

Antibioterapia empírica en la neumonía adquirida en la comunidad: ¿es hora de prescindir de los macrólidos?

L. González-Martín¹, A. Librán Peña², M. Andrés de Álvaro²

¹Facultativo especialista en Pediatría. Unidad de Urgencias de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

²Médico Interno Residente. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Resumen

Introducción: El tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con betalactámicos asociado a macrólidos es una práctica habitual. Existen algunos estudios que cuestionan esta asociación. El objetivo de este estudio es comparar la efectividad de la monoterapia con betalactámico frente a la biterapia con macrólidos en una cohorte de niños ingresados por NAC.

Material y método: Estudio retrospectivo observacional de doble cohorte, de pacientes ingresados entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017 en un hospital terciario con diagnóstico al alta de neumonía (CIE-9 486). Se recuperaron los datos de la historia clínica electrónica. Se dividió la muestra en 2 cohortes: cohorte de monoterapia, que incluyó a los niños tratados con betalactámicos (ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas), y cohorte de biterapia, que incluyó a los niños tratados con betalactámico y macrólido (azitromicina, claritromicina o eritromicina). La variable resultado fue la estancia hospitalaria.

Resultados: Se analizaron 156 pacientes ingresados por NAC, de los cuales 11 no recibieron tratamiento antibiótico por sospecha de etiología vírica y 12 recibieron 3 o más antibióticos, por lo que se excluyeron del análisis. Finalmente, la cohorte de monoterapia se compuso de 56 pacientes, y la de biterapia de 43. Las cohortes eran similares en cuanto a edad, sexo y tasa de vacunación antineumocócica. La estancia media y el uso de ventilación no invasiva fue menor en la cohorte de monoterapia frente a la de biterapia, pero no significativa. Se observaron más derrames en la cohorte de biterapia (el 21 frente al 5%) ($p=0,016$).

Conclusión: El uso de biterapia empírica con macrólidos no parece reducir la estancia hospitalaria.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Neumonía, antibioterapia empírica, macrólidos, *Mycoplasma pneumoniae*.

Abstract

Title: Antibiotic empiric treatment in community acquired pneumonia: is it time to do without the macrolides?

Introduction: The use of betalactamics plus macrolides as the empiric treatment in community acquired pneumonia (CAN) is very common. However, several studies advise against this practice. The objective of this study is to compare the effectiveness of betalactamic monotherapy against a macrolide combination therapy for children hospitalized with pneumoniae.

Material and Method: A unicentre retrospective population-based study of CAN hospitalizations (CIE-9 486) conducted from January 1st 2013 to December 31st 2017. The sample was divided in two cohorts. One who received betalactam monotherapy (ampiciline, amoxicilline, clavulanate- amoxicilline or cephalosporines), and the other who received β -lactam plus macrolide (erithromicine, clarythromicine or azythromicine) combination therapy. The main outcome was the length of stay.

Results: Our study included 156 children hospitalized with pneumoniae. 11 did not received antibiotics because of viral etiology, 12 received 3 or more antibiotics, thus the final sample was of 56 patients with monotherapy and 43 with macrolide combined therapy. The characteristics in terms of age, gender, and antipneumococcal vaccination were similar with-in them. The length of stay and the use of non invasive ventilation in the monotherapy cohort were lower than in the macrolide combined therapy cohort but this difference was not significant. More pleural effusions were observed in the macrolide combined therapy group (21 vs 5%) ($p=0.016$).

Conclusions: Empirical macrolide combination therapy conferred no benefit in the length of stay over β -lactam monotherapy for children hospitalized with community-acquired pneumonia.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Pneumonia, empiric antimicrobial therapy, macrolides, *Mycoplasma pneumoniae*.

Introducción

La neumonía es una de las infecciones más graves en pediatría. Es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo¹ y supone la tercera causa de ingreso en pediatría en Estados Unidos². La prevalencia y la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) son distintas según la edad del paciente y, por consiguiente, el tratamiento también varía.

En 2014 se publicó el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, la Sociedad Española de Neumología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas sobre el diagnóstico y tratamiento de la NAC^{3,4}. En este documento se recomienda el uso de betalactámicos de espectro reducido (ampicilina, amoxicilina) para la mayoría de los casos no complicados, tanto en pacientes ambulatorios como ingresados, dirigido contra *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, esta familia de antibióticos no es activa frente a bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia*, microorganismos que pueden causar neumonía con frecuencia en los niños en edad escolar. El Documento de Consenso indica como tratamiento de elección los macrólidos cuando se sospecha que sea una bacteria atípica. En el ámbito internacional, las guías británicas aconsejan añadir un macrólido a un betalactámico si no existe respuesta al tratamiento inicial, si la enfermedad es grave o si la sospecha de bacterias atípicas es importante⁵. Por tanto, en la práctica diaria, en ocasiones en que la sospecha etiológica no es clara, es frecuente administrar una biterapia consistente en un betalactámico y un macrólido^{6,7}.

El papel de los macrólidos en el tratamiento de la NAC es controvertido. Algunos autores atribuyen una mejor respuesta de los pacientes ingresados con estos antibióticos, debido a su efecto inmunomodulador^{7,8}.

Sin embargo, en 2010, se publicó una revisión Cochrane sobre el uso de macrólidos en pacientes pediátricos con una infección aguda de las vías respiratorias inferiores por *M. pneumoniae* sin poder encontrar evidencia ni a favor ni en contra de su uso⁹. Spuesens et al.¹⁰ incluso se cuestionan el papel patógeno de *M. pneumoniae*, ya que la tasa de detección de este agente en pacientes asintomáticos y con neumonía es muy similar. En los últimos años varios autores han cuestionado la idoneidad de la biterapia empírica para el tratamiento de la NAC^{11,12}. En 2017, Williams et al.² publicaron un estudio prospectivo con más de 1.400 niños ingresados por neumonía y no encontraron beneficio del uso de biterapia sobre la tasa de ingreso en unidades de cuidados intensivos ni sobre el tiempo de resolución de los síntomas, incluso en los pacientes con confirmación analítica de infección por bacterias atípicas.

Dados los resultados de dichos trabajos, nos planteamos realizar un estudio con el objetivo de comparar la eficacia de la monoterapia con betalactámicos frente a la biterapia con betalactámicos + macrólidos en una cohorte de niños ingresados por NAC, y como objetivo secundario comprobar la adherencia al Documento de consenso en nuestro hospital.

Material y método

Población de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de doble cohorte. Se seleccionaron pacientes de edades comprendidas entre el mes de vida y los 14 años ingresados en un hospital terciario entre enero de 2013 y diciembre de 2017, con el diagnóstico de neumonía (CIE-9 486) y con registro en la base de datos electrónica del hospital. Se revisó la historia clínica electrónica de cada paciente, y se excluyeron del estudio los pacientes en que no se pudo recuperar los datos de la historia clínica electrónica, los que carecían de confirmación radiológica y aquellos en que el diagnóstico final fue de neumonía vírica.

Cohorte según el régimen antibiótico

Se dividió la muestra en 2 cohortes según el tratamiento antibiótico: cohorte de monoterapia, que había recibido durante el ingreso un betalactámico oral o parenteral (amoxicilina, ampicilina, penicilina, amoxicilina-clavulánico o cefalosporina), y cohorte de biterapia, que había recibido un betalactámico oral o parenteral asociado a un macrólido oral o parenteral (azitromicina, eritromicina o claritromicina). Se excluyeron los pacientes que recibieron sólo macrólido, un régimen antibiótico distinto a los descritos (cefalosporina + vancomicina o clindamicina, o 3 o más antibióticos) o no recibieron antibiótico, y los que tenían antecedentes patológicos que pudieran hacer esperar una evolución más grave de la neumonía (neumopatía crónica, cardiopatía, inmunodeficiencia). La variable resultado fue la estancia hospitalaria.

Tratamiento estadístico

Se recogieron como variables la edad, la estancia hospitalaria generada por cada ingreso, el sexo, la vacunación frente a neumococo, la presencia de antecedentes patológicos (inmunodeficiencia, prematuridad, neumopatía crónica, cardiopatía), la cifra de leucocitos, neutrófilos y proteína C reactiva (PCR) en sangre, la realización y resultado de la serología frente a bacterias atípicas y estudio de virus respiratorios, la realización de radiología, la necesidad de ventilación no invasiva (VNI), y la existencia de derrame pleural asociado.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico, en función de su distribución. La normalidad de la distribución de las variables se determinó mediante el test de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas, y sus frecuencias relativas como porcentajes. Las diferencias entre grupos, en las variables continuas y categóricas, se analizaron mediante la prueba de la t de Student y la prueba de la χ^2 , respectivamente. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico Stata versión 13 (StataCorp, College Station, Tx).

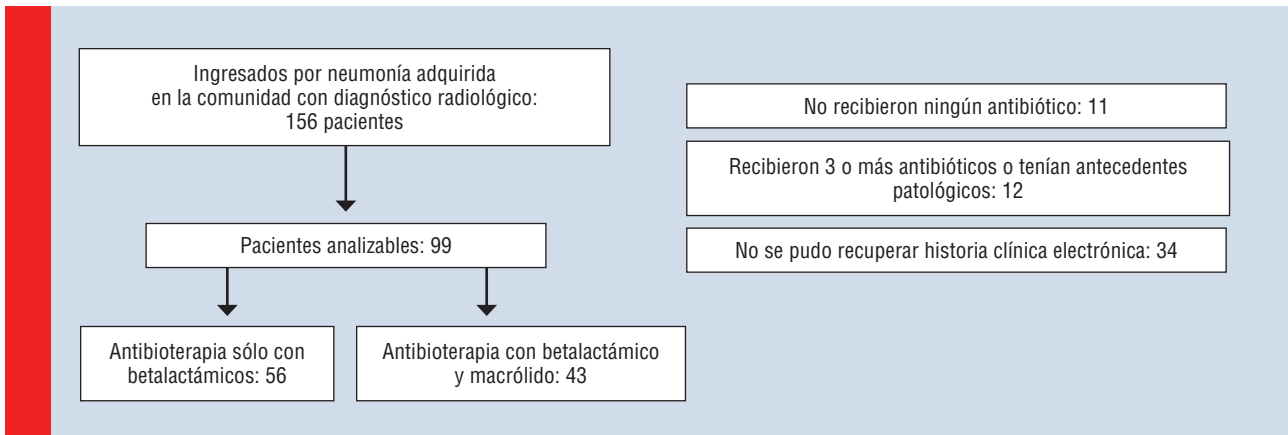


Figura 1. Esquema poblacional

Resultados

Durante el periodo de estudio se analizaron 156 pacientes ingresados por NAC, de los cuales 11 no recibieron tratamiento antibiótico por sospecha de etiología vírica, y 12 recibieron 3 o más antibióticos o tenían antecedentes patológicos (inmunodeficiencia, neumatía crónica, cardiopatía), por lo que se excluyeron del análisis. No se pudieron obtener datos de 34 pacientes. Finalmente se recabaron los datos de 99 pacientes: la cohorte de monoterapia se compuso de 56 pacientes, y la de biterapia de 43 (figura 1).

En cuanto a las características epidemiológicas de ambas cohortes, la mediana de edad fue de 24 meses (rango intercuartílico de 114 en la cohorte de monoterapia y de 148 en la cohorte de biterapia); el sexo femenino fue el más frecuente en la cohorte de monoterapia (59%; desviación estándar [DE]= 0,5) y el masculino en la de biterapia (63%; DE= 0,5), pero sin diferencias significativas. Ambas cohortes presentaban una tasa de vacunación antineumocócica similar (del 90% en la de monoterapia frente al 92,8% en la de biterapia).

En cuanto a sus características clínicas, las neumonías de la cohorte de monoterapia presentaron una mayor respuesta inflamatoria, con una leucocitosis media de 16.121/ μ L (DE= 9.640), una neutrofilia media de 11.647/ μ L (DE= 8.325) y una PCR media de 98/mg/L (DE= 97), pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa con las neumonías de la cohorte de biterapia, con cifras medias de leucocitos de 12.267/ μ L (DE= 5.591), neutrófilos 8.740/ μ L (DE= 4.541) y PCR 54,6/mg/L (DE= 62), respectivamente. Un 21% de las neumonías con biterapia tuvo un resultado positivo serológico (IgM) para *M. pneumoniae* (7 pacientes) o *Chlamydia* (2 pacientes), pero no se observaron diferencias entre estas y el resto de su cohorte en las características clínicas ni epidemiológicas.

La estancia media en la cohorte de monoterapia fue menor (4,70 días; DE= 2,66) que en la de biterapia (5,62 días; DE= 3,13) y el uso de VNI fue más frecuente en las neumonías con biterapia (38%) que las en las que recibieron monoterapia (28,5%), pero ninguno de estos datos alcanzó diferencias significativas.

TABLA 1 Comparativa de cohortes

	Monoterapia	Biterapia
Sexo	59% femenino	63% masculino
Edad (meses), mediana	24	24
Vacunación antineumocócica (%)	90,5	92,8
Leucocitos/ μ L (neutrófilos/ μ L)	16.121 (11.647)	12.267 (8.740)
Proteína C reactiva (mg/dL)	98	54,5
Ventilación no invasiva (%)	28,5	38
Estancia media (días), media (DE)	4,70 (5,62)	2,66 (3,13)
Derrames pleurales (%)	5	19
DE: desviación estándar.		

En embargo, sí se observó una mayor incidencia en el desarrollo de derrames en la cohorte de biterapia (el 19 frente al 5%), con diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,016$) (tabla 1).

Al analizar las neumonías según la necesidad de VNI (tabla 2), no se observaron diferencias significativas en ninguna característica clínicas ni epidemiológica, salvo la estancia media, que fue menor en el grupo que no precisó VNI (4,4 frente a 6,5 días). Se observó que era más frecuente aplicar la VNI en las neumonías que tenían derrame. Los pacientes con necesidad de VNI no eran más pequeños, no había diferencias según el sexo, y la respuesta inflamatoria (leucocitos, neutrófilos y PCR) era similar a la de los niños sin necesidad de VNI.

En cuanto a los pacientes con derrame, sus características clínicas indican que su neumonía produce una mayor respuesta inflamatoria (leucocitosis, neutrofilia y aumento de PCR), aunque no de forma significativa, tienen una edad discretamente superior y la mayoría son de sexo femenino, pero sin diferen-

TABLA 2

Ventilación no invasiva			
	Sí	No	p
Leucocitos/ μ L, media (DE)	12.940 (7.045,20)	14.834,42 (8.586,34)	0,1281
Neutrófilos/ μ L, media (DE)	9.060 (6.287,49)	11.001,49 (7.262,10)	0,177
Proteína C reactiva (mg/dL), media (DE)	58,27 (64,81)	81,55 (88,29)	0,1544
Estancia hospitalaria (días), media (DE)	6,54 (3,40)	4,44 (2,3)	0,0001
Derrame (%)	21	14,12	0,336
Sexo	55% mujeres	58% mujeres	0,805
Edad (meses), media (DE)	36,9 (32,11)	47,35 (38,45)	0,1471

DE: desviación estándar.

TABLA 3

Presencia de derrame			
	Sí	No	p
Leucocitos/ μ L, media (DE)	15.188,24 (8.302,78)	14.073,16 (8.158,11)	0,6971
Neutrófilos/ μ L, media (DE)	12.111,76 (7.442,27)	10.057,72 (6.903,42)	0,8660
Proteína C reactiva (mg/dL), media (DE)	90,39 (97,25)	71,24 (79,18)	0,8177
Estancia hospitalaria (días), media (DE)	6,68 (3,56)	4,78 (2,58)	0,0064
Ventilación no invasiva (%)	40	29	0,8302
Sexo	55% mujeres	57,3% mujeres	0,4260
Edad (meses)	56,45 (28,52)	41,74 (37,85)	0,1020
Macrólidos/betalactámico (%)	9,18/3,1	33,67/54,1	0,016

DE: desviación estándar.

cias significativas. Sí se observa una mayor estancia media (6,7 frente a 4,8 días) y un mayor uso de la VNI, probablemente por la mayor dificultad respiratoria que suele asociar esta complicación. En el grupo de derrame, por cada paciente con monoterapia había 3 pacientes con biterapia, con diferencias significativas respecto al grupo sin derrame, cuya *ratio* es de 1 monoterapia frente a 0,6 biterapia (tabla 3).

Discusión

En nuestro estudio se observa que el uso de biterapia empírica no se asocia con una menor estancia hospitalaria.

Es llamativo que las neumonías con monoterapia tengan un patrón de mayor respuesta inflamatoria, con mayores cifras de leucocitos, neutrófilos y PCR, aunque sin diferencias significativas, pero evolucionen mejor, lo que conlleva menores tasas de VNI y estancias más cortas. Por el contrario, las neumonías con biterapia, aunque pudieran parecer más leves, al tener menos leucocitosis, neutrofilia y PCR, se comportan de forma más tórpida, precisando estancias hospitalarias más largas, además de presentar más complicaciones, como el derrame. Una explicación posible de ello puede ser la coinfección vírica. Es conocida la afectación más global del pulmón en las infecciones víricas, lo que podría explicar la evolución de los pacientes

a precisar requerimientos de oxígeno más prolongados y un mayor uso de VNI, alargando a su vez su estancia hospitalaria. Otra explicación podría ser la coexistencia de factores de riesgo para el broncoespasmo, no recogidos en nuestra muestra, lo que explicaría, asimismo, una peor evolución del grupo en el que se decide iniciar la biterapia. Dadas las limitaciones de nuestro estudio, este supuesto no ha podido comprobarse, pero sería interesante plantear en un futuro nuevas hipótesis en este sentido.

En cuanto a la mayor probabilidad de VNI y desarrollo de derrame en las neumonías con biterapia, nuestra interpretación es que en las de curso más tórpido los clínicos intentan ampliar la cobertura antibiótica para cubrir las etiologías más comunes. No hemos podido analizar si este es el motivo real al no estar disponible este dato en la historia clínica electrónica. Sin embargo, esta actitud disiente de lo recomendado en el Documento de Consenso sobre NAC, en el cual, ante una neumonía con derrame, se recomienda utilizar un betalactámico en dosis mayores, añadiendo en ciertos casos clindamicina⁴. Por tanto, podemos concluir que la adherencia al Documento de Consenso en nuestro medio es aún insuficiente. Hemos realizado varias sesiones clínicas formativas al respecto y existe cierto interés en volver a comprobar esta adherencia en un estudio prospectivo.

Dada la evidencia actual sobre el uso de macrólidos en las infecciones respiratorias, aunque sean por *M. pneumoniae* confirmado analíticamente, existe la duda de si deberíamos abandonar el uso de estos antibióticos, como ya se cuestionaban Smith en 2017¹³ y Blyth y Gerber⁷ en 2018. En nuestra muestra, las neumonías causadas por *M. pneumoniae* o *Chlamydia* no respondieron mejor, a pesar del uso de macrólidos en la terapia empírica antibiótica con macrólidos y betalactámicos. Además, la resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos está aumentando en nuestro medio, situándose en torno al 50% en algunos países como Estados Unidos⁷.

Se precisan más estudios para comprobar o refutar lo publicado por Williams et al.², y en nuestra muestra los resultados, aunque retrospectivos y con muchas limitaciones, parecen apuntar en la misma dirección. Sabemos que el uso de varios fármacos puede conllevar un aumento del riesgo de errores no intencionales por confusión de dosis, y de efectos secundarios por interacción entre fármacos. Este riesgo no es desdeñable, ya que supone una causa importante de morbimortalidad hospitalaria. Sería necesario conocer en qué pacientes esta terapia puede ser beneficiosa y evitar su uso indiscriminado que favorece el aumento de las resistencias antibióticas.

Las principales limitaciones de este estudio son su carácter unicéntrico y retrospectivo, así como la importante pérdida de pacientes de los cuales no se obtuvieron datos de la historia clínica electrónica, que suponen un 21% de la muestra inicial, lo que puede suponer un sesgo poblacional. Además, el diagnóstico de neumonía se realizó por radiología, pero sin confirmación por parte de un radiólogo en la mayoría de los casos, y no se pudo disponer de reacción en cadena de la polimerasa para virus respiratorios o aspirado traqueal en la mayoría de los pacientes, por lo que no se pudo descartar el papel de la coinfección vírica en la evolución. Por último, se desconoce el motivo y el momento en el que se decide la utilización de biterapia en ciertos pacientes. Sería deseable realizar un estudio prospectivo y con una recogida más exhaustiva de datos para subsanar estas limitaciones.

Conclusiones

El uso de biterapia empírica con macrólidos y betalactámicos no parece ofrecer ventajas sobre la monoterapia, pero sí supone un mayor gasto hospitalario, una mayor probabilidad de efectos secundarios y errores por el uso de varios fármacos, y un aumento de las resistencias bacterianas.

A pesar de su efecto inmunomodulador, los macrólidos no parecen mejorar la evolución y disminuir la estancia media. Es necesario comprobar en estudios multicéntricos y prospectivos la idoneidad del uso empírico de biterapia para las NAC. ■

Bibliografía

1. Nair H, Simões EAF, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013; 381(9875): 1.380-1.390 [DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1].
2. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, Zhu Y, Arnold SR, McCullers JA, et al. Effectiveness of β -lactam monotherapy vs macrolide combination therapy for children hospitalized with pneumonia. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(12): 1.184-1.191 [DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3225].
3. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención. *An Pediatr*. 2015; 83(6): 439.e1-439.e7 [DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.10.028].
4. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr*. 2015; 83(3): 1-11 [DOI: 10.1016/j.jmb.2005.03.040].
5. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66 Supl 2: 1-23 [DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598].
6. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128(6): 1053 LP-1061. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/6/1053.abstract>
7. Blyth CC, Gerber JS. Macrolides in children with community-acquired pneumonia: panacea or placebo? *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(1): 71-77 [DOI: 10.1093/jpids/pix083].
8. Min JY, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012 [DOI: 10.1155/2012/649570].
9. Mulholland S, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7: CD004875 [DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub4].
10. Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WCJ, Van Adrichem LNA, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013; 10(5): e1001444. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001444>
11. Garin N, Genné D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. β -lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(12): 1.894-1.901 [DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4887].
12. Ambroggio L, Taylor JA, Tabb LP, Newschaffer CJ, Evans AA, Shah SS. Comparative effectiveness of empiric β -lactam monotherapy and β -lactam-macrolide combination therapy in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Pediatr*. 2012; 161(6): 1.097-1.103 [DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.067].
13. Smith MJ. Macrolides and pediatric community-acquired pneumonia. Time for a paradigm shift? *JAMA Pediatr*. 2017; 171(12): 1.147-1.148 [DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3828].