

El tratamiento antibiótico por 3 días no es inferior al tratamiento por 8 días en pacientes hospitalizados por una neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que cumplen criterio de estabilidad clínica.

Dr. Sebastián Lux Febre. Becado Enfermedades Respiratorias. Universidad de Chile. Instituto Nacional del Tórax

Dr. Rodrigo Gil Dib. Profesor Asistente Universidad de Chile. Centro Respiratorio. Clínica Las Condes

Aurélien Dinh, Jacques Ropers, Clara Duran et al. Discontinuing β -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: 1195–203

Pregunta: En pacientes hospitalizados por una NAC, ¿hay diferencia en tratarlos con antibióticos beta lactámicos por 3 u 8 días?

Diseño: Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo y de no inferioridad.

Contexto: 16 hospitales en Francia.

Pacientes: 310 pacientes mayores de 18 años (edad media 73 años, 60% hombres), con NAC hospitalizados, que no requerían ingreso a unidades de pacientes críticos, y que a las 72 horas de tratamiento con antibióticos beta lactámicos alcanzaban estabilidad clínica (temperatura \leq a 37,8° C, frecuencia cardíaca $<$ a 100 por minuto, frecuencia respiratoria $<$ a 24 por minuto, saturación de oxígeno \geq a 90% y estado mental normal).

Se excluyeron los pacientes que tenían neumonías graves o con complicaciones, inmunosupresión conocida, neumonía asociada a la atención en salud, neumonía aspirativa u otra infección que requiriese antibióticos concomitantes, sospecha de infección por *Legionella* u otro microorganismo intracelular.

Intervenciones: Los pacientes que cumplían criterios de estabilidad clínica a los 3 días de tratamiento antibiótico se aleatorizaron en dos grupos, uno recibe amoxicilina 1 gramo + ácido clavulánico 125 mg vía oral cada 12 horas por cinco días (n=151) y el otro recibe placebo en comprimidos indistinguibles del antibiótico (n=152).

Desenlaces:

Primario: curación a los 15 días del inicio de la terapia antibiótica, definida por temperatura \leq a 37,8° C, resolución o mejoría de los síntomas respiratorios y ausencia de antibióticos adicionales por cualquier razón. Se definió un margen de no inferioridad de 10 puntos porcentuales.

Secundarios: curación y mortalidad por todas las causas a los 30 días, frecuencia y severidad de efectos adversos, síntomas de neumonía y calidad de vida, duración de la hospitalización, tiempo de recuperación para reinicio actividades, y adherencia a tratamiento-

Financiamiento: Ministerio de Salud de Francia el que no participó en el diseño, recolección ni interpretación de datos, o escritura del estudio.

Resultados:

Desenlace principal	Placebo n=152	Antibiótico n=151	Diferencia de riesgo (Intervalo Confianza 95%)
Curación a 15 días			
Por intención de tratamiento	117/152 (76,9%)	102/151 (67,5%)	9,4% (-0,4 a 20,0)
Por protocolo	113/145 (77,9%)	100/146 (68,4%)	9,4% (-0,2 a 20,3)

Desenlaces secundarios			
Curación a 30 días			
Por intención de tratamiento	109/152 (71,7%)	109/151 (72,1%)	-0,5 (-11,3 a 9,9)
Por protocolo	105/141 (74,4%)	107/141 (75,8%)	-1,4 (-12,1 a 9,2)
Mortalidad a 30 días	3/152 (1,9%)	2/151 (1,3%)	0,6 (-3,5 a 4,4)
Estadía hospitalaria, días	5 (4 a 9)	6 (4 a 9)	-1,0 (-1,0 a 1,0)

Conclusión:

En pacientes hospitalizados con NAC que alcanzan estabilidad clínica, el tratamiento antibiótico por 3 días no es inferior a 8 días.

Comentario:

La duración óptima del tratamiento antibiótico de la NAC no está bien establecida. La indicación habitual es de 7 a 10 días. ¹ Las guías de los Estados Unidos recomiendan al menos 5 días, ² y las Europeas 8 días.³

Reducir el tiempo de uso de antibióticos tiene varias ventajas: reducir efectos adversos, resistencia antimicrobiana y costos. Sin embargo también podría aumentar el riesgo de fracaso terapéutico. Un estudio con pacientes de gravedad similar al actual, sugiere que 5 días de tratamiento no es inferior a un tratamiento más prolongado.⁴

En este estudio con pacientes de gravedad moderada, PSI media 82 (RIQ 57,0 a 84,0), edad media de 73 años (RIQ 57,0 a 84,0), 3 días de antibiótico no fue inferior a 8 días. Ambos grupos estaban bien balanceados en cuanto a demografía, características clínicas y exámenes de laboratorio. El desenlace principal cumplió el criterio de no inferioridad en el análisis por intención de tratamiento y por protocolo. Se hizo un análisis de sub grupos (post hoc) de pacientes que podrían tener mayor riesgo de no mejorar, solo el subgrupo de <65 años y los con PSI \geq 91 cruzaron el límite de no inferioridad. Por su generación este hallazgo solo es generador de hipótesis.

Por ser un estudio con intención pragmática se dejó a criterio del médico tratante hacer estudio etiológico, el que se hizo en 260/310 (84%) pacientes, identificándose una posible etiología bacteriana en 31 (12%); no se estudiaron virus.

Las fortalezas de este estudio incluyen: estudio aleatorizado, doble ciego, con evaluadores independientes, que definía la curación de los pacientes de acuerdo con una pauta predefinida, y con un diseño estadístico adecuado.

Hay que enfatizar que este resultado solo se aplica a pacientes con NAC comunitaria que no requieren ingreso a unidades de pacientes críticos, y que a las 72 horas de tratamiento alcanzan estabilidad clínica. De 706 pacientes que se evaluaron al tercer día 396 (56%) fueron excluidos, la mayor parte por no estar estables.

Si estos resultados se confirman, podría significar una reducción importante de uso de antibióticos en este grupo de pacientes con NAC, sin afectar su curación.

Referencias

1. Yi SH, Hatfield KM, Baggs J, et al. Duration of antibiotic use among adults with uncomplicated community-acquired pneumonia requiring hospitalization in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1333–41.
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, 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: e45–67.
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—summary. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (suppl 6): 1–24.
4. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized. clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;171:1257-65.