



¿Cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico de la neumonía?

Br. Agustina De Santis. Dras. Noelia Speranza, Stephanie Viroga.

La neumonía es una forma de presentación de las infecciones de las vías respiratorias bajas agudas.¹ Se pueden clasificar en función de:

1. lugar de adquisición:

-**Neumonía adquirida en la comunidad o neumonía extra hospitalaria (NAC):** producida por microorganismos fuera del ámbito hospitalario.

-**Neumonía intrahospitalaria o nosocomial (NIH):** comienza después de 48 horas del ingreso hospitalario. Dentro de esta entidad se encuentra la **neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)** que es la NIH que aparece en pacientes bajo ventilación mecánica (VM).

2. presentación clínica:

-**Neumonía típica**, habitualmente causada por *Streptococcus pneumoniae*, se caracteriza por ser de evolución aguda con fiebre y síntomas respiratorios,

-**Neumonía atípica**, caracterizada por una presentación clínica subaguda, escasos síntomas respiratorios y manifestaciones extra respiratorias. Habitualmente causada por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (ex *Chlamydia pneumoniae*), entre otros.

El tratamiento con antibióticos en esta patología es esencial para su resolución adecuada. Su indicación precoz reduce las complicaciones, disminuye los tiempos de recuperación y la morbimortalidad.¹

La antibioticoterapia debe ajustarse al microorganismo causal, presencia de comorbilidades y epidemiología local.

La pauta posológica de un medicamento incluye la dosis, el intervalo interdosis, la vía de administración, forma farmacéutica y duración del tratamiento.

Las pautas actuales de tratamiento de muchas infecciones son propuestas en forma arbitraria, en base a la sensibilidad del microorganismo, las concentraciones plasmáticas alcanzadas con estos antibióticos, el tipo de infección, la gravedad de la misma y el huésped.

Si bien existen excepciones en los que la duración del tratamiento tiene sustrato basado en la evidencia, en la mayoría de los casos se han considerado exclusivamente criterios clínicos y microbiológicos empíricos.

En el caso de la duración óptima del tratamiento antibiótico en los diferentes tipos de neumonía no está completamente establecida, existiendo discrepancias incluso entre diversas guías clínicas publicadas hasta la fecha. ²

En las últimas décadas se ha comenzado a revisar científicamente este aspecto, y es importante correlacionar los hallazgos de estos estudios con las recomendaciones actuales y la práctica clínica habitual.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Scielo. Se utilizaron las palabras claves: “*pneumonia AND antibiotic duration treatment*” y los siguientes filtros: *Clinical Trial, Review, Guideline*. Se limitó la fecha de publicación a 10 años. En la base de datos Scielo la búsqueda se restringió a estudios regionales.

Se encontraron guías internacionales para el tratamiento tanto de NAC como de NIH. En la tabla 1 se detallan las distintas guías y las pautas de tratamiento recomendadas.

Comenzando con NAC, la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*, recomienda para su tratamiento una duración de 5 a 7 días ambulatorio y enumera situaciones en las que conviene prolongar el tratamiento como: persistencia de fiebre de más de 72 horas, presencia de más de un criterio de inestabilidad clínica, cobertura inicial inadecuada y complicaciones extrapulmonares como endocarditis y meningitis. En NAC que requiere hospitalización recomienda 7 a 10 días de tratamiento antibiótico; si requiere el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) 7 a 14 días, y si existe sospecha de aspiración o infección por *Pseudomonas aeruginosa*, 14 días. ³

La *British Thoracic Society (BTS)*, establece para los pacientes de manejo ambulatorio y para la mayoría de los pacientes admitidos en el hospital con NAC de severidad leve/moderada (basado en scores y juicio clínico), un tratamiento antibiótico de 7 días de duración. En casos severos y neumonía de etiología bacteriana desconocida, propone 7 a 10 días. En caso de sospecha de neumonía por *Staphylococcus aureus* o bacilos gram negativos, se debe extender la terapia de 14 a 21 días. ⁴

La *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* y la *American Thoracic Society (ATS)* recomiendan como mínimo 5 días de tratamiento antibiótico y enfatizan que antes de finalizarlo no deberían haber signos clínicos de inestabilidad. ⁵

El equipo *CONSENSUR* plantea 5 a 7 días tratamiento ambulatorio y en sala hospitalaria, y si se sospecha neumonía por *Legionella* 21 días. Si se requiere ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), la duración de la terapia es de 7 a 10 días. ⁶

La *Swedish Society of Infectious Diseases* recomienda tanto para neumonía no grave y neumonía grave de etiología desconocida con un curso clínico sin complicaciones, 7 días de tratamiento. ⁷

Por último la guía NICE (del inglés National Institute for Health and Care Excellence), hace referencia a las dos entidades, NAC y NIH, y destaca la utilidad de medir la proteína C reactiva

(PCR) para guiar el inicio del tratamiento en pacientes con diagnóstico poco claro de neumonía, y en atención primaria. De acuerdo a los niveles de PCR la antibioticoterapia se instauraría de la siguiente manera:

- Si los niveles de PCR son menores de 20 mg/litro, no iniciar antibióticos,
- si se encuentran entre 20 y 100 mg/litro considerar una prescripción retrasada en caso de que los síntomas empeoren.
- Comenzar antibióticos si los niveles de PCR son mayores a 100 mg/litro.

Sugiere en NAC leve 5 días de tratamiento y con un solo antibiótico, y en NAC moderada/severa 7 a 10 días. En NIH la duración del tratamiento antibiótico recomendada es de 5 a 10 días.⁸

Tabla 1. Duración de tratamiento recomendada para neumonía según guías internacionales.

Guía.	Duración de tratamiento recomendada para NAC.	Duración de tratamiento recomendada para NIH.
IDSA/ATS (2007) ⁵	5 días.	-
BTS (2009) ⁴	7 días.	-
Consensus II (2010) ⁶	5 - 7 días para NAC de tratamiento ambulatorio y en sala. 7-10 días si internación UCI. 21 días si microorganismo aislado <i>Legionella spp.</i>	-
SEPAR (2010) ³	5-7 días ambulatorio. 7-10 días si requiere hospitalización.	-
Swedish Society of Infectious Diseases (2012) ⁷	7 días.	-
IDSA/ATS (2016) ¹⁰	-	7 días.
International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines (2017) ⁹	-	7 - 8 días.
NICE (2018) ⁸	5 días.	5 - 10 días.

En cuanto a NIH y NAV, las siguientes asociaciones *European Respiratory Society (ERS)*, *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* y ALAT, elaboraron una guía con recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas entidades. Sugieren 7 a 8 días de tratamiento

antibiótico en pacientes con NAV sin las siguientes condiciones: inmunocompromiso, fibrosis quística, absceso pulmonar, neumonía cavitada o necrotizante; y con una buena respuesta clínica. En caso de no responder adecuadamente a la terapia empírica inicial proponen prolongar la antibioticoterapia.⁹

La guía IDSA hace referencia principalmente a NAV, y aconseja 7 días de tratamiento. Destaca la evidencia a favor de la antibioticoterapia de corta duración por reducir la exposición antibiótica y la neumonía recurrente debido a microorganismos multiresistentes.¹⁰

Además de las recomendaciones de las guías, se analizaron los datos de tres revisiones.

Kaziani et al. en una revisión analizaron ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con NAC y en pacientes con NIH. Concluyen acerca de la no inferioridad de la antibioticoterapia de duración corta versus larga tanto para NAC como para NIH y NAV.

En los pacientes con NAC, 5 días de antibioticoterapia se asoció a **buenos resultados clínicos, disminución de la estadía y readmisión hospitalaria.**

Para pacientes con NIH y NAV sugieren 7 días de tratamiento y discuten que los tratamientos prolongados no previenen **recurrencias** sino que favorecen la resistencia antibiótica y exposición a efectos adversos.

Este grupo de estudio analizó además la utilidad de procalcitonina (PCT) en protocolos de discontinuación y para de-escalar el tratamiento antibiótico. Concluyen que a pesar de su costo el beneficio que aporta lo supera ampliamente ya que reduciría el consumo antibiótico, los efectos adversos derivados de éste, la resistencia antibiótica y la estadía hospitalaria.¹¹

Postma et al. analizaron dos ensayos clínicos aleatorizados. En uno de ellos los pacientes fueron randomizados a discontinuar el tratamiento antibiótico luego del tercer día (en el cual habían mejoras clínicas por ejemplo: descenso de la fiebre y frecuencia respiratoria) y el otro grupo a continuarlo por 5 días más. Los resultados fueron comparables entre ambos grupos. Éste resultado se confirma con otro ensayo clínico randomizado similar, en donde los pacientes eran randomizados luego del quinto día a cesar el tratamiento o continuarlo a criterio del clínico tratante. Se concluyó que interrumpir el tratamiento después de 5 días conlleva a resultados equivalentes y a una menor exposición antibiótica.¹²

Pinzone et al. en una revisión destacan que numerosos ensayos clínicos han demostrado la no inferioridad del tratamiento antibiótico acortado, en comparación con el de larga duración para el tratamiento de NAC. Analizaron cinco estudios que comparaban la eficacia del tratamiento antibiótico de corta duración versus larga duración utilizando misma dosis y mismo antibiótico utilizando variables clínicas. Uno de ellos, un ensayo clínico randomizado doble ciego controlado con placebo, compara la no inferioridad del tratamiento con amoxicilina 1 gramo intravenoso cada 6 horas por 3 días versus 8 días. Este estudio se realizó en 186 pacientes adultos hospitalizados con NAC leve-moderada. Aquellos que mostraban una mejoría clínica a los 3 días de tratamiento eran randomizados a 5 días de amoxicilina (750 mg cada 8 horas) o placebo. Los grupos eran similares entre sí, salvo mayor número de pacientes fumadores y de síntomas a la admisión en el grupo de 3 días de tratamiento. Ambos grupos tuvieron mismas tasas de curación y misma resolución de síntomas.

También se discute en dicha revisión el rol de la PCT como parámetro bioquímico para iniciar y discontinuar la antibioticoterapia en NAC. Se analizaron estudios en donde se concluye que la inclusión de este parámetro bioquímico en algoritmos clínicos, puede tener un impacto en la reducción de la exposición antibiótica y con ello en el desarrollo de resistencia y costos en salud.

13

En suma.

La reducción del tratamiento antibiótico aporta beneficios importantes como es el descenso de las resistencias microbianas, la disminución de los efectos adversos y la mejor adherencia al tratamiento. Según la evidencia de las revisiones analizadas la antibioticoterapia de corta duración versus larga duración demostró ser igual de eficaz, por lo que se podrían realizar tratamientos acortados y disminuir la exposición antibiótica tanto para NAC como para NIH.

Los estudios hacen referencia a variables clínicas algunas importantes, otras menos, pero no hay estudios de correlato microbiológico ni con parámetros duales.

Por otro lado, para NAC la mayor parte de los estudios se han centrado en NAC leves-moderadas por lo que se precisan mayor número de ensayos clínicos para evaluar los resultados en pacientes con NAC grave y en aquellos con edad avanzada.

Se destaca el valor que algunos autores le han dado a la PCT tanto para iniciar como para discontinuar la antibioticoterapia y su inclusión en algoritmos de tratamiento para los diferentes tipos de neumonía; sin embargo no hay rango de valores establecidos para ello. En cambio para PCR como marcador si hay rangos establecidos para guiar la terapéutica.

Si bien es clara la tendencia a acortar tratamientos antibióticos en el tratamiento de las neumonías (que se refleja en todas las guías clínicas y grupos de trabajo), justificada en atender el gran problema de resistencia y favorecer la adherencia a los tratamientos, el correlato en estudios clínicos, microbiológicos y farmacológicos que den sustrato a éstas es por ahora escasa, y sería necesario abirdarlos.

Bibliografía:

1 T.R.Harrison; Principios de Medicina Interna. Mexico:MC GrawnHill Interamericana en España;2001:1729-1738.

2 Dawson-Hahn E et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017;;34(5):511-519

3 Menéndez R, Torres A, Aspa J. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).Arch Bronconeumol. 2010;46(10):543–558.

4 W. S. Lim, S. V. Baudouin, R. C. George et al., “BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009,” Thorax, vol. 64, no. 3, pp. 1–55, 2009.

5 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al., Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44: S27–S72.

- 6 C. Bantar, D. Curcio, A. Jasovich, H. Bagnulo. "Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II)", *Rev Chil Infect* 2010; 27 (Supl 1): 9- 38.
- 7 Spindler C, Stralin K, Eriksson L, Hjerd Goscinski G, Holmberg H, Lidman C, et al. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults- Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 885-902.
- 8 Pneumonia in adults: diagnosis and management. Clinical Guidance. NICE. 2014. 1-27.
- 9 Torres A, Niederman M, Chastre J. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50:1-26.
- 10 Kalil A, Metersky M, Klompas M. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American. *CID* 2016;63:61-111.
- 11 Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Apr;30(2):221-225.
- 12 Postmaa D, Van Werkhovenb C, Oosterheerta J. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: rational decision making and interpretation of guidelines. 2017 vol 23 no 3 204-210.
- 13 Pinzone M, Cacopardo B, Abbo L. Duration of Antimicrobial Therapy in Community Acquired Pneumonia: Less Is More. *The Scientific World Journal*. 2014; 1-8.