

## VI. Tratamiento de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad

### Tratamiento antibiótico ambulatorio

#### Pregunta 5A. ¿Cuál es el tratamiento antibiótico de elección para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente de manejo ambulatorio?

##### Recomendación

En pacientes adultos ambulatorios sin comorbilidades, se recomienda iniciar tratamiento empírico con uno de los siguientes antibióticos: amoxicilina, macrólidos (azitromicina o claritromicina) o doxiciclina (recomendación fuerte para amoxicilina y condicional para doxiciclina o macrólidos, basada en evidencia de calidad moderada).

En pacientes adultos ambulatorios con comorbilidades\*, se recomienda usar: amoxicilina/ácido clavulánico\*\*, cefuroxima, cefpodoxime o fluoroquinolona respiratoria (levofloxacina o moxifloxacina) (recomendación condicional, basada en evidencia de calidad moderada), ver Tabla 8.

\*Comorbilidades, enfermedad crónica cardiaca, respiratoria, hepática, o renal; diabetes mellitus; alcoholismo; malignidad; o asplenia<sup>1</sup>.

\*\*El uso asociado amoxicilina/ácido clavulánico es por la posibilidad de bacterias betalactamasas positivo (ej: *Haemophilus influenzae*).

##### Resumen de la evidencia

La mayoría de los pacientes adultos con NAC son de manejo ambulatorio, alcanzando un 70% a 80% de los casos. Por otro lado, la etiología de la NAC ha ido cambiando y varios factores pueden explicarlo, como es el aumento de la inmunización contra *S. pneumoniae* y hoy sabemos que un importante número de los casos de NAC en adultos son debidos a virus respiratorios<sup>2</sup>. Por otro lado, la presión antibiótica puede modificar los patrones de sensibilidad de los patógenos más frecuentes y condicionar la elección terapéutica más adecuada. Desafortunadamente existen escasos trabajos en pacientes adultos con NAC de manejo ambulatorio<sup>3</sup>.

En esta revisión se encontraron dos estudios clínicos aleatorizados y los artículos relevantes publicados para el manejo ambulatorio de la NAC fueron sólo cuatro guías de práctica clínica o revisiones que basan sus recomendaciones en estudios antiguos, con escaso número de pacientes y diferentes metodologías.

Los dos ECA se realizaron en pacientes con NAC de manejo ambulatorio, aunque con un ta-

maño muestral insuficiente. El estudio de Udupa y cols. comparó tratamiento con un macrólido, una fluoroquinolona respiratoria o un betalactámico<sup>4</sup>. Ellos no encontraron diferencias significativas con respecto al éxito clínico o la mortalidad, independientemente que la terapia tuviera o no cobertura antibiótica para bacterias atípicas o entre clases de antibacterianos con cobertura atípica similar. El estudio de Vaccarezza y cols. comparó terapia con betalactámicos versus macrólidos y no se detectaron diferencias significativas entre los antibióticos con respecto a eficacia clínica y tolerancia<sup>3</sup>.

En el metaanálisis de An et al.<sup>5</sup> se analizó la eficacia y seguridad de moxifloxacina comparado con la terapia estándar basada en agentes betalactámicos en paciente con NAC ambulatorios. Se incluyeron siete ECA con 3.903 pacientes. La monoterapia con moxifloxacina se asoció con tasas similares de éxito clínico y mortalidad en comparación con el tratamiento con betalactámicos.

En una revisión Cochrane se seleccionó 11 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluían 3.352 pacientes adultos con NAC tratados ambulatoriamente, sin factores de riesgo de gravedad<sup>6</sup>. Se comparan diversos esquemas antibióticos sin encontrarse diferencias a favor de ningún antibiótico específico. La etiología de la NAC fue desconocida y la eficacia terapéutica fue de 76% a 89% al final del seguimiento en todos los estudios. En esta revisión amoxicilina y claritromicina fueron comparadas en dos estudios<sup>3,4</sup> y a su vez amoxicilina se comparó con levofloxacina o azitromicina<sup>4</sup>, sin encontrarse diferencias a favor de ninguna rama de tratamiento, sin embargo el número de pacientes que recibió amoxicilina fue sólo 33 siendo la mayoría de los comparadores antibióticos nuevos y de otras familias. En todos los estudios, los efectos secundarios más comunes atribuibles a los fármacos del estudio fueron síntomas gastrointestinales, siendo más frecuentes con el uso de eritromicina, nemonoxacina y amoxicilina en dosis altas.

En una revisión sistemática realizada por Epistemonikos<sup>7</sup>, encargada por el Ministerio de Salud de Chile, para la guía práctica del manejo ambulatorio de NAC en mayores de 65 años, no se demuestra diferencia entre el tratamiento con betalactámicos en comparación a macrólidos y quinolonas en cuanto a resolución clínica de la NAC y eventos adversos. La mayoría de los estudios eran antiguos (Tabla 8).

También, la guía de práctica clínica ATS/IDSA publicada recientemente no modifica su recomendación previa<sup>1</sup>. Pero mencionan una escasez de datos ya observada en una revisión Cochrane de 2014<sup>6</sup>.

**Tabla 8. Antibióticos y dosis recomendada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de manejo ambulatorio**

Antibiótico	Dosis
Amoxicilina	1g cada 12 horas vía oral
Amoxicilina- Acido clavulánico	875/125 mg cada 12 horas vía oral
Cefuroxima	500 mg cada 12 horas vía oral
Cefpodoxime	200 mg cada 12 horas vía oral
Azitromicina	500 mg cada 24 horas vía oral
Claritromicina	500 mg cada 12 horas vía oral
Doxiciclina	100 mg cada 12 horas vía oral
Levofloxacino	500-750 mg cada 24 horas vía oral
Moxifloxacino	400 mg cada 24 horas vía oral

Experiencias publicadas en Chile, sobre el manejo ambulatorio de la NAC, son escasas. No obstante, destaca el estudio de Pavié et al.<sup>8</sup> que describió el manejo ambulatorio de la NAC del adulto inmunocompetente sin criterios de gravedad que consultaban en las Unidades de Emergencia del sistema público. Ellos incluyeron 311 pacientes adultos con NAC que no requería hospitalización. Se administraron los siguientes esquemas antibióticos orales por 10 días: amoxicilina 750 mg c/8h (n = 33) o claritromicina 500 mg c/12h (n = 89) en pacientes < de 60 años y sin comorbilidades o, amoxicilina/clavulánico 875/125mg c/12h (n:151) o levofloxacino 500 mg c/12h (n = 34) en pacientes > 60 años o con presencia de comorbilidades. Un 99% de los pacientes lograron curación sin hospitalización. Tres pacientes (1%) mayores de 75 años requirieron hospitalización y fallecieron.

No existen estudios en Chile de pacientes con NAC de tratamiento exclusivamente ambulatorio en los que se conozca la etiología de la neumonía. Sin embargo, extrapolando datos, recientemente publicados por Saldías et al.<sup>9</sup> encuentran que el *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el principal agente etiológico de las NAC de pacientes hospitalizados en Chile, detectándose su presencia en un 10,7% de los aislamientos en todos aquellos pacientes con NAC de origen bacteriano confirmado microbiológicamente en este estudio (23%). Se detectaron además *H. influenzae* y *S. aureus* en 2,8% y 2,0% de los casos, respectivamente y las bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae*) en un total de 2,8%. En el 60,8% de los casos no se logró determinar la etiología.

En el último informe del Instituto de Salud Pública sobre la susceptibilidad de *S. pneumoniae* de pacientes con enfermedad neumocócica invasora (hemocultivos y líquido céfalo-raquídeo), para el periodo de 2012 al 2020, se determinó una sensibilidad para penicilina, que osciló de acuerdo al año de reporte, entre 94,2% y el 99,8% aplicando los puntos de corte vigentes CLSI para todas aquellas cepas que no causaron meningitis (n: 5.042). También, se demuestra en las cepas de *S. pneumoniae* una sensibilidad para levofloxacina que osciló entre el 99,3% y el 100% y para eritromicina entre 67,4% a 74,5%<sup>10</sup>.

Se debe mencionar un ECA que evaluó la respuesta sintomática al tratamiento antibiótico con amoxicilina versus placebo cuando no se sospecha clínicamente una neumonía. Los resultados muestran que la amoxicilina brinda pocos beneficios para la infección aguda de las vías respiratorias inferiores en la atención primaria, tanto en población general como en pacientes de 60 años o más y puede tener efectos adversos<sup>11</sup>.

Se debe tener en cuenta que, si bien, las fluoroquinolonas respiratorias (moxifloxacina y levofloxacina) presentan una excelente sensibilidad contra el *S. pneumoniae* y otorgan cobertura a microorganismos atípicos, tienen un espectro antimicrobiano muy amplio y pueden generar una gran presión selectiva, la cual incluye al *Mycobacterium tuberculosis*. Por esta razón, se corre el riesgo de perder una herramienta terapéutica muy valiosa especialmente para el manejo de tuberculosis resistentes que nos toca enfrentar con frecuencia creciente<sup>12,13</sup>. Por tanto, este consenso no recomienda fluoroquinolonas respiratorias como primera línea de tratamiento y limita su utilización a pacientes adultos con NAC para quienes un régimen de elección ha fracasado, para casos de pacientes con alergia mayor a otras familias de antibióticos o ante la inusual situación de infección documentada con *S. pneumoniae* altamente resistente a penicilina<sup>14</sup>.

## Conclusiones

En base a la evidencia disponible, a la experiencia nacional publicada y a los estudios de susceptibilidad nacionales, el panel propone colocar en primera línea a los antibióticos betalactámicos, amoxicilina en particular, para tratamiento ambulatorio de pacientes adultos con NAC sin comorbilidades y a la amoxicilina-clavulánico en las personas con NAC y comorbilidades. Se deja a otras familias de antibióticos como alternativas en el manejo de esta infección.

## Referencias bibliográficas

- 1.- METLAY JP, WATERER GW, LONG AC, ANZUETO A, BROZEK J, CROTHERS K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (7): e45-e67.
- 2.- METLAY JP, WATERER GW. Update in adult community-acquired pneumonia: key points from the new American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America 2019 guideline. *Curr Opin Pulm Med*. 2020; 26 (3): 203-7.
- 3.- VACAREZZA M, PEDROUZO RV, BARTESAGHI L, SICCA M, LERENA V, PERDOMO J, et al. Community acquired acute pneumonias in the adult. Controlled therapeutic study. Uruguay. *Arch Med Interna (Montevideo)*. 2010; 32 (2-3): 31-5.
- 4.- UDUPA A, GUPTA P. Antibiotic therapy in pneumonia: a comparative study of oral antibiotics in a rural health-care centre. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011; 3: 156-8.
- 5.- AN MM, ZOU Z, SHEN H, GAO PH, CAO YB, JIANG YY. Moxifloxacin monotherapy versus betalactam-based standard therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36 (1): 58-65.
- 6.- PAKHALE S, MULPURU S, VERHEIJ TJ, KOCHEN MM, ROHDE GG, BJERRE LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 9; (10): CD002109.
- 7.- Síntesis de la evidencia de efectos deseables e indeseables. Guía de práctica clínica neumonía adquirida en la comunidad de manejo ambulatorio en personas de 65 años y más. 2017. Epistemonikos. MINSAL. Fecha de elaboración 02/02/2018. Acceso 30 de mayo de 2022. [https://diprece.minsal.cl/wp-content/upload/2018/08/02.4\\_S%C3%ADntesis-de-evidencia-de-efectos-deseables-e-indeseables-Gu%C3%ADa\\_n20-2018.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/upload/2018/08/02.4_S%C3%ADntesis-de-evidencia-de-efectos-deseables-e-indeseables-Gu%C3%ADa_n20-2018.pdf)
- 8.- PAVIÉ J, DE LA PRIDA JULIO, DÍAZ A, SALDÍAS F. Manejo ambulatorio de la neumonía comunitaria del adulto en las unidades de emergencia: Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota de la V Región. *Revista médica de Chile* 2005; 133 (11): 1322-30. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005001100008>
- 9.- SALDIAS F, GASSMANN J, CANELO A, DÍAZ O. Características clínicas de la neumonía adquirida en la comunidad del adulto inmunocompetente hospitalizado según el agente causal *Rev Med Chil*. 2018; 146 (12): 1371-83.
- 10.- Boletín de vigilancia de laboratorio. Vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora. Chile 2012-2020. ISP. MINSAL. Boletín 11, N°4. 2021. Acceso al informe 21 diciembre 2022. <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/06/Bolet%C3%ADnPneumo-27052021C-1-1.pdf>
- 11.- LITTLE P, STUART B, MOORE M, COENEN S, BUTLER CC, GODYCKI-CWIRKO M, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13 (2): 123-9.
- 12.- GILLESPIE SH. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy. *Eur Respir Rev*. 2016; 25 (139): 19-28.
- 13.- GHIMIRE S, MAHARJAN B, JONGEDIJK EM, KOSTERINK JGW, GHIMIRE GR, TOUW DJ, et al. Levofloxacin pharmacokinetics, pharmacodynamics and outcome in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2019; 53 (4): 1802107.
- 14.- LOPARDO G, BASOMBRÍO A, CLARA L, DESSE J, DE VEDIA L, DI LIBERO E, et al. Neumonía adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atención. *Medicina (Buenos Aires)* 2015; 75: 245-57.

## Tratamiento antibiótico en paciente hospitalizado

**Pregunta 5B. ¿Cuál es el tratamiento antibiótico de elección para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente de manejo hospitalizado?**

### Recomendación

En pacientes adultos con criterios de hospitalización sin criterios de NAC grave\* se recomienda

\*NAC no grave: escala CURB-65 menor a 2 puntos, escala Pneumonia Severity Index (PSI) III o IV, o IDSA/ATS sin criterios mayores ni 3 menores de gravedad.

iniciar tratamiento en forma empírica con betalactámico (ampicilina-sulbactam, ceftriaxona, cefotaxima o ceftarolina) solo o asociado a macrólido (azitromicina o claritromicina) o monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacina o moxifloxacina) (recomendación fuerte, basado en evidencia de alta calidad).

### Resumen de la evidencia

Los pacientes adultos con NAC que requieren hospitalización tienen una mortalidad entre el 10-20% y se incrementa hasta 40% en los casos que tienen requerimiento de UCI<sup>1,2</sup>. Por tanto, es crítico un tratamiento precoz y adecuado. Las

guías clínicas ATS/IDSA<sup>1</sup> sugieren que la terapia antibiótica empírica de la NAC de pacientes hospitalizados debe incluir cobertura para *S. pneumoniae* y bacterias atípicas (p. ej., combinación de un  $\beta$ -lactámico más macrólido o fluoroquinolona respiratoria), sin embargo, el panel de expertos también consideró la monoterapia con betalactámicos como una opción para pacientes hospitalizados con NAC no grave. Esto da cuenta de la controversia que aún existe sobre la terapia antibiótica doble en el paciente con NAC hospitalizado no grave.

Para esta pregunta se encontraron un total de 19 artículos relevantes. Tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA)<sup>3,4</sup>, siete estudios observacionales<sup>5-11</sup> y trece revisiones o guías de práctica clínica<sup>1,12-23</sup>. En la última década, se han realizado pocos estudios aleatorizados y la mayor parte de la información viene de estudios observacionales con alto riesgo de sesgo y factores confundentes, guías de práctica clínicas o revisiones sistemáticas que incluyen ensayos clínicos de más de 15 años de antigüedad.

El estudio de Postma et al.<sup>3</sup> es un ECA de 2.283 pacientes hospitalizados en sala de cuidados generales no UCI, en que se comparan la terapia con betalactámicos solo, betalactámicos + macrólidos y betalactámicos + fluoroquinolonas. Los autores encontraron que la efectividad para disminuir mortalidad a los 90 días es no inferior en los tres grupos, aunque el cálculo de tamaño muestral no es el adecuado para demostrar la no inferioridad. El segundo ECA realizado por Garín et al.<sup>4</sup> fue diseñado para probar la no inferioridad de un  $\beta$ -lactámico solo en comparación con una combinación de  $\beta$ -lactámico + macrólido en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderadamente grave. Ellos encontraron que la mortalidad, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, las complicaciones, la duración de la hospitalización y la recurrencia de la neumonía dentro de los 90 días no difirieron entre las dos estrategias terapéuticas.

Un estudio observacional realizado en pacientes inmunocompetentes con NAC ingresados a UCI comparó el impacto en la mortalidad con el uso de monoterapia con betalactámicos versus terapia antibiótica dual (betalactámico más macrólido o fluoroquinolona). La terapia antibiótica inicial adecuada fue asociada con mejor supervivencia (HR, 0,63; IC95%, 0,42 a 0,94;  $p = 0,02$ ) a los 60 días. La terapia dual mejoró la probabilidad de una terapia inicial adecuada, pero no predijo una disminución de la mortalidad a los 60 días<sup>5</sup>.

Otra cohorte de pacientes prospectiva no alea-

torizada, que estudiaron a pacientes con NAC que requerían hospitalización no UCI, tampoco encontró diferencias en la tasa de curación clínica, la duración de la estancia y supervivencia entre los pacientes tratados con betalactámicos como monoterapia, betalactámicos más macrólidos o solo con fluoroquinolonas<sup>6</sup>.

En otro estudio de cohorte retrospectivo en pacientes hospitalizados con neumonía comunitaria no grave, se comparó el uso de betalactámicos versus betalactámicos de espectro reducido, y no se encontró diferencias en mortalidad<sup>7</sup>.

Varios estudios observacionales muestran que la adherencia a las guías clínicas aumenta la supervivencia, y que no habría diferencias entre los diferentes esquemas de tratamiento. Sin embargo, estos estudios tienen alto riesgo de sesgo de selección y factores confundentes<sup>8-11</sup>.

En cuanto a los nuevos antibióticos (macrólidos, quinolonas), estos no son mejores que los antibióticos betalactámicos para pacientes con NAC hospitalizados no críticos. Una revisión realizada por Reyes et al.<sup>12</sup> incluyó 6 revisiones sistemáticas y 36 estudios aleatorizados, no encontró diferencias entre los nuevos antibióticos y los betalactámicos en relación con el fracaso clínico o los efectos adversos y probablemente no hay diferencia en la mortalidad.

En otro ECA realizado por Zhong et al.<sup>13</sup> en pacientes con NAC hospitalizado no UCI (Pneumonia Severity Index de III o IV), se comparó ceftriaxona monoterapia intravenosa versus ceftriaxona monoterapia intravenosa. Los resultados muestran que la ceftriaxona fosamil fue superior a la ceftriaxona con respecto a la proporción de pacientes clínicamente curados en la visita de prueba de curación. La ceftriaxona, una cefalosporina de 5ta generación, puede ser una alternativa a otros betalactámicos y destaca su actividad bactericida frente a patógenos grampositivos (incluido *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [MRSA] y *Streptococcus pneumoniae* resistente a múltiples fármacos).

Raz-Pasteur y et al.<sup>14</sup> publicaron una revisión sistemática y metaanálisis que analizó 16 ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyeron pacientes adultos hospitalizados y ambulatorios con NAC. Ellos compararon el tratamiento con fluoroquinolonas o macrólido administrado como agente único con la terapia combinada de un betalactámico más fluoroquinolonas o un macrólido (cuatro comparaciones separadas). La mortalidad fue baja y no se observaron diferencias entre los grupos en todas las comparaciones.

En otra revisión sistemática realizada por Lee

**Tabla 9. Guías Internacionales y recomendaciones de terapia antibiótica empírica inicial para pacientes con NAC hospitalizados excepto en UCI**

Guías	Terapia antibiótica empírica recomendada
Guías ATS/IDSA, 2019 <sup>1</sup>	Terapia combinada con betalactámico + macrólido o monoterapia con fluoroquinolona respiratoria
GUIAS BTS y NICE <sup>17</sup>	Amoxicilina + Macrólido para pacientes con NAC de gravedad moderada
Guías SEPAR <sup>18</sup>	Terapia combinada con betalactámico + macrólido o monoterapia con fluoroquinolona respiratoria
Guías Sociedad Argentina de Infectología <sup>19</sup>	Ampicilina-sulbactam ± claritromicina o Ceftriaxona o Levofloxacina o Moxifloxacina
Guías de la Asociación Holandesa de Médicos del Tórax <sup>19</sup>	Monoterapia con betalactámicos (primera opción penicilina o amoxicilina intravenosa). o cefalosporina de 2 <sup>a</sup> o 3 <sup>a</sup> generación o quinolona de 4 <sup>a</sup> generación (en caso de alergia a la penicilina).
Consenso Chileno 2023	Monoterapia con betalactámico o betalactámico + macrólido o monoterapia con fluoroquinolona respiratoria

ATS, American Thoracic Society; SEPAR, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; BTS, British Thoracic Society; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

et al.<sup>15</sup> se incluyeron dos estudios aleatorizados y diez trabajos observacionales, realizados en pacientes adultos hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad no grave. Ellos encontraron que la terapia antibiótica inicial con betalactámicos más macrólidos o monoterapia con fluoroquinolonas iniciada dentro de las 4 a 8 horas posteriores a la llegada al hospital se asoció con una más baja mortalidad a corto plazo ajustada, pero respaldada predominantemente por estudios observacionales de baja calidad.

El metaanálisis de Xu et al.<sup>16</sup> incluye doce estudios aleatorizados en pacientes adultos hospitalizados con NAC no grave. Ellos compararon, monoterapia con fluoroquinolonas, monoterapia con betalactámicos y terapia combinada de betalactámicos más macrólidos. Los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa entre las tres estrategias en cuanto a mortalidad, éxito clínico, éxito microbiológico o eventos adversos. Debido a las limitaciones de la calidad y la cantidad de los estudios incluidos, es difícil hacer una recomendación definitiva antes de realizar más ECA a gran escala y de alta calidad.

En la Tabla 9 se resume la terapia antibiótica empírica inicial recomendada por guías de Norteamérica, Europa y Sudamérica<sup>1,17-24</sup> y en la Tabla 10 se describen las dosis de los antibióticos.

**Tabla 10. Antibióticos y dosis recomendadas en paciente con neumonía adquirida en la comunidad adultos hospitalizados excepto en UCI**

Antibiótico	Dosis
Ampicilina-sulbactam	1,5 g IV cada 6 horas
Ceftriaxona	1-2 g IV cada 24 horas
Cefotaxima	1-2 g IV cada 8 horas
Ceftarolina	600mg IV cada 12 horas
Azitromicina	500 mg IV cada 24 horas
Claritromicina	500 mg IV cada 12 horas
Levofloxacino	750 mg IV cada 24 horas
Moxifloxacino	400 mg IV cada 24 horas

IV= intravenoso.

### Conclusiones

Después de analizar la evidencia científica persiste la controversia de si la terapia antibiótica combinada es superior a la monoterapia con betalactámicos. Sin embargo, en pacientes adultos con NAC hospitalizado no grave, sugerimos utilizar como primera elección la monoterapia con betalactámicos. En NAC grave o complicada se sugiere terapia antibiótica combinada.

## Referencias bibliográficas

- 1.- METLAY JP, WATERER GW, LONG AC, ANZUETO A, BROZEK J, CROTHERS K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (7): e45-e67.
- 2.- NIEDERMAN MS AND TORRES A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 220123.
- 3.- POSTMA DF, VAN WERKHOVEN CH, VAN ELDEN LJ, THIJSEN SF, HOEPELMAN AI, KLUYTMANS JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372 (14): 1312-23.
- 4.- GARIN N, GENNÉ D, CARBALLO S, CHUARD C, EICH G, HUGLI O, et al.  $\beta$ -lactam monotherapy vs  $\beta$ -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: A randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174 (12): 1894-1901.
- 5.- ADRIE C, SCHWEBEL C, GARROUSTE-ORGEAS M, VIGNOUD L, PLANQUETTE B, AZOULAY E, et al. Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance. *Crit Care*. 2013; 17 (6): R265.
- 6.- ÇILLI A, SAYINER A, ÇELENK B, ŞAKAR COŞKUN A, KILINÇ O, HAZAR A, et al. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia. *Turk J Med Sci*. 2018; 48 (4): 730-6.
- 7.- RHEDIN S, GALANIS I, GRANATH F, TERNHAG A, HEDLUND J, SPINDLER C, et al. Narrow-spectrum  $\beta$ -lactam monotherapy in hospital treatment of community-acquired pneumonia: a register-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23 (4): 247-52.
- 8.- EL-SOKKARY RH, RAMADAN RA, EL-SHABRAWY M, EL-KORASHI LA, ELHAWARY A, EMBARAK S, et al. Community acquired pneumonia among adult patients at an Egyptian university hospital: bacterial etiology, susceptibility profile and evaluation of the response to initial empiric antibiotic therapy. *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 2141-50.
- 9.- AL-TAWFIQ JA, MOMATTIN H, HINEDI K. Empiric antibiotic therapy in the treatment of community-acquired pneumonia in a general hospital in Saudi Arabia. *J Glob Infect Dis*. 2019; 11 (2): 69-72.
- 10.- Wongsurakiat P, Chitwarakorn N. Severe community-acquired pneumonia in general medical wards: outcomes and impact of initial antibiotic selection. *BMC Pulm Med*. 2019; 19 (1): 179.
- 11.- LUI G, TO HKW, LEE N, CHAN RWY, LI T, WONG RYK, et al. Adherence to treatment guideline improves patient outcomes in a prospective cohort of adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7 (5): ofaa146.
- 12.- REYES BT, ORTEGA GM, SALDÍAS PF. Are new antibiotics better than beta-lactams for non-critical inpatients with community-acquired pneumonia? *Medwave*. 2016; 16 Suppl 3: e6499.
- 13.- ZHONG NS, SUN T, ZHUO C, D'SOUZA G, LEE SH, LAN NH, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15 (2): 161-71.
- 14.- RAZ-PASTEUR A, SHASHA D, PAUL M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with beta-lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46 (3): 242-8.
- 15.- LEE JS, GIESLER DL, GELLAD WF, FINE MJ. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: A systematic review. *JAMA*. 2016; 315 (6): 593-602.
- 16.- XU LY, WANG CC, PENG XX, JIAO Y, ZHAO CZ, ZHANG L, et al. Empirical antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: a network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022; 30: 1-9.
- 17.- LIM WS, SMITH DL, WISE MP, WELHAM SA. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *BMJ Open Respir Res*. 2015 May 13; 2 (1): e000091.
- 18.- MENÉNDEZ R, CILLONIZ C, ESPAÑA PP, ALMIRALL J, URANGA A, MÉNDEZ R, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56 (1): 1-10.
- 19.- LOPARDO G, BASOMBRÍO A, CLARA L, DESSE J, DE VEDIA L, DI LIBERO E, et al. [Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults]. *Medicina (B Aires)*. 2015; 75 (4): 245-57.
- 20.- WIERSINGA WJ, BONTEN MJ, BOERSMA WG, JONKERS RE, ALEVA RM, KULLBERG BJ, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med*. 2018; 76 (1): 4-13.
- 21.- KOLLEF MH, BETTHAUSER KD. New antibiotics for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (2): 169-75.
- 22.- AVARI M, BROWN JS. Management of community-acquired pneumonia: essential tips for the physician on call. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020; 81 (5): 1-9.
- 23.- PRINA E, RANZANI OT, TORRES A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015; 386 (9998): 1097-108.
- 24.- KAYSIN A, VIERA AJ. Community-acquired pneumonia in adults: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2016; 94 (9): 698-706.

## Duración del tratamiento antibiótico

**Pregunta 5C: ¿El tratamiento antibiótico acortado tiene la misma eficacia que el tratamiento antibiótico estándar en el adulto inmunocompetente con neumonía adquirida en la comunidad de manejo ambulatorio u hospitalizado en sala de cuidados generales?**

### Recomendación

Se recomienda utilizar tratamiento antibiótico acortado (mínimo cinco días) en pacientes adultos inmunocompetentes con NAC sin factores de riesgo y gravedad. No existen diferencias entre el tratamiento acortado y el tratamiento normal. La duración del tratamiento antibiótico debe ser guiada por parámetros clínicos y no debe ser menor a cinco días (recomendación fuerte, basada en calidad de la evidencia moderada).

### Resumen de la evidencia

La terapia con antibióticos es la piedra angular del tratamiento de los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), sin embargo, la duración óptima de la terapia sigue siendo desconocida<sup>1</sup>. Publicaciones recientes han confirmado que más de dos tercios de los adultos hospitalizados con neumonía no complicada adquirida en la comunidad prescribe una terapia de duración que excede las recomendaciones de las guías actuales y el exceso de tratamiento con antibióticos se asoció con eventos adversos<sup>2</sup>.

En esta revisión encontramos varios artículos con diferentes diseños y de calidad dispar. Se revisaron dos ensayos clínicos, tres estudios observacionales y siete revisiones o guías de práctica clínica. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica se basan en estudios de pacientes hospitalizados no graves.

Un estudio multicéntrico aleatorizado realizado en España<sup>3</sup>, incluyó a 312 pacientes adultos hospitalizados con NAC. Un grupo fue tratado como mínimo cinco días y se detuvo el tratamiento según criterios de estabilidad clínica. En cambio en el grupo control, la duración del tratamiento fue determinado por el médico tratante. No se encontró diferencia en las tasas de éxito clínico a los 10 y 30 días de seguimiento. Un segundo análisis de este mismo estudio, en el cual se completó un año de seguimiento de estos pacientes, encontró que reducir el tratamiento antibiótico en pacientes hospitalizados con NAC en base a criterios de estabilidad clínica es seguro, sin que ello suponga un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo<sup>4</sup>.

Un ensayo clínico aleatorizado publicado por Aliberti et al.<sup>5</sup> incluyó 135 pacientes con NAC hospitalizados que recibieron terapia antibiótica de duración estándar y 125 pacientes que recibieron terapia individualizada. El ensayo fue interrumpido antes de lo planificado por el comité de seguridad debido a la aparente inferioridad del grupo individualizado sobre el tratamiento estándar con respecto al resultado primario, que era fracaso antibiótico temprano. Sin embargo, es probable que la diferencia haya sido por el azar y el número de eventos no justificaba su detención precoz.

Recientemente, fue publicado un ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado en Francia. En él se comparó tres días versus ocho días de tratamiento con betalactámicos en pacientes hospitalizados con NAC no grave. Ellos encontraron que los pacientes que cumplieron con los criterios de estabilidad clínica, la interrupción del tratamiento con betalactámicos después de 3 días no fue inferior a los 8 días de tratamiento<sup>6</sup>.

De forma similar, dos estudios de cohorte retrospectiva muestran resultados similares al comparar esquema acortado con esquema estándar, aunque con mayor probabilidad de factores confundentes y sesgo de selección. Una cohorte retrospectiva examinada en 43 hospital de Michigan, Estados Unidos, incluyó a 6.481 pacientes hospitalizados con NAC. El 67,8% de los pacientes recibieron terapia antibiótica en exceso, la cual se asoció con eventos adversos informados por los pacientes<sup>2</sup>. Otro estudio retrospectivo incluyó 425 pacientes hospitalizados por NAC en mayores de 18 años, 139 pacientes recibieron  $\leq 7$  días de antibióticos que se comparó con 286 pacientes tratados  $\geq 7$  días con antibióticos y no se observaron diferencias en las tasas de readmisión hospitalaria<sup>7</sup>.

Una revisión sistemática de la Cochrane Library<sup>8</sup> no encontró ECA elegibles que estudiaran un ciclo breve de antibióticos en comparación con un ciclo prolongado (con el mismo antibiótico y en la misma dosis diaria) en pacientes adolescentes y adultos con NAC de manejo ambulatorio.

Otra revisión sistemática y metaanálisis realizada por Furlan et al.<sup>9</sup> incluyó dos revisiones sistemáticas que examinaron la duración de los antibióticos en la NAC con un total de 17 ECA (2.764 pacientes). El metaanálisis de ECA no muestra diferencias significativas en la tasa de fracaso del tratamiento entre el tratamiento antibiótico acortado ( $\leq 7$  días) y largo ( $> 7$  días) con RR: 1,05 (IC 95 %, 0,82-1,36).

Otra revisión sistemática incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon el éxito clínico, la eficacia microbiológica, la seguridad del paciente y la resistencia a los antibióticos en un tratamiento con antibióticos de corta duración (5 días) versus un ciclo prolongado (> 7 días) en pacientes adultos con NAC. No se informaron diferencias significativas en los eventos adversos<sup>10</sup>.

Otras revisiones y las actualizaciones de las guías clínicas hacen énfasis en evaluar la duración del tratamiento antibiótico basados en elementos clínicos, incluso algunos sugieren una menor tasa de eventos adversos con el uso del tratamiento antibiótico acortado<sup>11,12</sup>. Las guías y sus recomendaciones están basados en unos pocos ECA y las recomendaciones están fuertemente apoyadas por los expertos.

## Conclusión

Existe evidencia que la duración del tratamiento antibiótico acortada (5 días mínimo), en pacientes con NAC de manejo ambulatorio u hospitalizados no grave, no afecta la tasa de éxito clínico, ni mortalidad. Por el contrario, la prolongación injustificada de la terapia antibiótica puede aumentar los efectos adversos.

## Referencias bibliográficas

- 1.- LEE JS, GIESLER DL, FINE MJ. Duration of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in the era of personalized medicine. *JAMA Intern Med.* 2016; 176 (9): 1257-65.
- 2.- VAUGHN VM, FLANDERS SA, SNYDER A, CONLON A, MAM R, AN M, et al. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: A multihospital cohort study. *Ann Intern Med.* 2019 Aug 6; 171 (3): 153-63.
- 3.- URANGA A, ESPAÑA PP, BILBAO A, QUINTANA JM, ARRIAGA I, INTXAUSTI M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016; 176 (9): 1257-65.
- 4.- URANGA A, ARTARAZ A, BILBAO A, QUINTANA JM, ARRIAGA I, INTXAUSTI M, et al. Impact of reducing the duration of antibiotic treatment on the long-term prognosis of community acquired pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2020 Oct 7; 20 (1): 261.
- 5.- ALIBERTI S, RAMIREZ J, GIULIANI F, WIEMKEN T, SOTGIU G, TEDESCHI S, et al. Individualizing duration of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017; 45: 191-201.
- 6.- DINH A, ROPERS J, DURAN C, DAVIDO B, DECONINCK L, MATT M, et al. Discontinuing  $\beta$ -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): A double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021; 397 (10280): 1195-203.
- 7.- PARSHALL DM, SESSA JE, CONN KM, AVERY LM. The Impact of the duration of antibiotic therapy in patients with community-onset pneumonia on readmission rates: A retrospective cohort study. *J Pharm Pract.* 2021 Aug; 34 (4): 523-8.
- 8.- LÓPEZ-ALCALDE J, RODRIGUEZ-BARRIENTOS R, REDONDO-SÁNCHEZ J, MUÑOZ-GUTIÉRREZ J, MOLERO GARCÍA JM, RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ C, et al. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2018 (9): CD009070.
- 9.- FURLAN L, ERBA L, TROMBETTA L, SACCO R, COLOMBO G, CASAZZA G, et al. Short vs long-course antibiotic therapy for pneumonia: a comparison of systematic reviews and guidelines for the SIMI Choosing Wisely Campaign. *Intern Emerg Med* 2019; 14 (3): 377-94.
- 10.- MØLLER GUNDERSEN K, NYGAARD JENSEN J, BJERRUM L, HANSEN MP. Short-course vs long-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia: A literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 May; 124 (5): 550-9.
- 11.- TANSARLI GS AND MYLONAKIS E. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (9): e00635-18.
- 12.- ALIBERTI S, GIULIANI F, RAMIREZ J, BLASI F, THE DURATION STUDY GROUP. How to choose the duration of antibiotic therapy in patients with pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28 (2): 177-84.

## Uso de terapia antiviral

**Pregunta 6: En adultos con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados que dan positivo en la prueba de influenza, ¿el régimen de tratamiento debe incluir terapia antiviral y/o antibióticos?**

### Recomendación

En pacientes hospitalizados, con NAC por virus influenza confirmado, se recomienda agregar antivirales al tratamiento empírico ya que reducen la mortalidad (recomendación fuerte basado en evidencia de calidad moderada).

En pacientes ambulatorios se recomienda el uso de antivirales asociado al tratamiento empírico, ya que reduce la duración de los síntomas (recomendación condicional basada en evidencia de baja calidad).

### Resumen de la evidencia

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por los virus de influenza A o B con circulación estacional durante los meses de otoño e invierno. Sin embargo, algunas personas desarrollan complicaciones, como neumonía por influenza o por coinfección bacteriana, algunas de las cuales pueden poner en riesgo la vida y causar la muerte<sup>1</sup>.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan intentado contestar esta pregunta. Las recomendaciones se basan en estudios observacionales de baja calidad, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. La mayoría de estos estudios se realizó en el periodo del brote pandémico del virus influenza A/H1N1 en el año 2009.

En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos<sup>2</sup>, que incluyó a 451 pacientes hospitalizados con infección por virus influenza A/H1N1, el 43% tenían neumonía. Los pacientes con infección por influenza y neumonía al compararlos con aquellos sin neumonía, tenían más riesgo de ingresar a UCI (52% vs. 16%), tener SDRA (26% vs. 2%), sepsis (18% vs. 3%) y fallecer (17% vs. 2%;  $p < 0,0001$ ). Los autores recomiendan que en pacientes hospitalizados con influenza (sospecha o confirmado) y opacidades pulmonares, deben recibir tratamiento de forma precoz y agresivo, con antibióticos y agentes antivirales contra la influenza.

El metaanálisis realizado por Dobson et al.<sup>3</sup> sobre el tratamiento de influenza en adultos con oseltamivir, incluyó datos de 9 ensayos clínicos aleatorizados (4.328 pacientes). Ellos encontraron que el oseltamivir comparado con placebo en pacientes adultos acelera el tiempo de alivio de los

síntomas clínicos de influenza, reduce el riesgo de complicaciones respiratorias y el ingreso al hospital.

En el estudio realizado por Venkatesan et al.<sup>4</sup> se evaluaron 3.085 pacientes ambulatorios con infección por virus influenza. Ellos encontraron que en pacientes con al menos un factor de alto riesgo de hospitalización (enfermedad crónica o  $\geq 65$  años) y que recibieron tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa, disminuyó significativamente el riesgo de hospitalización (OR: 0,27; IC95% 0,19-0,38,  $p < 0,001$ ).

Una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Muthuri et al.<sup>5</sup> incluyeron 90 estudios, todos de diseño observacional, de pacientes hospitalizados con infección por virus influenza A(H1N1)pdm09. Ellos encontraron que el tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) precoz versus tardío, redujo significativamente la mortalidad (OR: 0,37; IC95% 0,27-0,53). Así también, al comparar el tratamiento antiviral precoz con ningún tratamiento antiviral, hubo una reducción significativa en la mortalidad (OR: 0,72; IC95% 0,56-0,94), aunque con sesgo de publicación significativo.

En un reciente ECA no ciego, realizado por Ramírez et al.<sup>6</sup> fueron incluidos un total de 1.107 pacientes hospitalizados por infección del tracto respiratorio bajo por virus influenza (65% tenían neumonía) durante el periodo 2009-2012. Ellos fueron aleatorizados y el grupo A (cuidado estándar) fue comparado con el grupo B (cuidado estándar más oseltamivir), sin embargo, no se encontraron diferencias en el fracaso clínico. Las limitaciones de este estudio que pueden explicar estos resultados, son: 1) menos del 10% de los pacientes tenía confirmación de virus influenza y 2) el tiempo de inicio del tratamiento con oseltamivir tuvo una mediana de 6 días después del inicio de la enfermedad.

En una corte prospectiva de pacientes con influenza A/H1N1 hospitalizados en UCI, se comparó a pacientes que recibieron oseltamivir de forma precoz versus tratamiento tardío. En el análisis multivariado se encontró que el tratamiento precoz con oseltamivir es una variable independiente asociada a una reducción de la mortalidad en la UCI (OR: 0,44; IC95% 0,21-0,87)<sup>7</sup>.

Las guías de práctica clínica de la IDSA<sup>8</sup> recomiendan, en pacientes con sospecha o confirmación de infección respiratoria aguda por virus influenza, iniciar tratamiento temprano con antivirales porque reduce la duración de los síntomas, el riesgo de algunas complicaciones, la hospitali-

zación, y puede disminuir la mortalidad entre las poblaciones de alto riesgo. Así mismo, las guías del Ministerio de Salud de Chile<sup>9</sup> recomiendan, que todo adulto hospitalizado por infección respiratoria aguda grave por influenza o enfermedad tipo influenza, debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible.

La guía de la revista *Chest*<sup>10</sup> sugiere para adultos ambulatorios con tos aguda y sospecha de influenza, iniciar el tratamiento antiviral dentro de las 48 horas posteriores a los síntomas, lo que podría estar asociado con una disminución del uso de antibióticos y hospitalización.

## Conclusiones

De acuerdo con la evidencia disponible, el panel de expertos recomienda en pacientes con NAC hospitalizado y sospecha o confirmación de infección por virus influenza, asociar antivirales del tipo inhibidores de la neuraminidasa al tratamiento antibiótico empírico, el cual se debe iniciar, en lo posible, antes de 48 horas de iniciado los síntomas, por cuanto puede impactar en la tasa de ingreso a UCI y mortalidad.

En paciente adultos ambulatorios con influenza y factores de riesgo se recomienda uso de antivirales, del tipo inhibidores de la neuraminidasa, porque pueden evitar complicaciones y hospitalizaciones.

## Referencias bibliográficas

- 1.- MARZORATTI L, IANNELLA HA, GÓMEZ VF, FIGUEROA SB. Recent advances in the diagnosis and treatment of influenza pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2012; 14 (3): 275-83.
- 2.- JAIN S, BENOIT SR, SKARBINSKI J, BRAMLEY AM, FINELLI L. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus--United States, 2009. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (9): 1221-9.
- 3.- DOBSON J, WHITLEY RJ, POCOCK S, MONTO AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015; 385 (9979): 1729-37.
- 4.- VENKATESAN S, MYLES PR, LEONARDI-BEE J, MUTHURI SG, AL MASRI M, ANDREWS N, et al. Impact of Outpatient Neuraminidase Inhibitor Treatment in Patients Infected With Influenza A(H1N1)pdm09 at High Risk of Hospitalization: An Individual Participant Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (10): 1328-34.
- 5.- MUTHURI SG, MYLES PR, VENKATESAN S, LEONARDI-BEE J, AND NGUYEN-VAN-TAM JS. Impact of Neuraminidase Inhibitor Treatment on Outcomes of Public Health Importance During the 2009-2010 Influenza A(H1N1) Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis in Hospitalized Patients. *J Infect Dis* 2013; 207: 553-63.
- 6.- RAMIREZ J, PEYRANI P, WIEMKEN T, CHAVES SS, FRY AM. A Randomized Study Evaluating the Effectiveness of Oseltamivir Initiated at the Time of Hospital Admission in Adults Hospitalized With Influenza-Associated Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Infect Dis* 2018; 67 (5): 736-42.
- 7.- RODRÍGUEZ A, DÍAZ E, MARTÍN-LOECHES I, SANDIUMENGE A, CANADELL L, DÍAZ JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 1140-9.
- 8.- UYEKI TM, BERNSTEIN HH, BRADLEY JS, ENGLUND JA, FILE TM, FRY AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68 (6): 895-902.
- 9.- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Guía para el Diagnóstico y Manejo Clínico de Casos de influenza. Minsal, 2014. [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2015/02/GUIA-CLINICA-INFLUENZA-2014.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/02/GUIA-CLINICA-INFLUENZA-2014.pdf)
- 10.- HILL AT, GOLD PM, EL SOLH AA, METLAY JP, IRELAND B, IRWIN RS. Adult outpatients with acute cough due to suspected pneumonia or Influenza: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2019; 155 (1): 155-67.

## Terapia antibiótica anti MRSA y *P. aeruginosa*

**Pregunta 7: En el ámbito hospitalario, ¿qué regímenes de antibióticos se recomiendan para el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes con factores de riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) y *Pseudomonas aeruginosa*?**

### Recomendación

En pacientes hospitalizados con factores de riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) y *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda emplear la terapia empírica para NAC que requiere hospitalización y sugerida en la pregunta 5B.

No se debe indicar cobertura empírica para SAMR ni *Pseudomonas aeruginosa* a menos que el contexto epidemiológico lo justifique (recomendación fuerte, basada en calidad de la evidencia moderada). Además, la terapia empírica para SAMR está asociada a mayor mortalidad y riesgo de falla renal.

### Resumen de la evidencia

Existen pocos estudios que se han referido al manejo de NAC por SAMR y *P. aeruginosa*. En los últimos años encontramos guías de práctica clínica<sup>1</sup>, un estudio *in vitro*<sup>2</sup>, y un estudios observacionales de calidad moderada a alta<sup>3</sup>.

Las últimas guías de diagnóstico y tratamiento de NAC de la ATS e IDSA<sup>1</sup>, desaconsejan el uso de terapia antibiótica empírica anti SAMR y anti-pseudomonas salvo un contexto epidemiológico que lo justifique.

La publicación de Luu et al.<sup>2</sup> es un estudio *in vitro* en base al antibiograma asociado a un análisis clínico de factores de riesgo realizado en 819 pacientes con neumonía (comunitaria o nosocomial) por *P. aeruginosa*<sup>2</sup>, en él se determina que la susceptibilidad de beta-lactámicos oscila en el grupo de estudio entre 58% (aztreonam) a 69% (ceftazidima) y que la adición de un segundo antibiótico anti-pseudomónico mejora significativamente la sensibilidad, en el caso de fluoroquinolonas a cerca de 80% y en el de tobramicina o amikacina por arriba del 90% *in vitro*. Ejemplifica además que ante la ausencia de 3 factores de riesgo (uso de antibióticos EV en los últimos 90 días, antecedente de hospitalización en residencias de cuidado médico y la necesidad de ventilación mecánica invasiva al momento de su admisión) la susceptibilidad de *P. aeruginosa* a meropenem fue de un 93%

y ante presencia de estos factores de riesgo fue de un 80%.

En el estudio observacional retrospectivo realizado por Jones et al.<sup>3</sup> en el sistema de salud de veteranos de los EEUU<sup>3</sup> entre 2006 y 2010, se analizó el uso de tratamiento antibiótico para neumonía en 95.511 pacientes destacando un incremento durante el periodo de revisión en la prescripción inicial de vancomicina (16% a 31%), piperacilina-tazobactam (16% a 27%) e incremento de terapia inicial dual anti-pseudomona (5% a 11%). Sin embargo, durante el mismo periodo la detección de SAMR como agente causal demostrado de la neumonía desciende de 2,5% a 2,0% ( $p < 0,001$ ) y *P. aeruginosa* mantiene su estabilidad de 1,9% a 2,0% ( $p = 0,14$ ). Destaca además en el periodo de esta investigación un incremento en el uso de antibiótico con cultivos negativos de un 15% a 30% para terapia anti SAMR y un 21% a 33% para anti-pseudomona.

### Fundamento de la recomendación

A nivel mundial la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) es cercana a un 3%<sup>(4)</sup>, en Chile aparentemente es también un hecho infrecuente, la NAC por *S. aureus* sin definir su resistencia ha oscilado entre un 0,6% y 5,7% en diversas cohortes históricas<sup>5-10</sup>. El estudio más reciente en Chile corresponde a Saldías et al.<sup>10</sup> que examinó a 935 pacientes hospitalizados por NAC entre 2014 y 2017, detectaron la presencia de *S. aureus* en 19 casos (2%) y de las cepas aisladas 6 eran resistentes a oxacilina, de modo que del total de pacientes estudiados se detectó SAMR en apenas un 0,6% de los casos (datos no publicados).

Por otro lado, el Instituto de Salud Pública de Chile<sup>11</sup> reportó un incremento en la frecuencia de cepas comunitarias de SAMR durante el periodo de vigilancia 2012 a 2016, sin embargo, menos del 3% de las muestras estudiadas eran respiratorias.

Al igual que en los periodos de alta circulación de influenza previos a la pandemia de COVID-19, se pudo observar un incremento en la aparición de neumonías graves necrotizantes por *S. aureus* en relación a la infección por coronavirus SARS CoV-2, no obstante, se ha logrado definir con claridad que la infección bacteriana respiratoria concomitante al diagnóstico de COVID-19 tiene baja frecuencia, oscilando entre 1,2% a 7%<sup>12,13</sup>. Destacando además que, a modo de ejemplo, en la revisión sistemática y meta-análisis de Lansbury et al.<sup>13</sup> que incluyó a 3.834 pacientes con COVID-19, se pudo certificar coinfección por *S. aureus* en solo un paciente.

En suma, la probabilidad que una NAC sea causada por SAMR es sumamente baja, aún en escenario de pandemia, por lo que su cobertura debería estar destinada a aquellos pacientes con un importante antecedente epidemiológico de infección reciente y/o portación por SAMR en los últimos seis meses<sup>14,15</sup>, siempre en el contexto de un paciente grave con riesgo de tener una NAC por una bacteria resistente. En este sentido puede ser útil aplicar la clasificación de riesgo de Prina E et al.<sup>16</sup> o Escala PES (acrónimo de *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido y *Staphylococcus aureus* multiresistente), que fue recientemente validado por Ceccato et al.<sup>17</sup>. Esta escala detecta los principales factores de riesgo para desarrollar NAC por las bacterias resistentes referidas (Tabla 11) y el área bajo la curva (AUC) encontrado para la población general es de 0,78 y el valor predictivo negativo es de 98% para un punto de corte de 5 o más puntos en la definición de pacientes con alto riesgo de neumonía por estos 3 grupos de bacterias referidas. Dado su alto valor predictivo negativo, la puntuación PES puede ser una herramienta útil como un primer paso de una estrategia más amplia que incluya posteriores pruebas de diagnóstico avanzado.

Además, es importante considerar que el adicionar terapia anti SAMR empírica al tratamiento de la NAC se ha asociado a un incremento de la mortalidad, riesgo de falla renal, mayor frecuencia de infecciones por *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina y bacilos gram negativos<sup>18</sup>.

La información disponible en el mundo y en Chile de la frecuencia de NAC por *P. aeruginosa* es escasa, Arancibia et al.<sup>19</sup> reportaron hace 20 años una incidencia de 6,4% de *P. aeruginosa* en una cohorte prospectiva de 559 pacientes de España. Más recientemente Saldías et al. en el estudio ya referido<sup>10</sup> detectaron *P. aeruginosa* en 13 (1,4%) pacientes con una susceptibilidad antimicrobiana variable: 8 de ellas eran multisensibles, 3 resistentes a quinolonas, 1 resistente a ceftazidima y 1 resistente a cefepime<sup>10\*</sup>. En un estudio llevado a cabo en el sistema de salud de veteranos de los Estados Unidos entre 2015 y 2018 se evaluaron 5.300 pacientes con el diagnóstico de neumonía por *P. aeruginosa*<sup>20</sup>, el 89,1% provenían de su domicilio y el tiempo medio de la obtención de cultivo positivo para *P. aeruginosa* fue de 2 días desde su admisión, de modo que la gran mayoría de estos pacientes adquirieron esta infección en la comunidad. Un 12,4% correspondían a *P. aeruginosa* multiresistente y además un 22% era resistente a fluoroquinolonas, 19% a

**Tabla 11. Escala para evaluar el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad por patógenos PES**

Variable	Puntos
Edad > a 65 años	+2
Edad 40 a 65 años	+1
Sexo masculino	+1
Uso previo de antibióticos en el último mes	+2
EPOC y/o bronquiectasias	+2
Enfermedad renal crónica	+3
Estado mental alterado en servicio de urgencia	+2
Fiebre > 37,8 °C en servicio de urgencia	-1

0-1 puntos = bajo riesgo; 2-4 puntos = moderado riesgo; 5 o más puntos = alto riesgo. PES, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido y *Staphylococcus aureus* multiresistente.

carbapenémicos, 17% a cefalosporinas de espectro extendido, 15,3% a piperacilina-tazobactam y 13,1% a los aminoglucósidos.

Se estima que entre el 30 a 50% de las *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en pacientes con NAC corresponderán a una bacteria resistente a una o más clases de antibióticos<sup>20</sup>.

La posibilidad de hacer una mala elección al momento de iniciar un tratamiento antibiótico empírico para una neumonía por *P. aeruginosa* no es menor, en este sentido nos parece también de utilidad la aplicación del puntaje de Prina et al.<sup>16</sup> previamente referido.

En base a lo propuesto por Torres y Niederman<sup>21</sup> en aquellos pacientes con NAC y un puntaje PES  $\geq$  5 puntos se debería seguir los siguientes pasos:

- Conocer si existe colonización de vía aérea previa por *P. aeruginosa* y en el caso que se disponga de esta información ajustar la terapia antibiótica al antibiograma previo y esperar el resultado de los nuevos cultivos para sucesivos ajustes.
- Si no existe el antecedente, se debe esperar el resultado de la tinción de Gram de las muestras respiratorias, si se detecta bacilos gram negativos y el paciente fue expuesto a tratamiento antibiótico previo en los últimos 90 días, se plantea el uso de dos antibióticos de familias distintas contra *P. aeruginosa* dado la heterogeneidad de resistencia conocida con la condición de ajustar el esquema a un solo fármaco inmediatamente se encuentren disponibles la identificación del agente y su antibiograma.

## Conclusiones

En pacientes hospitalizados con factores de riesgo de infección por SAMR y *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda terapia empírica para NAC que requiere hospitalización (betalactámico solo o asociado a macrólido).

La escala PES puede ser de utilidad para descartar pacientes que requieran antibióticos de espectro extendido dado el alto valor predictivo negativo. En cambio con un puntaje  $\geq 5$  y colonización de vía aérea previa por *P aeruginosa* o SAMR o en la tinción de Gram de muestra respiratoria se detecte bacilos gram negativos y el paciente fue expuesto a tratamiento antibiótico previo en los últimos 90 días debe plantearnos la necesidad de terapia antibiótica extendida.

## Referencias bibliográficas

- METLAY JP, WATERER GW, LONG AC, ANZUETO A, BROZEK J, CROTHERS K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (7): e45-e67
- LUU Q, VITALE K, SHAN G, JAYAKUMAR R, VISWESH V. Evaluation of Guideline Recommendations for Dual Antipseudomonal Therapy in Hospitalized Adults with Pneumonia Using Combination Antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2020; 40 (11): 1089-98.
- JONES BE, JONES MM, HUTTNER B, STODDARD G, BROWN KA, STEVENS VW, et al. Trends in Antibiotic Use and Nosocomial Pathogens in Hospitalized Veterans With Pneumonia at 128 Medical Centers, 2006-2010. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (9): 1403-10.
- ALIBERTI S, REYES LF, FAVERIO P, SOTGIU G, DORE S, RODRIGUEZ AH, et al; GLIMP INVESTIGATORS. Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (12): 1364-76. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30267-5. Epub 2016 Sep 1.
- TRUCCO O, VICENCIO M, SALAMANCA L, OJEDA A, OYONARTE M, PRADO V. Participación de *Legionella pneumophila* en neumonía extrahospitalaria del adulto en Santiago. *Rev Chil Infect* 1993; 10: 89-95.
- SALDÍAS F, MARDÓNEZ JM, MARCHESSE M, VIVIANI P, FARÍAS G, DÍAZ A. Neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado. Cuadro clínico y factores pronósticos. *Rev Med Chile* 2002; 130: 1373-82.
- RIQUELME R, RIQUELME M, RIOSECO ML, GÓMEZ V, GIL R, TORRES A. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado, Puerto Montt, Chile. *Rev Med Chile* 2006; 134: 597-605.
- DÍAZ A, BARRÍA P, NIEDERMAN M, RESTREPO MI, DREYSE J, FUENTES G, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile. The increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest* 2007; 131: 779-87.
- LUCHSINGER V, RUIZ M, ZUNINO E, MARTÍNEZ MA, MACHADO C, PIEDRA PA, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013; 68: 1000-6.
- SALDIAS PEÑAFIEL F, GASSMANN PONIACHIK J, CANELO LÓPEZ A, DÍAZ PATIÑO O. Características clínicas de la neumonía adquirida en la comunidad del adulto inmunocompetente hospitalizado según el agente causal [Features of community-acquired pneumonia in immunocompetent hospitalized adults according to the causal agent]. *Rev Med Chil*. 2018; 146 (12): 1371-83. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018001201371. PMID: 30848739.
- INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE (Acceso 31/10/2022) [https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinStahylococcusResistente-20062018A%20\(1\).pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinStahylococcusResistente-20062018A%20(1).pdf)
- KARABA SM, JONES G, HELSEL T, LEIGH SMITH L, AVERY R, DZINTARS K, et al. Prevalence of Co-infection at the Time of Hospital Admission in COVID-19 Patients, A Multicenter Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021; 8 ofaa578 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa578>
- LANSBURY L, LIM B, BASKARAN V, LIM WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2020; 81: 266-75 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
- DANGERFIELD B, CHUNG A, WEBB B, SEVILLE MT. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (2): 859-64. doi: 10.1128/AAC.01805-13. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24277023; PMCID: PMC3910879.
- PARENTE DM, CUNHA CB, MYLONAKIS E, TIMBROOK TT. The Clinical Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Screening to Rule Out MRSA Pneumonia: A Diagnostic Meta-analysis With Antimicrobial Stewardship Implications. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (1): 1-7. doi: 10.1093/cid/ciy024. PMID: 29340593.
- PRINA E, RANZANI OT, POLVERINO E, CILLÓNIZ C, FERRER M, FERNANDEZ L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (2): 153-60. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-305OC. PMID: 25521229.
- CECCATO A, MENDEZ R, EWIG S, DE LA TORRE MC, CILLONIZ C, GABARRUS A, et al. Validation

- of a Prediction Score for Drug-Resistant Microorganisms in Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18 (2): 257-65. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-558OC. PMID: 32915057.
- 18.- JONES BE, YING J, STEVENS V, HAROLDSEN C, HE T, NEVERS M, et al. Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (4): 552-60.
- 19.- ARANCIBIA F, BAUER TT, EWIG S, MENSA J, GONZALEZ J, NIEDERMAN MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (16): 1849-58. doi: 10.1001/archinte.162.16.1849. PMID: 12196083.
- 20.- CAFFREY AR, APPANEAL HJ, LIAO JX, PIEHL EC, LOPES V, PUZNIAK LA. Treatment Heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (8): 1033. doi: 10.3390/antibiotics11081033. PMID: 36009902; PMCID: PMC9405358.
- 21.- TORRES A, NIEDERMAN MS. Too Much or Too Little Empiric Treatment for *Pseudomonas aeruginosa* in Community-acquired Pneumonia? *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18 (9): 1456-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.202107-762ED. PMID: 34468288; PMCID: PMC8489867.

## Uso de macrólidos o fluoroquinolonas en pacientes con NAC grave

**Pregunta 8: ¿En pacientes adultos inmunocompetentes con neumonía grave adquirida en la comunidad, la adición de macrólidos o fluoroquinolonas a la terapia antibiótica empírica con agentes betalactámicos mejora el pronóstico?**

### Recomendación

El uso de fármacos betalactámicos asociado a macrólidos es más efectivo que la monoterapia con betalactámicos en pacientes inmunocompetentes con NAC grave (recomendación moderada con calidad de evidencia alta).

Se recomienda el uso de fármacos betalactámicos más macrólidos o betalactámicos más fluoroquinolonas respiratorias en pacientes con NAC grave (recomendación fuerte, de mejor calidad de la evidencia para macrólidos que fluoroquinolonas pero con calidad baja).

### Resumen de la evidencia

Varias guías recomiendan el uso de dos antibióticos en lugar de uno en el tratamiento empírico inicial para disminuir la mortalidad en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>1,2</sup>.

En esta revisión sistemática, se encontraron estudios observacionales de baja calidad y revisiones sistemáticas. Sin embargo, no se identificaron ECA que realicen una comparación directa de macrólidos con fluoroquinolonas asociados a fármacos betalactámicos como terapia antibiótica inicial empírica en pacientes con NAC grave.

Una cohorte prospectiva realizada en Japón, incluyó 78 pacientes con NAC hospitalizado en UCI. Se comparó monoterapia con fármacos betalactámicos versus betalactámicos más macrólidos y se encontró una diferencia significativa en reducción de la mortalidad a los 30 días en el grupo con macrólidos (OR: 0,29; IC95% 0,09-0,96;  $p = 0,04$ )<sup>3</sup>.

Adrie et al. realizaron un estudio observacional de pacientes inmunocompetentes con NAC ingresados a UCI en Francia. Ellos compararon el impacto en la mortalidad a los 60 días del uso de monoterapia versus terapia antibiótica dual. La terapia antibiótica inicial adecuada disminuyó notablemente la mortalidad a los 60 días. La terapia dual mejoró la probabilidad de una terapia inicial adecuada, pero no predijo una disminución de la mortalidad a los 60 días. Además, la terapia dual

con un fármaco betalactámico más macrólidos o fluoroquinolonas no aumentó el riesgo de neumonía nosocomial ni de bacterias multirresistentes<sup>4</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis de Horita et al.<sup>5</sup>, incluyó 14 estudios no ECA de pacientes con NAC hospitalizados en que comparó el uso de fármacos betalactámicos asociado a macrólidos versus monoterapia con betalactámicos. Los resultados sugirieron que los betalactámicos más macrólidos, disminuyen la muerte por todas las causas solo para los casos graves de NAC.

En un estudio observacional retrospectivo de la base de datos CAPO (acrónimo de *Community-Acquired Pneumonia Organisation*), un total de 549 pacientes hospitalizados con NAC y con un hemocultivo positivo, se clasificaron en función de la presencia o ausencia de un macrólido en su régimen antimicrobiano inicial. El patógeno más frecuente fue el *S.pneumoniae* (73%) y un 27% de los pacientes ingresó a la UCI. La mortalidad hospitalaria para el grupo de macrólidos fue de 7,3% y para el grupo sin macrólidos fue de 18,9%;  $p < 0,001$ . El riesgo ajustado de mortalidad hospitalaria fue 46% más bajo para los pacientes tratados con un macrólido en comparación con los que no lo tenían (RR: 0,54; IC95% 0,30-0,98;  $p = 0,043$ )<sup>6</sup>.

Una cohorte prospectiva española publicada por Ceccato et al.<sup>7</sup>, incluyó 1.700 pacientes con NAC y comparó el uso de fármacos betalactámicos más macrólidos versus betalactámicos más fluoroquinolonas según el nivel de proteína C reactiva sérica. La combinación de un fármaco betalactámico con un macrólido se asoció con una disminución de la mortalidad en pacientes con NAC neumocócica y alta respuesta inflamatoria sistémica.

La revisión sistemática realizada por Sligl et al.<sup>8</sup>, incluyó 28 estudios observacionales (no ECA) con 9.850 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en estado crítico. Se comparó la terapia con macrólidos con otros regímenes de antibióticos y valoraron la mortalidad. Ellos encontraron que el uso de macrólidos se asoció con una reducción relativa significativa del 18% (3% absoluta) en la mortalidad en comparación con las terapias sin macrólidos.

Similares resultados se encontraron en el metaanálisis de Lee et al.<sup>9</sup>. El tratamiento combinado con fármacos betalactámicos asociado a macrólidos en comparación con el tratamiento combinado con betalactámicos asociado a fluoroquinolonas para la NAC grave puede ser más eficaz para reducir la mortalidad general y la duración de la estancia hospitalaria.

Un reciente metaanálisis realizado por Li et al.<sup>10</sup> incluyó un total de 17 estudios de pacientes con NAC hospitalizado grave, 11 estudios retrospectivos y 6 estudios prospectivos, en los que participaron un total de 16.684 pacientes. Los datos actuales indican que la terapia combinada de fármacos betalactámicos más fluoroquinolonas se asocia con tasas de mortalidad más altas que el tratamiento combinado con fármacos betalactámicos más macrólidos.

## Conclusiones

Según la evidencia disponible con revisiones sistemáticas de la literatura que incluyen estudios observacionales de baja calidad<sup>4</sup>, el panel de expertos recomienda un tratamiento antibiótico empírico combinado en NAC grave que incluya cobertura antineumocócica, idealmente emplear un fármaco betalactámico asociado a una fluoroquinolona respiratoria o macrólido, siendo de preferencia este último. Es importante decir que este tratamiento siempre debe ser en su inicio por vía parenteral, aspecto importante a considerar al elegir el uso de macrólidos.

## Referencias bibliográficas

- 1.- METLAY JP, WATERER GW, LONG AC, ANZUETO A, BROZEK J, CROTHERS K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (7): e45-e67.
- 2.- LIM WS, SMITH DL, WISE MP, WELHAM SA. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *BMJ Open Respir Res*. 2015; 2 (1): e000091.
- 3.- ITO A, ISHIDA T, TACHIBANA H, NAKANISHI Y, TOKIOKA F, YAMAZAKI A, et al. Usefulness of  $\beta$ -lactam and macrolide combination therapy for treating community-acquired pneumonia patients hospitalized in the intensive care unit: Propensity score analysis of a prospective cohort study. *J Infect Chemother* 2021; 27 (10): 1447-53.
- 4.- ADRIE C, SCHWEBEL C, GARROUSTE-ORGEAS M, VIGNOUD L, PLANQUETTE B, AZOULAY E, et al. Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance. *Crit Care* 2013; 17 (6): R265.
- 5.- HORITA N, OTSUKA T, HARANAGA S, NAMKOONG HO, MIKI M, MIYASHITA N, et al. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016; 21 (7): 1193-200.
- 6.- ARNOLD FW, LOPARDO G, WIEMKEN TL, KELLEY R, PEYRANI P, MATTINGLY WA, et al. Macrolide therapy is associated with lower mortality in community acquired bacteraemic pneumonia. *Respiratory Medicine* 2018; 140: 115-21.
- 7.- CECCATO A, CILLONIZ C, MARTIN-LOECHES I, FERRER M, NIEDERMAN MS, AND TORRES A. Effect of combined  $\beta$ -lactam/macrolide therapy on mortality according to the microbial etiology and inflammatory status of patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2019; 155 (4): 795-804.
- 8.- SLIGL WI, ASADI L, EURICH DT, TJOSVOLD L, MARRIE TJ, MAJUMDAR SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42 (2): 420-32.
- 9.- LEE JH, KIM HJ, KIM YH. Is  $\beta$ -lactam plus macrolide more effective than  $\beta$ -lactam plus fluoroquinolone among patients with severe community-acquired pneumonia?: a systemic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2017; 32 (1): 77-84.
- 10.- LI J, PENG Y, LI X. Meta-analysis of the effects of combination therapies of  $\beta$ -lactams and fluoroquinolones or macrolides in the treatment of community-acquired pneumonia. *Am J Transl Res* 2021; 13 (4): 2439-46.

## Uso de corticoides en pacientes con NAC grave

**Pregunta 9: ¿En pacientes adultos inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad grave, el uso de corticoides comparado con no usarlos, mejora el pronóstico?**

### Recomendación

En pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave sugerimos no usar corticoides en forma rutinaria (recomendación condicional basado en calidad de la evidencia moderada).

### Resumen de la evidencia

Los corticoides se han utilizado como tratamiento complementario de la NAC con el objetivo de atenuar la activación marcada y persistente del sistema inmunológico. Sin embargo, el uso de corticoides en pacientes con NAC grave continúa siendo controversial<sup>1</sup>.

Varias revisiones sistemáticas y no sistemáticas coinciden en no recomendar corticoides de rutina y evaluar en forma individualizada<sup>1-4</sup>. Algunas revisiones incluso muestran que el riesgo es mayor cuando se trata a los pacientes con corticoides<sup>5,6</sup>. Las revisiones están basadas en ensayos clínicos, algunos de ellos de más de una década de antigüedad y/o incluyen pacientes con NAC no grave. A su vez, las guías británicas establecen que "... los esteroides no se recomiendan en el tratamiento de rutina de la NAC de alta gravedad", lo mismo recomiendan las últimas guías ATS/IDSA, excepto si existe una condición de NAC y shock refractario<sup>7,8</sup>.

Este panel de expertos revisó tres ECA y cinco revisiones sistemáticas que analizan esta controversia.

Torres et al.<sup>9</sup> realizaron un ECA multicéntrico en España, donde incluyeron pacientes con NAC grave y proteína C reactiva sérica (PCR) > 150 mg/L al ingreso. El estudio se llevó a cabo durante ocho años y aleatorizó a 61 pacientes a metilprednisolona y a 59 pacientes a placebo durante cinco días. El estudio mostró una reducción significativa en el fracaso del tratamiento de 18%, definido como una combinación de desarrollo de shock, necesidad de ventilación mecánica, muerte o progresión radiográfica. No se observó diferencias estadísticas significativas en la mortalidad ni en la estadía hospitalaria.

El estudio de Blum et al., realizado en Suiza, incluyó 802 pacientes con NAC que fueron aleatorizados a recibir prednisona 50 mg/día por vía oral durante 7 días versus placebo. El tratamiento con esteroides se asoció con una reducción signifi-

ficativa en el tiempo hasta la estabilidad clínica (1,4 días) y el alta hospitalaria fue 1 día más corta. No obstante, no se encontraron diferencias en el ingreso a la UCI ni en la mortalidad y hubo un aumento de los eventos adversos, mayoritariamente hiperglucemia<sup>10</sup>.

Un reciente ECA doble ciego controlado publicado por Meduri et al.<sup>11</sup> incluyó 584 pacientes con NAC grave. El grupo de intervención recibió metilprednisolona durante 21 días (40 mg de metilprednisolona por 7 días, 20 mg por 7 días, 12 mg por 7 días) versus placebo. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a 60 días entre los dos grupos (OR ajustada: 0,90; IC95% 0,57-1,40; p = 0,63).

Una revisión sistemática y metaanálisis realizados por Wan et al. incluyó nueve ECA (1.667 pacientes) y seis estudios de cohortes (4.095 pacientes) de pacientes con NAC en que se evaluó el uso vs no uso de corticoides. Se utilizó metilprednisolona en promedio 30 mg/día durante 7 días, sin embargo, no se observó efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad (RR: 0,72; IC95% 0,43-1,21; rango de evidencia, bajo) en pacientes con NAC hospitalizados y NAC grave. Si encontraron una reducción del riesgo de SDRA y una menor estadía hospitalaria<sup>2</sup>.

La revisión sistemática de la literatura realizada por Tirapegui et al.<sup>12</sup> evaluó 10 revisiones sistemáticas y 15 estudios primarios que incluyeron pacientes hospitalizados con NAC grave. Ellos concluyeron que la terapia con corticosteroides redujo significativamente la mortalidad por todas las causas (RR: 0,58; IC95% 0,40 a 0,84), el fracaso clínico temprano, el riesgo de SDRA, necesidad de ventilación mecánica y disminución de la estancia hospitalaria. La terapia con corticosteroides aumentó el riesgo de hiperglucemia. No obstante, casi la mitad de los estudios primarios que analizaron mortalidad fueron realizados antes del año 2010.

En la revisión y metaanálisis realizados por Huang et al.<sup>3</sup> se incluyeron 9 ECA (914 pacientes) con NAC grave. Ellos encontraron que la terapia adyuvante con corticosteroides sistémicos fue eficaz y segura para los pacientes con NAC grave, encontrándose una reducción de la estadía en UCI y de la necesidad de ventilación mecánica. Además, se observó una reducción de la mortalidad al usar prednisolona o metilprednisolona (OR: 0,37, IC95% 0,19-0,72), en cambio con hidrocortisona no se encontró diferencias en la mortalidad.

El impacto de los corticoides en pacientes adultos con NAC grave por virus Influenza, fue

evaluado en una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Ni et al<sup>5,6</sup>. Se incluyeron diez estudios observacionales prospectivos y retroactivos, con un total de 6.548 pacientes. Se encontró una heterogeneidad significativa en todas las medidas de resultado excepto en la estancia en la UCI (I2 = 38%, p = 0,21). En comparación con el placebo, los corticosteroides se asociaron con una mayor mortalidad (RR: 1,75, IC95% 1,30~2,36, Z = 3,71, p = 0,0002). También el uso de corticoides se asoció a una estancia prolongada en la UCI y una mayor tasa de infección secundaria<sup>5,6</sup>.

Wu et al.<sup>13</sup> realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que incluyeron 10 ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon la terapia con corticosteroides versus la atención estándar en 729 pacientes con NAC grave. Ellos encontraron que el tratamiento con corticosteroides se asoció significativamente con una reducción de la mortalidad hospitalaria (RR: 0,49; IC95% 0,29-0,85) y reducción de la duración de la estancia hospitalaria.

Harris et al.<sup>14</sup> recientemente publican una revisión de la literatura donde analizan la evidencia y las recomendaciones para el uso de la terapia adyuvante con corticosteroides en la NAC. Seleccionaron un ECA y dos revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las guías de práctica clínica sobre el manejo de la NAC también fueron revisadas e incluidas para discusión en este artículo. Los resultados de estos estudios sugieren que la terapia adyuvante con corticosteroides es relativamente beneficiosa y segura en el tratamiento de pacientes con NAC con el mayor margen de beneficio demostrado en pacientes con NAC grave.

Finalmente, en pacientes hospitalizados con neumonía por virus SARS-CoV-2, que requieran oxigenoterapia o ventilación mecánica, el uso de dexametasona ha demostrado mejorar la mortalidad<sup>15</sup>.

## Conclusión

Es muy probable que las discrepancias con respecto al beneficio de los corticosteroides sobre la mortalidad en pacientes con NAC grave se deben a la heterogeneidad encontrada dentro de las poblaciones estudiadas. La evidencia más reciente que incluye varios ECA<sup>9-11</sup> reporta que el uso de corticoides no tiene impacto en la mortalidad de pacientes con NAC grave. Lo cual apoya la recomendación de este consenso de no usar de forma rutinaria corticoides sistémicos en estos pacientes, con excepción de pacientes con

COVID-19 hospitalizados con requerimientos de oxigenoterapia o ventilación mecánica.

## Referencias bibliográficas

- 1.- PÓVOA P, COELHO L, SALLUH J. When should we use corticosteroids in severe community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2021;34(2):169-74.
- 2.- WAN YD, SUN TW, LIU ZQ, ZHANG SG, WANG LX, KAN QC. Efficacy and safety of corticosteroids for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016; 149 (1): 209-19.
- 3.- HUANG J, GUO J, LI H, HUANG W, ZHANG T. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (13): e14636.
- 4.- BOERSMA WG, SNIJDERS D. Adjuvant treatment with corticosteroids: what is the benefit in patients with community-acquired pneumonia? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021; 165.
- 5.- NI YN, CHEN G, SUN J, LIANG BM, LIANG ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019; 23 (1): 99.
- 6.- NI YN, CHEN G, SUN J, LIANG BM, LIANG ZA. Correction to: The effect of corticosteroids on the mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24 (1): 376.
- 7.- LIM WS, BAUDOUIN SV, GEORGE RC, HILL AT, JAMIESON C, LE JEUNE I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 (suppl 3): iii1-55.
- 8.- METLAY JP, WATERER GW, LONG AC, ANZUETO A, BROZEK J, CROTHERS K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (7): e45-e67.
- 9.- TORRES A, SIBILA O, FERRER M, POLVERINO E, MENENDEZ R, MENSA J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalised patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 677-86.
- 10.- BLUM CA, NIGRO N, BRIEL M, SCHUETZ P, ULLMER E, SUTER-WIDMER I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9977): 1511-58.
- 11.- MEDURI GU, SHIH M-C, BRIDGES L, MARTIN TJ,

- EL-SOLH A, SEAM N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1009-23.
- 12.- TIRAPEGUI F, DÍAZ O, SALDÍAS F. Uso de corticoides sistémicos en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enferm Respir* 2018; 34 (4): 236-48.
- 13.- WU WF, FANG Q, HE GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018; 36 (2): 179-84.
- 14.- HARRIS LK, CRANNAGE AJ. Corticosteroids in Community-Acquired Pneumonia: A Review of Current Literature. *J Pharm Technol*. 2021; 37(3): 152-60.
- 15.- RECOVERY COLLABORATIVE GROUP; HORBY P, LIM WS, EMBERSON JR, MAFHAM M, BELL JL, LINSELL L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.