

INDICACIONES DE LA ANTIBIOTERAPIA COMBINADA EN LA NEUMONIA COMUNITARIA QUE PRECISA INGRESO

Virginia Leiro Fernández, Alberto Fernández - Villar, Cristina Represas Represas, Maribel Botana Rial y Luis Piñeiro Amigo
Servicio de Neumología. Hospital Xeral-Cies CHUVI Vigo

Introducción

El tratamiento antibiótico óptimo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es uno de los aspectos más debatidos en medicina. Las normativas y guías clínicas constituyen una herramienta útil a la hora de valorar la gravedad del episodio y decidir el tratamiento más adecuado. La indicación de tratamiento antibiótico combinado con un β -lactámico más un macrólido o una fluoroquinolona en la NAC grave que precisa ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) (NACG) es un hecho consistente recomendado en la mayoría de las guías¹. Sin embargo, en la NAC que precisa ingreso y no cumple criterios de NACG tanto la antibioterapia combinada como la monoterapia antibiótica con una fluoroquinolona son opciones igualmente recomendadas siendo pocas las normativas que definen criterios específicos para la utilización de uno u otro régimen¹. La antibioterapia combinada se refiere a regímenes que incluyan en combinación un β -lactámico, un macrólido o una fluoroquinolona. Los regímenes en monoterapia se refieren habitualmente al uso de cualquiera de los anteriores como agente único.

La valoración inicial de la gravedad de la NAC es fundamental para decidir el ámbito de tratamiento y el régimen antibiótico más adecuado. Se realiza mediante la aplicación de escalas pronósticas² que estratifican el riesgo de muerte del paciente según la edad, comorbilidad y gravedad clínica. Sin embargo, los valores predictivos para definir el riesgo de muerte de todas las escalas no son incuestionables, por lo que en la decisión de ingreso hospitalario y régimen antibiótico, debe prevalecer el juicio clínico y la individualización de cada paciente.

En la NAC que precisa ingreso el tratamiento antibiótico recomendado es la combinación de un β -lactámico con un macrólido o monoterapia con una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino y moxifloxacino)². Las ventajas de utilizar uno u otro régimen es un aspecto debatido actualmente.

La definición de NACG constituye un problema debido a la heterogeneidad de los criterios de admisión en UCI de los diferentes hospitales. Probablemente los más precisos son los establecidos por Ewing y col³: la presencia de uno de 2 criterios mayores (necesidad de ventilación mecánica invasiva o *shock séptico*) o 2 de 3 criterios menores (presión sistólica menor de 90 mmHg, afectación multilobar y cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$). El tratamiento antibiótico recomendado en la NACG se basa en la combinación de una cefalosporina de 3ª generación más un macrólido o una fluoroquinolona respiratoria².

Potenciales beneficios de la terapia antibiótica combinada

El beneficio fundamental de la terapia combinada frente a la monoterapia es la ampliación de su espectro de acción frente bacterias resistentes, impidiendo además la selección de colonias con resistencia adquirida⁴. Según los datos publicados en nuestro país la frecuencia de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina se encuentra entre 35-50%, y a los macrólidos en torno al 25-40%⁵. En relación a las fluorquinolonas, el nivel de resistencia del *S. pneumoniae* es bajo (frecuencia menor de un 0,5%) a pesar de haber aumentado en los últimos años, aunque es preciso tener en cuenta que su uso masivo en monoterapia puede acompañarse del desarrollo de resistencias⁶. Otro aspecto importante es que se calcula que la tercera parte de las neumonías con etiología definida son causadas por bacterias atípicas o, al menos, son agentes co-infectores⁷. Por ese motivo el tratamiento empírico inicial de la NAC con datos de cier-

Correspondencia:

Virginia Leiro Fernández
S. de Neumología. Hospital Xeral-Cies CHUVI Vigo
Tel.: 986 816069
E-mail: virginialeiro@terra.es
virginia.leiro.fernandez@sergas.es

Pneuma 2007; 9: 29 - 33

ta gravedad debe incluir antibióticos activos frente a bacterias atípicas². También hemos de considerar los potenciales beneficios de las propiedades inmunomoduladoras de los macrólidos que han sido demostrados en la pan-bronquiolitis difusa⁸, fibrosis quística⁹, EPOC¹⁰ y las bronquiectasias¹¹. Es posible que el efecto inmunomodulador de los macrólidos sea un factor de buen pronóstico en la NAC grave. Sin embargo sus posibles efectos clínicos todavía no han sido demostrados en esta entidad.

Implicaciones de la antibioterapia combinada en la NAC no bacteriémica

Existen numerosos investigadores que han examinado el impacto del tratamiento antibiótico inicial de la NAC, sobre su evolución clínica. El análisis retrospectivo más extenso fue el realizado por Brown y col¹² quienes estudiaron retrospectivamente la relación entre la terapia antibiótica combinada y la evolución de la NAC en 44.814 pacientes (HBSI EXPLORE database). Las cohortes de monoterapia fueron ceftriaxona, macrólidos, "otras cefalosporinas", fluorquinolonas (ciprofloxacino u ofloxacino) o penicilinas, y las de la terapia combinada, las anteriormente citadas (excepto macrólidos) más un macrólido. Observaron que la mortalidad fue globalmente menor en la cohorte de terapia antibiótica combinada y que la combinación de ceftriaxona más un macrólido fue la más favorable en términos de supervivencia y estancia hospitalaria. Las limitaciones de este estudio son por una parte que la clasificación de los antibióticos utilizados en grupos de forma que no se tiene en cuenta que distintos antibióticos de un mismo grupo puedan tener diferente espectro y por otra que el grupo de pacientes tratados en monoterapia con macrólidos eran más jóvenes y presentaron una NAC de menor gravedad. En otro estudio similar realizado por Gleason y col¹³ en el que se realizó un análisis retrospectivo de 12.945 NAC (US Medicare database) se observó menor mortalidad cuando el régimen antibiótico inicial se basaba en la combinación de una cefalosporina de 2ª o de 3ª generación más un macrólido o una fluorquinolona en monoterapia (ciprofloxacino u ofloxacino). Sin embargo, el análisis revela que los pacientes clasificados en los estratos de riesgo de mayor gravedad fueron tratados menos frecuentemente con regímenes que incluían un macrólido y más frecuentemente con regímenes que incluían un aminoglucósido, subgrupo en el que la mortalidad fue mayor. Houck y col¹⁴ en otro estudio retrospectivo de 10.069 NAC (US Medicare database) analizadas en tres periodos de tiempo puso de manifiesto una mejoría de la supervivencia en los pacientes tratados con la combinación de un β -lactámico con un macrólido frente al resto de los regímenes. Sin embargo, esta diferencia sólo se observó en uno de los tres periodos de tiempo analizados. Los autores creen que esta diferencia podría ser secundaria a una mayor incidencia de NAC

por bacterias atípicas en ese periodo de tiempo. Los resultados obtenidos de estudios retrospectivos tienen importantes limitaciones como la dificultad de ser ajustados según posibles factores confusores como la valoración de la gravedad y cambios antibióticos secundarios a resultados microbiológicos y/o falta de respuesta clínica. Además los subgrupos de pacientes que son tratados con fluorquinolonas constituyen una muestra demasiado pequeña para poder establecer resultados comparativos fiables entre esta terapia y el tratamiento combinado con β -lactámico y macrólido.

En cuanto a la comparación entre monoterapia con macrólido y terapia combinada con β -lactámico y macrólido Plouffe y col¹⁵ randomizan 615 pacientes hospitalizados por NAC en dos grupos, uno de monoterapia con azitromicina y otro con cefuroxima más/menos eritromicina a elección por el clínico según la sospecha de etiología atípica. En este estudio se observó que el régimen en monoterapia con azitromicina fue igual de eficaz que el combinado con cefuroxima más eritromicina. Similares resultados obtuvieron Vergies y col¹⁶. Las limitaciones más importantes de estos estudios son que la combinación de cefuroxima más eritromicina reduce la actividad de la cefuroxima contra *S. pneumoniae* comparado con otras cefalosporinas y que la eritromicina es mucho menos eficaz que la azitromicina contra el *H. Influenzae*.

En cuanto a la comparación entre terapia combinada con β -lactámico más macrólido *versus* fluoroquinolona, recientemente Queroll-Ribelles y col¹⁷ evalúan y comparan prospectivamente dos cohortes formadas por pacientes con NAC tratados con combinación de ceftriaxona más claritromicina y pacientes tratados con levofloxacino en monoterapia. Observaron mayor mortalidad, mayor frecuencia de extensión de la neumonía y de descompensación de la patología de base en pacientes del grupo de antibioterapia combinada. Sin embargo, dado que no es un estudio randomizado, pueden existir diferencias entre las condiciones basales de ambos grupos; de hecho las clases de mayor gravedad según la escala de Fine¹⁸ (IV y V) fueron más frecuentes en el grupo de ceftriaxona más claritromicina. Por otra parte, la no existencia de diferencias en la duración total de la terapia y la estancia hospitalaria sugiere que estos hallazgos podrían ser un artefacto. Un estudio multicéntrico aleatorizado abierto llevado a cabo por Frank y col¹⁹ comparó la monoterapia con levofloxacino *versus* terapia combinada con ceftriaxona más azitromicina no encontrando diferencias entre ambos grupos. Aunque la población a estudio se refiere a NAC moderada-grave, la baja incidencia de bacteriemia y la mortalidad sugieren que los pacientes presentaban predominantemente una NAC leve-moderada. Otros estudios que comparan monoterapia con fluorquinolonas y terapia combinada con β -lactámico y macrólido son los realizados por Finch y col²⁰ quienes compararon moxifloxacino *versus* amoxicilina-

clavulámico más/menos claritromicina, Fogarty y col²¹ quienes compararon gatifloxacino *versus* ceftriaxona más/menos claritromicina, Dresser y col²² quienes compararon gatifloxacino *versus* ceftriaxona más eritromicina y Lode y col²³ quienes compararon gemifloxacino *versus* ceftriaxona más/menos un macrólido. La respuesta clínica fue similar en todos los regímenes excepto en el estudio realizados por Finch²⁰ en el que la respuesta clínica fue más favorable en el grupo del moxifloxacino. En el análisis de Dresser²² se observó menor coste en el grupo del gatifloxacino. El hecho de que el tratamiento con macrólido sea opcional y la baja frecuencia de mortalidad y bacteriemia limitan el valor de los resultados. A pesar de ello, podemos decir que el tratamiento en monoterapia con una fluoroquinolona es, al menos, igual de eficaz que la antibioterapia combinada en pacientes con NAC leve-moderada.

Implicaciones de la antibioterapia combinada en la NAC bacteriémica

Un 10% de las NAC que ingresan presentan hemocultivos positivos, de los cuales en el 60% el agente etiológico es el *S. pneumoniae*²⁴. La neumonía neumocócica es la que más mortalidad produce y su pronóstico empeora ante la presencia de bacteriemia²⁵. Varios estudios han examinado la eficacia de la monoterapia antibiótica frente a la antibioterapia combinada en esta entidad. En el estudio retrospectivo realizado por Mufson y col²⁶ en pacientes con NAC bacteriémica se observó una mortalidad menor en los pacientes tratados con la combinación de macrólido y β -lactámico frente a los tratados con un β -lactámico en monoterapia. Waterer y col²⁷ analizaron retrospectivamente 225 pacientes con NAC neumocócica bacteriémica observando que los pacientes que fueron tratados con un solo agente, fluoroquinolona (levofloxacino y ciprofloxacino) o β -lactámico, presentaron una mayor mortalidad frente a los tratados en régimen combinado. En el análisis univariante se observó que los pacientes que recibieron terapia antibiótica combinada presentaban una NAC de mayor gravedad. Similares resultados obtuvieron Martínez y col²⁸ en su análisis descriptivo de 409 pacientes con NAC bacteriémica quienes observaron que el régimen de macrólido más β -lactámico se relacionaba con una menor mortalidad. En el análisis se observó que los pacientes del grupo de tratamiento combinado con un macrólido presentaron más *shock* séptico y necesidad de ingreso en UCI. Aunque estos estudios son retrospectivos y no randomizados parece que existe un beneficio de la terapia combinada frente a la monoterapia sobre todo en aquellos casos de NACG. En el estudio prospectivo realizado por Baddour y col²⁹ no se encuentran diferencias en la evolución de 844 pacientes con NAC neumocócicas bacteriémicas entre los pacientes que reciben monoterapia y terapia combinada. Sin embargo, cuando el análisis se

limitó al grupo de pacientes de mayor gravedad se observó una mayor supervivencia a los 14 días a favor de la terapia antibiótica combinada. A pesar de las limitaciones de estos estudios debidas a su diseño, falta de randomización y ausencia de grupo control, parece que los potenciales beneficios de la antibioterapia combinada están limitados a los pacientes con NACG.

Implicaciones de la antibioterapia combinada en la NACG

Todas las guías recomiendan la terapia combinada en la NACG bien un β -lactámico más un macrólido o más una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino)¹. Dichas recomendaciones se establecen en base a estudios en los que se observó que la antibioterapia combinada podía disminuir la mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica y, en base a la falta de estudios que comparen la monoterapia frente a la terapia combinada. Rello y col³⁰ analizaron retrospectivamente 449 pacientes con NACG y observaron una menor mortalidad en los que recibieron terapia combinada con un macrólido más un β -lactámico.

Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio prospectivo randomizado multicéntrico que compara el uso de levofloxacino en monoterapia con cefotaxima más ofloxacino en pacientes con NACG sin datos de sepsis³¹. El análisis concluyó que ambos regímenes eran igual de eficaces. A la hora de extraer conclusiones es necesario tener en cuenta que el régimen de cefotaxima más ofloxacino no es el recomendado en las guías, que los pacientes en situación de *shock* séptico fueron excluidos y que los criterios de admisión en UCI fueron subjetivos³². En cuanto al régimen antibiótico dual más adecuado en NACG sin sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*, algunas investigaciones sugieren que las fluorquinolonas respiratorias pueden ser superiores a los macrólidos. En el estudio realizado por Finch y col²⁰ se evidenció una mejor respuesta clínica en el grupo de los pacientes tratados con moxifloxacino frente a amoxicilina-clavulámico más claritromicina. Además Menéndez y col³³ en un estudio prospectivo multicéntrico observaron que el tratamiento precoz con fluorquinolonas era un factor independiente asociado con menor riesgo de fracaso terapéutico. Con los datos actuales presentes en la literatura es necesario seguir recomendando la asociación de una cefalosporina de 3ª generación más un macrólido o una fluoroquinolona respiratoria en la NACG como terapia inicial.

Conclusión

Hemos de considerar que el tratamiento empírico debe ser lo más selectivo posible con el fin de evitar la selec-

ción de bacterias resistentes y subsiguiente colonización por bacterias multiresistentes a la vez que adecuado en cuanto espectro de antibacteriano.

La terapia antibiótica combinada está indicada en la NACG. Se precisan estudios que determinen cual es la mejor combinación de antibióticos. En cuanto a la NAC que precisa ingreso hospitalario sin criterios de UCI ambos regimenes han demostrado similar eficacia aunque serían necesarios estudios bien diseñados, randomizados y controlados para disponer de una mayor evidencia.

Bibliografía

1. File TM, Garau J, Blasi F, Chidiac C, Klugman K, Lode H, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;1888-901.
2. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-89.
3. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1102-8.
4. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain J, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:787-98.
5. Baquero F, García-Rodríguez J, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1113 *S. pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemoter* 1999;43:357-9.
6. Williams JH. Fluorquinolones for respiratory infections: too valuable to overuse. *Chest* 2001;120:1171-75.
7. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 36:20-7
8. Sakito O, Kadota J, Kohno S, Abe K, Shirai R, Hara K. Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis: a potential mechanism of macrolide therapy. *Respiration* 1996;63:42-8.
9. Jafe A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. A long term azithromycin in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998;351-420.
10. Suzuki T, Yanai M, Yamaha M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;120:730-3.
11. Tsang KWT, Ho PI, Chan KN. A pilot study of low-dose Erythromycin in bronchiectasias. *Eur Respir J* 1999;13:361-4
12. Brown BR, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial choice on clinical outcomes in community acquired pneumonia. *Chest* 2003;123:1503-11.
13. Gleason PP, Meechan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;259:2562-72.
14. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among Medicare pneumonia inpatients in 10 Western states-1993, 1995 and 1997. *Chest* 2001;119:1420-6.
15. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA, et al. Clinical efficacy of intravenous followed oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemoter* 2000;44:1796-802.
16. Vergies EN, Inforf A, File TM, Phillips J, Bates J, Tan J, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-300.
17. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Querol-Borrás JM, Labrador T, Nieto A, Gonzalez-Granda D, et al. Levofloxacin vs ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:75-83.
18. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
19. Frank E, Liu J, Kinasewitz G, Moran GJ, Oross MP, Olson WH, et al. A multicenter open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002;24:1292-308.
20. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemoter* 2002;46:1746-54.

21. Fogarty C, Dowell ME, Ellison WT. Treating community-acquired pneumonia in hospitalized patients: gatifloxacin vs ceftriaxone/clarithromycin. *J Respir Dis* 1999; 20 Suppl A:60-9.
22. Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA. Cost-effectiveness of gatifloxacin vs ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2001;119:1439-48.
23. Lode H, File TM, Mandell LA, Ball P, Pypstra R, Thomas Ml. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 2002;24:1915-36.
24. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-13.
25. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996;275:134-41.
26. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American city: a 20-year longitudinal study. 1978-1997. *Am J Med* 1999;107 Suppl:34-43.
27. Waterer GW, Somes GW, Wuderink RG. Monotherapy may be sub-optimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1837-42.
28. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
29. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-4.
30. Rello J, Catalan M, Diaz E, Bodí M, Alvarez B. Association between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28:1030-5.
31. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005;128:172-83.
32. Torres A. Monotherapy in severe community-acquired pneumonia: is it worthy? *Chest* 2005;128:10-3.
33. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960-965.