. Los tratamientos con antibióticos no han demostrado ninguna eficacia en el manejo de la DA¹⁵ y es probable que produzcan resistencia bacteriana y tengan un efecto perjudicial en los comensales de la piel^{14,16}; no obstante, a pesar de ello, los antibióticos se utilizan con frecuencia.

1. Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):62-69. 2. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):190-200. 3. Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, et al. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol.* 2020;47(10):1110-1118. 4. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. 5. Walsh TR, Efstathiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e23-e33. 6. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, et al. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Sep 10. 7. Park SY, Kim HS, Lee SH, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9(1):168. 8. Karadag AS, Aslan Kayiran M, Wu CY, et al. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10.1111/jdv.16686. 9. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):335-344.

Una primera preocupación expresada por los expertos es la alteración de la microbiota de la piel, aunque los datos precisos sobre el tema siguen siendo escasos. En este sentido, un reciente estudio longitudinal comparó la microbiota de las mejillas de 20 pacientes con acné antes y después de seis semanas de tratamiento con doxiciclina oral. Curiosamente, la exposición a los antibióticos se asoció a un aumento de la diversidad bacteriana; según los autores, esto podría deberse a una disminución de la colonización por *C. acnes*, que liberaría espacio para permitir el crecimiento de otras bacterias⁷.

Los dermatólogos recetan más antibióticos que cualquier otro especialista. Dos tercios de estas recetas son para el acné⁸.

Sin embargo, la preocupación más importante sobre el uso de antibióticos para el tratamiento del acné se refiere a la resistencia bacteriana. Observada por primera vez en la década de 1970, ha sido una de las principales preocupaciones de la dermatología desde los años 80⁸. La resistencia de *C. acnes* es, con mucho, la más documentada: los últimos datos apuntan a que las tasas de resistencia alcanzan más del 50 % para la eritromicina en algunos países, el 82-100 % para la azitromicina y el 90 % para la clindamicina. En cuanto a las tetraciclinas, aunque siguen siendo muy eficaces contra la mayoría de las cepas de *C. acnes*, sus tasas de resistencia están aumentando y oscilan entre el 2 % y el 30 % en diferentes regiones geográficas⁹. Y la resistencia a los antibióticos no se limita a *C. acnes*: mientras que los antibióticos tópicos utilizados por los pacientes con acné (especialmente como monoterapia) han demostrado aumentar la aparición de bacterias cutáneas resistentes como *S. epidermidis*, los antibióticos orales se han asociado al aumento de la aparición de *S. pyogenes* orofaríngea resistente a los antibióticos^{10,8}. Además, se ha informado de que el aumento de las tasas de infección

Panel: Estrategias de la Alianza Mundial para Mejorar los Resultados del Acné para reducir la resistencia a los antibióticos en *Cutibacterium acnes* y otras bacterias⁵.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- Combinar un retinoide tópico con un antimicrobiano (oral o tópico)

Si se requiere antibiótico adicional :

- Limitarlo a periodos cortos; discontinuar solo cuando hay mejora nula o ligera.
- Los antibióticos orales deben ser usados idealmente por 3 meses
- Co-prescribir un producto que contenga peróxido de benzoilo o usarlo para limpieza facial.
- No se use como monoterapia.
- Evitar el uso concurrente de antibióticos orales y tópicos.
- No cambie de antibiótico sin una justificación adecuada

MANTENIMIENTO DE LA TERAPIA

- Usar retinoides tópicos, con peróxido de benzoilo adicionado si es necesario
- Evite los antibióticos

From Walsh et al., 2016⁵

de las vías respiratorias superiores y de faringitis está relacionado con el tratamiento antibiótico del acné^{11,12}.

UN LLAMADO A UN USO LIMITADO DE ANTIBIÓTICOS EN LOS CASOS DE ACNÉ

Las posibles consecuencias de la resistencia a los antibióticos desencadenada por el tratamiento del acné son numerosas: fracaso del propio tratamiento del acné (véase el caso clínico), infección por microbios patógenos oportunistas (a nivel local o sistémico) y propagación de la resistencia entre la población⁸.

A pesar de ello, las cantidades de recetas de antibióticos para el acné siguen siendo elevadas y de mayor duración que la recomendada en las directrices¹³. En este contexto de crecientes preocupaciones, los especialistas llaman a un uso más limitado de los antibióticos en el tratamiento del acné¹³. En particular, la Alianza Mundial para Mejorar los Resultados del Acné ha propuesto una estrategia al respecto (véase el recuadro a continuación).

CASO CLÍNICO del Prof. Brigitte Dréno, MD, PhD

- Un adolescente consultó a su dermatólogo por acné facial (frente, mentón y mejillas). Recibió un tratamiento tópico a base de eritromicina.
- Entre 4 y 5 semanas después del inicio del tratamiento, le vuelven a aparecer pápulas y pústulas en la cara. Volvió a ver a su médico, quien le recetó eritromicina oral.
- Un mes más tarde, el paciente volvió a ver a su médico porque el acné se le había extendido al cuello (impétigo abundante). El médico le tomó una muestra de una pústula para hacer una prueba de cultivo.
- La prueba de cultivo reveló la presencia de *Staphylococcus*, y el antibiograma indicó una resistencia a los macrólidos. El médico le recetó peróxido de benzoilo, con lo que remitió dentro de los 10 días.

10. Del Rosso JQ, Gallo RL, Thiboutot D, et al. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 2: Perspectives on Antibiotic Use and the Microbiome and Review of Microbiologic Effects of Selected Specific Therapeutic Agents Commonly Used by Dermatologists. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(5):11-17. 11. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol*. 2012;148(3):326-332. 12. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1132-1136. 13. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, et al. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):538-549. 14. Wan P, Chen J. A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(1):53-61. 15. George SM, Karanovic S, Harrison DA et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 29;2019(10):CD003871. 16. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:479-483.

MICROBIOTA ORL : CUANDO LOS ANTIBIÓTICOS DESAFÍAN NUESTRA PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA

Al alterar la microbiota en los oídos, la nariz y la garganta (ORL), los antibióticos pueden dejar la puerta abierta a los microbios patógenos oportunistas implicados en las infecciones respiratorias y del oído. Sus efectos pueden ser especialmente contraproducentes en casos de otitis media aguda.

Lo que comúnmente se denomina “microbiota de oídos, nariz y garganta (ORL)” está compuesta no por una sino por varias microbiotas. Es probable que los antibióticos afecten a cada una de estas microbiotas, que van desde la cavidad oral hasta la faringe, pasando por el interior de los senos paranasales e incluso el oído medio. Este capítulo está dedicado principalmente a los efectos de los antibióticos en la microbiota de la vía aérea superior (VAS), que es un excelente caso ilustrativo: **la microbiota de la VAS es una protección de la salud auricular, pero se ve amenazada por los antibióticos prescritos con este fin, en particular en los casos de otitis media aguda.**

“Se ha demostrado que, dentro de los 7 días posteriores a la administración de los antibióticos contra las infecciones de la VAS, la incidencia de la otitis media aguda aumenta en un factor de 2.6.” Pr. Teissier, MD, PhD

LA MICROBIOTA DE LA VAS: ¿UNA ALIADA DE LA SALUD AURICULAR?

La microbiota de la VAS es colonizada directamente después del nacimiento por una variedad de comensales (*Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*,

Moraxella, *Streptococcus*). Cada vez hay más pruebas que indican que una mayor abundancia relativa de especies comensales (*Dolosigranulum* spp. y *Corynebacterium* spp.) y una mayor diversidad en la microbiota nasofaríngea¹ están asociadas a una menor incidencia de la colonización de la VAS por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*^{2,3}, tres microorganismos otopatógenos implicados en la otitis media aguda (OMA).

TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS: MUCHO RIESGO Y POCO BENEFICIO

La exposición a los antibióticos repercute en la microbiota de la VAS al disminuir la abundancia de especies protectoras y aumentar la abundancia de bacterias gram-negativas (*Burkholderia* spp., *Enterobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Bradyrhizobiaceae*)^{4,5}, así como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*⁵. Como resultado de la adquisición de resistencia a los antimicrobianos, estas bacterias, que de otro modo no podrían competir con éxito en este nicho, tienen la oportunidad de multiplicarse durante el tratamiento hasta el punto de volverse patógenas⁶.

Además, se considera poco probable que los antibióticos confieran algún beneficio en la mayoría de los casos de OMA pediátrica (la razón principal para recetar antibióticos a los niños⁷) y otras infecciones de la VAS (dolores de garganta o resfriados comunes)^{7,8}, debido a la naturaleza a menudo no bacteriana de estas afecciones: del 60 % al 90 % de los niños con OMA se recuperan sin antibióticos^{9,10}. Por último, los antibióticos provocan una disbiosis de la microbiota intestinal que puede traducirse en efectos secundarios como la diarrea asociada a los antibióticos^{3,11} (véase el apartado PPXX sobre la microbiota intestinal).



OPINIÓN DEL ESPECIALISTA

En la flora que hasta el momento no se ha expuesto al tratamiento con antibióticos, existe un equilibrio armonioso entre las diversas bacterias comensales. La alteración de este equilibrio a causa de los antibióticos puede favorecer la proliferación de ciertas bacterias, que probablemente se vuelvan patógenas. En particular, la toma repetida de antibióticos promueve la selección de bacterias multirresistentes que la flora comensal ya no puede controlar, lo que conduce a la aparición más frecuente de complicaciones infecciosas. Por lo tanto, es esencial preservar la flora nativa y su equilibrio natural limitando el uso de antibióticos a las situaciones en que sean estrictamente necesarios.

PROF. NATACHA TEISSIER, MD, PHD

Departamento
pediátrico de ORL,
Robert Debre
Hospital, París,
Francia)



1. Xu Q, Gill S, Xu L, et al. Comparative Analysis of Microbiome in Nasopharynx and Middle Ear in Young Children With Acute Otitis Media. *Front Genet.* 2019;10:1176. 2. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, et al. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *mBio.* 2011;2(1):e00245-10. 3. Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, et al. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262-6270. 4. Prevaes SM, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, et al. Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):504-15. 5. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax.* 2015;70(1):74-81. 7. Mather MW, Drinnan M, Perry JD et al. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;123:102-109. 8. Easton G, Saxena S. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children: how can we improve? *London J Prim Care (Abingdon).* 2010;3(1):37-41. 9. Massa HM, Cripps AW, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust.* 2009;191(S9):S44-9. 10. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD000219. 11. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104.

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS : LA MICROBIOTA PULMONAR PAGA UN ALTO PRECIO

Los antibióticos de amplio espectro utilizados para tratar las infecciones pulmonares se consideran uno de los principales contribuyentes a la carga general de la resistencia a los antibióticos.

Históricamente, los pulmones de las personas sanas se **consideraban estériles**; la descripción de la microbiota del tracto respiratorio inferior (TRI, desde la laringe hasta los alvéolos pulmonares¹) es un logro reciente^{2,3}. Junto con las comunidades de virus y de hongos, **seis filos bacterianos** prevalecen en una microbiota pulmonar sana: Firmicutes, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Acidobacteria* y *Actinobacteria*^{1,2,4}.

“En las poblaciones occidentales, el tratamiento de las infecciones pulmonares es el principal impulsor de la resistencia a los antibióticos⁴.”

UNA PÉRDIDA DE DIVERSIDAD EN LA MICROBIOTA PULMONAR

La disbiosis microbiana se observa en una serie de trastornos respiratorios, como la infección pulmonar, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fibrosis quística (FQ)^{5,6}. Pero **solo unos pocos estudios han explorado los efectos directos de los antibióticos en la microbiota pulmonar**. Se ha demostrado en investigaciones recientes que el tratamiento con azitromicina disminuyó la diversidad bacteriana en pacientes con asma crónica e incontrolada¹; sin embargo, los ventajas clínicas siguen siendo controvertidas^{7,8}. En los pacientes con EPOC, el tratamiento con azitromicina redujo la diversidad de los alfa¹;

EL EJE INTESTINO-PULMONES

Las enfermedades respiratorias, los trastornos pulmonares crónicos y las infecciones microbianas suelen ir acompañadas de síntomas intestinales¹². De hecho, se ha demostrado que el ecosistema intestinal sufre cambios en la evolución de varias enfermedades respiratorias¹². Si bien el mecanismo subyacente sigue sin estar claro, la influencia recíproca entre el intestino y los pulmones podría explicar, en parte, por qué la disbiosis de la microbiota intestinal producida por antibióticos en los primeros años de vida puede ser un factor de riesgo para la posterior rinitis alérgica y el asma¹².

en los que sufren de FQ, los antibióticos parecen ser los principales impulsores de la disminución de la diversidad de la microbiota en las vías respiratorias⁵.

LA PLAGA DE LOS ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

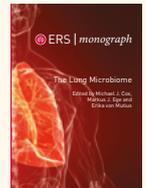
Si bien se sabe que el uso indebido de los antibióticos conduce a la aparición y selección de bacterias resistentes, la profilaxis con antibióticos, **sin un diagnóstico microbiano, sigue siendo muy utilizada para tratar las infecciones pulmonares⁴**. De los 12 “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos listados por la OMS, 4 afectan a los pulmones: *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*^{4,9}. Existe un acuerdo entre la comunidad científica, como vía clave para reducir al mínimo la resistencia a los antimicrobianos (RAM), en el sentido de que es necesario mejorar el tratamiento de las infecciones pulmonares^{4,10,11}.

Promoción de la investigación y sensibilización



La Alianza Mundial contra las Enfermedades Respiratorias (GARD, por su sigla en inglés), lanzada por la OMS el 2006 para ayudar a combatir las enfermedades respiratorias crónicas, afirma: **“Un uso más inteligente de los antibióticos puede disminuir el enorme problema de la resistencia a los medicamentos antimicrobianos. Los médicos de todo el mundo se enfrentan ahora a situaciones en las que no pueden tratar adecuadamente a los pacientes infectados, ya que la bacteria responsable es totalmente resistente a los antibióticos disponibles”¹¹.**

En el plano europeo, la Sociedad Respiratoria Europea (ERS, por sus siglas en inglés) participa en la promoción de la investigación científica, facilitando el acceso a los recursos y sensibilizando al público y a los responsables políticos. **“Nuestra misión es promover la salud pulmonar con el fin de aliviar el sufrimiento causado por las enfermedades e impulsar las normas de la medicina respiratoria en el mundo. La ciencia, la educación y la promoción están en el centro de todo lo que hacemos”**. En su última monografía, El microbioma pulmonar¹³, se revisan los diferentes componentes del microbioma respiratorio (virus, hongos y bacterias), se considera su desarrollo desde los primeros años, se examina cómo surgen las enfermedades (asma, EPOC, cáncer...) y se analizan los nuevos desarrollos y terapias.



1. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93. 2. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity.* 2020;52(2):241-255. 3. Mathieu E, Escobedo-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168. Published 2018 Aug 21. 4. Cookson WOCM, Cox MJ, Moffatt MF. New opportunities for managing acute and chronic lung infections. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):111-120. 5. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(15):5809-5814. 6. Chung KF, Huffnagle GB, Huang YJ. The lung microbiome in obstructive airways disease: potential pathogenetic roles. In: Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E, eds. *The Lung Microbiome 2019* (ERS Monograph). Sheffield, European. 7. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056-2019. Published 2019 Dec 23. 8. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment?. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1071-1081. 9. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 25 February 2017. 10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 *Thorax* 2009;64:iii1-iii55. 11. Forum of International Respiratory Societies. *The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. 12. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150-S156. 13. *The Lung Microbiome*. Edited by Cox MJ, Ege MJ, and von Mutius E. 2019. Monograph of European Respiratory Society.

PUNTOS CLAVE

¿QUÉ HAY QUE RECORDAR?

Los antibióticos, comúnmente aclamados como uno de los avances más importantes del siglo XX, han salvado millones de vidas. Sin embargo, también tuvieron un efecto perjudicial en la microbiota :

- **la disbiosis producida por antibióticos**, que se asocia con consecuencias para la salud tanto a corto como a largo plazo ;
- **un conjunto de genes y organismos de resistencia antimicrobiana específicos del huésped** que se desarrollan como resultado del uso inadecuado o excesivo de los antibióticos.

Esto apunta a la necesidad de que los antibióticos se manejen con cuidado y que se adopte un uso más racional de estos.

La disbiosis producida por antibióticos puede afectar a cualquier microbiota humana:

microbiota intestinal : la diarrea, su principal efecto secundario a corto plazo, afecta hasta al 35 % de los pacientes a quienes se les administran antibióticos^{1,2,3} ;

microbiota urogenital : tras el tratamiento con antibióticos, entre el 10 % y el 30 % de las mujeres presentan una candidiasis vulvovaginal⁴ ;

microbiota cutánea : el 60% de los pacientes tratados por acné tienen cepas de *Cutibacterium acnes* resistentes a los macrólidos ;

microbiota de oído-nariz-garganta : los antibióticos administrados para las infecciones de las vías respiratorias superiores multiplican por 2.6 la incidencia de la otitis media aguda ;

microbiota pulmonar : los antibióticos de amplio espectro utilizados para tratar las infecciones pulmonares se consideran uno de los principales contribuyentes a la carga general de la resistencia a los antibióticos.

¿QUÉ HACER?

Para prevenir la disbiosis :

- adoptar **una dieta más diversa, rica en fibra** : la dieta tiene una influencia considerable en la composición de la microbiota intestinal⁵ ;
- utilizar **probióticos**⁶: cuando se administran en cantidades adecuadas, estos microorganismos vivos (hongos o bacterias) otorgan una ventaja definitiva a la salud del huésped⁷ ;
- utilizar **prebióticos** : sustrato que es utilizado selectivamente por microorganismos huéspedes que otorgan una ventaja a la salud⁸.

Para promover la reconstrucción y la funcionalidad de una microbiota en disbiosis :

- **utilizar probióticos**⁶ (hongos o bacterias) pueden ser de ayuda ;
- **considerar el trasplante de microbiota fecal** únicamente para tratar la infección recurrente por *Clostridioides difficile*⁹.

Para combatir la resistencia antimicrobiana :

- **explorar la fagoterapia**¹⁰ : los fagos, los depredadores naturales de las bacterias, se utilizaban para tratar las infecciones bacterianas antes de la llegada de los antibióticos ;
- **investigar la técnica CRISPR-Cas9**¹¹: estas “tijeras moleculares” podrían utilizarse para introducir correcciones en los genes ;
- **considerar las terapias basadas en nanomateriales**¹² : las propiedades físicas de ciertos nanomateriales los dotan de la capacidad de apuntar a biopelículas.

1. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. 2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 3. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. 4. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44. 5. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 6. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. 2017 7. FAO. *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation* (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2006) 8. <https://isapscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/> 9. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017 ; 66 : 569-80. 10. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016;8(1):39. 11. Gholizadeh P, Köse Ş, Dao S, et al., How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. *Infect Drug Resist.* 2020 Apr 20;13:1111-1121. 12. Makabenta JMV, Nabawy A, Li CH et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug 19.

