

Correspondencia

Alejandro Chirino Navarta
T. Gordillo s/n CP: 5500, Capital, Mendoza, Argentina
chirino.alejandra@fcm.uncu.edu.ar
Tel/fax: ++54 261 4134690

Recibido: 29/03/2010

Aceptado: 03/08/2010

Eficacia clínica de los macrólidos como parte del tratamiento empírico en neumonía de la comunidad que se interna

Estudio piloto, aleatorizado, a doble ciego

Autores Alejandro Chirino Navarta¹, María Luisa Bocklet¹, Alejandra Anzorena², Hector Cuello³, José Alberto Carena⁴

¹Servicio de Neumonología, Hospital Luis Lagomaggiore, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina; ²Servicio de Infectología, Hospital Luis Lagomaggiore, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina; ³Laboratorio de Virología, Hospital Central, Mendoza, Argentina; ⁴Servicio de Clínica Médica Hospital, Luis Lagomaggiore, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Resumen

Introducción A la fecha no se ha publicado un estudio aleatorizado que soporte las recomendaciones de tratamiento combinado en neumonía de la comunidad (NAC). El objetivo de este ensayo piloto fue evaluar los efectos clínicos de la adición de un macrólido a la terapia empírica en pacientes con NAC.

Materiales y métodos Se aleatorizaron sesenta y dos pacientes hospitalizados por NAC a recibir ampicilina/sulbactam IV más azitromicina oral (n=32) versus ampicilina/sulbactam IV más placebo (n=30) a doble ciego. El punto final principal fue la cura precoz, evaluada al 5to día, definida como alta médica antes del 5to día ó estabilización clínica sin necesidad de cambios terapéuticos. Los puntos finales secundarios fueron estadía hospitalaria, fallo terapéutico y mortalidad.

Resultados La cura precoz fue mayor en el grupo macrólidos (81% vs 53%) (p=0.02), con una reducción de riesgo relativa de 60% (95% CI: 10-82%), una reducción absoluta de riesgo de 28% (95% CI: 5-50%) y un número necesario a tratar de 3 pacientes (95% CI: 2-18). La estadía hospitalaria fue menor en el grupo macrólidos (6,5 ± 2,3 vs 8,5 ± 4,5 días, p=0.027). No hubo diferencias en cuanto a fallo terapéutico (3 versus 6 pacientes) ni mortalidad entre ambos grupos.

Conclusiones En este estudio piloto, el uso de azitromicina oral en combinación con betalactámicos se asoció a una mayor tasa de cura precoz y menor estadía hospitalaria, sugiriendo una resolución clínica acelerada de la neumonía.

Palabras clave > neumonía de la comunidad, tratamiento antibiótico, gérmenes atípicos, inflamación, macrólidos.

Abstract

Clinical efficacy of macrolides as part of a combination therapy of community-acquired pneumonia. A pilot study

Background and objectives To date, no randomized trials support the recommendation of combination therapy for community-acquired pneumonia (CAP). The aim of the pilot study was to determine the clinical efficacy of the addition of a macrolide as part of an empirical therapy of patients with CAP.

Methods Sixty-two patients admitted for non-severe CAP were randomized into two double-blind groups: intravenous ampicillin/sulbactam plus oral azithromycin (n=32) versus intravenous ampicillin/sulbactam plus placebo (n=30). The primary end point was early cure, evaluated at 5th day, and defined as 1) discharge before 5th day; or 2) clinical stability without changes in the antibiotic therapy. The secondary end points were length of stay, treatment failure and mortality.

Results The early cure rate was higher in the macrolide group than in the placebo group (81% vs 53%) ($p = 0.02$), with a relative risk reduction of 60% (95% CI: 10 - 82%), an absolute risk reduction of 28% (95% CI: 5 - 50%) and a needed number of 3 patients to be treated (95% CI: 2 - 18). The length of stay was shorter in the macrolide group (6.5 ± 2.3 vs 8.5 ± 4.5 days, $p = 0.027$), and there were no differences in treatment failure (3 vs 6 patients) or mortality.

Conclusion The use of oral azithromycin in combination with ampicillin/sulbactam was associated with a higher early cure rate and a shorter length of stay, suggesting an accelerated clinical resolution of CAP.

Key words > antibiotic treatment, atypical pathogen, inflammation, macrolides, pneumonia, community-acquired

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una importante causa de admisión hospitalaria, morbilidad, mortalidad y costos en salud¹. La mayoría de las guías de tratamiento recomiendan el uso concomitante de antibióticos macrólidos como parte del tratamiento empírico inicial en las NAC que se hospitalizan^{2,3,4}. Estas recomendaciones se basan en dos tipos de evidencias.

Por un lado, muchos trabajos observacionales han mostrado que los llamados gérmenes “atípicos”, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp*, están presentes en la mayoría de los subgrupos de pacientes y que no es posible por métodos clínicos o radiológicos distinguir entre éstos y las bacterias típicas como causales de la NAC⁵⁻⁸. Sin embargo, dichos estudios son mayormente descriptivos y no tienen una definición uniforme de infección por gérmenes atípicos, por lo que debiera ser cuidadosa la interpretación de los resultados.

Por otro lado y de manera más contundente, varios autores han demostrado mejoría en la mortalidad cuando se adiciona un agente activo contra las bacterias atípicas en el tratamiento de la NAC, específicamente el tratamiento combinado de un betalactámico más un macrólido⁹⁻¹⁴. Gleason y cols.⁹, en un estudio retrospectivo de más de 12,000 ancianos internados por NAC, demostraron una reducción de un 30% en la mortalidad en el subgrupo tratado con una cefalosporina de tercera generación más un macrólido. Sin embargo, ninguno de los mencionados estudios fue diseñado para evaluar diferencias en la mortalidad y son

todos ensayos observacionales analíticos de grandes bases de datos.

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos clínicos de la inclusión de macrólidos como parte del tratamiento empírico inicial en pacientes inmunocompetentes internados por NAC. Por tal motivo se diseñó un estudio piloto aleatorizado, a doble ciego, controlado contra placebo.

Materiales y métodos

Ámbito: El estudio se desarrolló en el Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina, un hospital de 410 camas afiliado a la Universidad Nacional de Cuyo. Presta servicios como centro de derivación terciaria y a la vez atención general de agudos.

Sujetos: Pacientes adultos mayores de 18 años admitidos consecutivamente al Hospital en el lapso de un año calendario (Junio de 2004 a Mayo de 2005), que presentaran al ingreso un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax más el comienzo reciente de al menos 1 criterio mayor (fiebre, tos, expectoración) ó 2 menores (dolor torácico, disnea, leucocitosis, alteración de conciencia o signos de consolidación en el examen físico), de acuerdo a criterios previamente descriptos¹⁵. Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes con NAC grave, definida según la presencia de un criterio mayor (necesidad de ventilación mecánica o shock séptico) o 2 o más menores (tensión arterial sistólica < 90 mmHg, enfermedad multilobar en la radiografía de tórax ó $PaO_2/FiO_2 < 250$) según criterios de la ATS (American Thoracic Society)²; 2) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida o test po-

sitivo para el virus de la inmunodeficiencia humana con conteo de linfocitos T CD4+ $\leq 500/\text{mm}^3$; 3) Terapia prolongada con corticoides sistémicos (equivalente a 10 mg de Metilprednisolona por día por más de 1 mes de duración); 4) Uso reciente de drogas inmunosupresoras; 5) Fallo renal en hemodiálisis; 6) Neoplasia avanzada con una expectativa de supervivencia inferior a 3 meses; 7) Neutropenia ($< 1,000$ neutrófilos/ mm^3); 8) Uso de más de una dosis de antibióticos la semana previa al ingreso; 9) Hospitalización en los últimos 14 días; 10) Hipersensibilidad conocida a antibióticos betalactámicos o macrólidos; 11) Baciloscopia positiva. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución (no fue requerido la aprobación por ANMAT debido a que ambas ramas de tratamiento están ya aprobadas para su uso en NAC).

Intervención: Los pacientes fueron aleatorizados de acuerdo a un orden aleatorio obtenido por ordenador, a recibir uno de dos tratamientos.

Rama macrólidos: Ampicilina/sulbactam (Pfizer SA, Buenos Aires, Argentina) 4,5 gr día IV + azitromicina (Pfizer SA, Buenos Aires, Argentina) 500 mg día VO.

Rama control: Ampicilina/sulbactam (Pfizer SA, Buenos Aires, Argentina) 4,5 gr día IV + comprimidos idénticos conteniendo placebo una vez al día VO.

Los pacientes, médicos tratantes e investigadores no conocían el tratamiento al que fueron asignados los enfermos. Esto se logró utilizando un farmacéutico, que no era parte del grupo de investigadores, quien tuvo la tarea de fabricar comprimidos placebo idénticos a los activos y distribuirlos ambos en envases identificados por los números de aleatorización de acuerdo al modelo obtenido por ordenador. Uno de los investigadores (ACH o MLB), luego de incluir al paciente en el estudio, se encargó de entregar al médico tratante el envase numerado correspondiente al orden aleatorio del paciente, sin conocer ambos el contenido del mismo.

La duración del tratamiento se estableció en al menos 10 días de terapia con el betalactámico y al menos 5 días con el macrólido. El paso a vía oral se realizó de acuerdo al criterio del médico tratante a amoxicilina/ácido clavulánico (Roemmers SAICF, Buenos Aires, Argentina) 875/125 mg cada 12 horas.

Evaluación inicial y seguimiento: Al ingreso se realizó un examen físico completo, evaluación de química sanguínea y hematología. Se apuntó la presencia de condiciones comórbidas. Se extrajo sangre y muestras respiratorias para cultivo y suero para determinación de Ig G contra *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en la admisión y la convalecencia. Se calcularon scores APACHE II (acute physiological and chronic health evaluation II)¹⁶, índice de severidad de la neumonía (ISN)¹⁷ e índice de comorbilidad de Charlson (ICC)¹⁸. Los pacientes fueron seguidos diariamente por uno de los investigadores (ACH o MB). Se constató FR, FC, TA, SpO₂ diariamente, así como diagnósticos asociados y descompensación de comórbidas. El alta médica y otras decisiones concernientes al manejo clínico del paciente, incluyendo la necesidad de cambios en el tratamiento antibiótico, fueron tomadas por el médico tratante en forma independiente a los investigadores. Todos los pacientes recibieron al menos una visita clínica a las 3 a 5 semanas del alta, incluyendo radiografía de tórax para confirmar la resolución de los infiltrados.

Punto final primario: El objetivo del estudio fue evaluar la modificación del curso clínico de la NAC. Específicamente la estabilización clínica al 5to día, definiendo una variable combinada denominada cura precoz (CP) (alta médica al 5to día o que el paciente estuviera 48 horas afebril, con frecuencia respiratoria (FR) < 22 por minuto, oximetría de pulso (SpO₂) $\geq 92\%$ respirando aire ambiente, frecuencia cardíaca (FC) < 100 latidos por minuto, tensión arterial (TA) $> 90/60$ mmHg, normalización del estado mental, habilidad para ingerir alimento¹⁹ y sin requerir modificaciones en el tratamiento antibiótico).

Los puntos finales secundarios fueron estadía hospitalaria, fallo terapéutico (muerte por cualquier causa, necesidad subsecuente de admisión a cuidados intensivos, desarrollo de shock séptico, necesidad de cambios en la antibioticoterapia o persistencia de la fiebre por más de 7 días), neumonía recurrente y mortalidad al día 28.

Análisis: Se analizó el punto final primario usando test exacto de Fisher. La significación clínica fue medida usando reducción absoluta de riesgo (RAR), reducción de riesgo relativa (RRR) y número necesario a tratar (NNT) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se usó test de t o test de Mann-Whitney para comparar variables conti-

nuas. Los datos fueron analizados usando paquetes estadísticos (SPSS, Chicago, IL; EpiControl, Buenos Aires, Argentina).

Tamaño de la muestra: Usando datos previos del servicio se asumió un 30% de fallo en lograr la CP en el grupo control. Asumiendo diferencias de entre un 10 a un 20% en la rama de tratamiento se planeó reclutar 100 pacientes por rama para lograr un poder de 0.5 a 0.8 como estudio piloto y un error alfa < a 0.05. Se planearon 2 análisis interinos, al llegar al 1/3 y 2/3 del tamaño muestral, buscando diferencias en el punto final primario. Se asumió que si la reducción de los eventos en el grupo de tratamiento fuera inferior al 20%, un error estadístico de tipo II no podría ser descartado y el ensayo clínico debería ser expandido. El análisis planeado de los primeros 65 pacientes (1/3 de la muestra planeada) reveló diferencias significativas a favor del grupo de tratamiento, por lo que el ensayo clínico fue discontinuado.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se evaluaron 112 pacientes admitidos por NAC. De ellos, 47 pacientes fueron excluidos de acuerdo a los criterios antes mencionados (ver Figura 1). Firmaron consentimiento informado y se aleatorizaron 65 pacientes (33 en el grupo macrólidos y 32 en el grupo control). En 3 pacientes (1 en la rama activa y 2 en la rama control) se diagnosticó tuberculosis pulmonar y fueron también excluidos. Sesenta y dos pacientes completaron el ensayo clínico (32 en la rama macrólidos y 30 en la rama control), constituyendo el grupo de estudio.

Las características basales y presentación clínica fueron similares en ambos grupos, aunque hubo una tendencia no significativa a presentar mayor ISN en el grupo sin macrólidos (Tabla 1). La duración del tratamiento fue de 10.4 ± 3.6 días para los betalactámicos y de 5.2 ± 1.4 días para el macrólido, sin diferencias en ambos grupos.

Etiología: Un agente etiológico pudo establecerse en el 43% de pacientes del grupo macrólidos versus un 33% en el grupo control (p 0.59). *Streptococcus pneumoniae* fue el germen predominante en ambos grupos, seguido de *Chlamydia pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (Tabla 2). El 55% de las neumonías neumocócicas fue bacterémica y hubo coinfección con *Chlamydia*

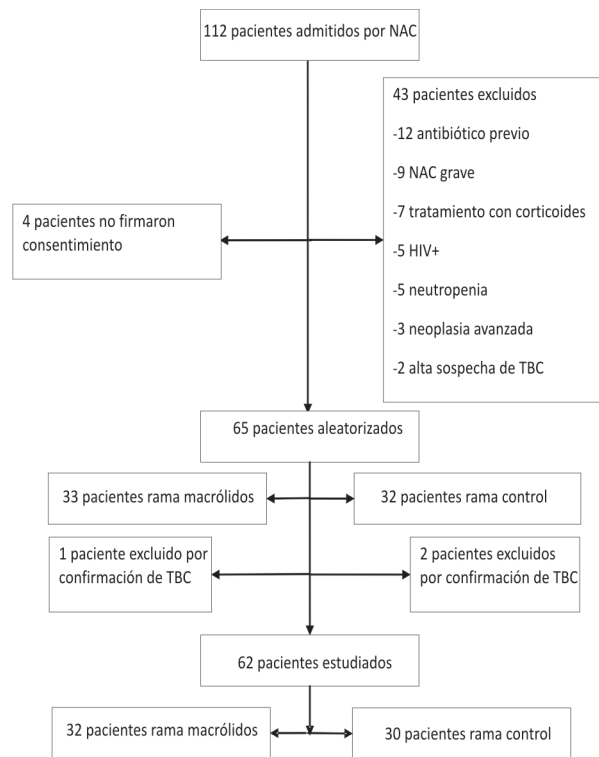


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. 43 pacientes excluidos

pneumoniae en 1 caso. En 2 pacientes se aisló neumococo resistente parcialmente a penicilina. Los anticuerpos Ig G anti *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* mostraron cuadruplicación de títulos en la convalecencia en sólo 3 pacientes.

Punto final primario: Los pacientes en el grupo macrólidos mostraron una mayor tasa de CP con respecto al grupo control (26/32 pacientes versus 16/30 pacientes, p=0.02) (Tabla 3), con una RRR del 60% (95%CI: 10-82%), una RAR del 27.9% (95%CI: 5-50 %) y un NNT de 3 pacientes (95%CI: 2-18).

En el grupo macrólidos las razones de fallo en lograr la CP fueron objetivables en 2 pacientes, que presentaron empiema pleural requiriendo drenaje torácico. En los restantes 4 pacientes no pudo evidenciarse una causa, logrando la estabilización clínica en los días posteriores, sin necesidad de otras intervenciones. En la rama control las razones asociadas al fallo en lograr la CP fueron el hallazgo de neumococo resistente a penicilina en un paciente, muerte en las primeras 24 horas en otro paciente y sin evidencia clara en los restan-

Tabla 1. Características basales*

Variables	Rama activa	Rama placebo	Valor de p
Edad	53.5 ± 21	61.1 ± 22	0.15
APACHE II	9.9 ± 4	11.3 ± 5	0.25
ISN	86 ± 29	92 ± 35	0.47
Clase de riesgo (Mediana)	III	III	-
Pacientes en Clase IV-V	10	15	0,19
ICC	2.1 ± 1.9	2.4 ± 1.6	0.5
Presentación clínica			
Síndrome de condensación (n)	17	14	NS
Derrame pleural (n)	4	3	NS
Temperatura axilar (°C)	38 ± 1	38.4 ± 0.7	NS
Rx de tórax > 1 lóbulo (n)	6	7	NS
Confusión mental	2	1	NS
FR ≥ 30 por minuto	12	14	NS
TA (mmHg)	114 ± 21	116 ± 21	NS
Laboratorio			
Hematocrito (%)	39.2 ± 5.2	38.5 ± 5.3	0.6
Glóbulos blancos (10 ⁹ · L ⁻¹)	16.5 ± 2.1	15.1 ± 2.4	NS
pO2 arterial (mmHg)	64 ± 17	59 ± 12	0.2
PaO2/FiO2	275 ± 98	244 ± 97	0.22
PaO2/FiO2 ≤ 250	6	9	0,55
Urea (mg·dL ⁻¹)	52,2 ± 34	41,8 ± 22	0.16
Glucosa (mg·dL ⁻¹)	134 ± 47	157 ± 99	0.26
Sodio (mEq·L ⁻¹)	134.5 ± 5.5	135.3 ± 5.3	NS

*: Los resultados se muestran como promedio ± DS, Excepto que se indique. ISN: índice de severidad de la neumonía. ICC: índice de comorbilidad de Charlson. FR: frecuencia respiratoria. TA: tensión arterial sistólica.

Tabla 2. Etiología*

Gérmenes	Rama activa	Rama placebo	Valor de p
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7(22%)	4 (13%)	0.5
<i>Chlamydia pneumoniae</i> **	1	2	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	-
Total	14 (43.7%)	10 (33.3%)	0.59
Consideraciones especiales			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PR	1	1	-
Coinfección con <i>S.pneumoniae</i> /C <i>pneumoniae</i>	1	0	-

(*): Los resultados se presentan con n (%). PR: penicilino-resistente (**): Cuadruplicación de Ig G against *C pneumoniae* entre el ingreso y la convalecencia.

tes 12 sujetos. En forma similar, los restantes pacientes lograron la estabilización clínica en los días subsiguientes, sin necesidad de otras intervenciones.

En un análisis secundario se compararon los pacientes en ambos grupos sin una causa evidente de retardo en lograr la estabilización clínica y

las diferencias en lograr la CP se mantuvieron: (27/29 vs. 15/26, p<0.01) con una RRR de 69% (95%CI: 15-88%), una RAR de 29.5% (95%CI: 7-51) y un NNT de 3 (95%CI: 2-13) pacientes.

Puntos finales secundarios: La estadía hospitalaria fue significativamente menor en el grupo macrólidos con respecto al control (6.5 ± 2.3 vs.

Tabla 3. Resultados*

Variable	Rama activa	Rama placebo	Valor de p	RRR (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Cura precoz n (%)	26/32 (81.2%)	16/30 (53.3%)	0.02	60% (10-82%)	27.9 % (5-50 %)	3 (2-18)
Fallo terapéutico (n)	3	6	0.3			
Recurrencia (n)	0	1	-			
Resolución lenta (n)	0	1	-			
Mortalidad (n)	0	1	-			
Estadía hospitalaria (días \pm DS)	6.5 \pm 2,3	8.5 \pm 4.5	0.027			

(*): RRR: reducción de riesgo relative. RAR: reducción absoluta de riesgo. NNT: número necesario a tratar.

8.5 \pm 4.5 días, $p=0.027$). Hubo una tendencia a ocurrir más fallos terapéuticos en el grupo control, sin alcanzar significación estadística (6 versus 3 pacientes, $p=0.3$). Hubo una neumonía recurrente y otro paciente no resolvió la neumonía al día 28 en el grupo sin macrólidos. Un paciente falleció dentro de las primeras 24 horas de ingreso debido a fallo respiratorio en el grupo control (Tabla 3).

Un análisis secundario de los pacientes que no alcanzaron la CP ($n=20$) mostró que dicho subgrupo presentó una significativa mayor velocidad de sedimentación globular (VSG) (82 ± 26 vs. 58 ± 30 mm/h, $p = 0.014$) y proteína C reactiva (PCR) ($+++/-$ or $++++$) (55.5% vs. 26% , $p = 0.04$) al ingreso, comparado con los pacientes que si lograron la CP. No hubo en éste subanálisis diferencias en el ISN, ICC o APACHE II.

Discusión

Según nuestro conocimiento, éste es el primer estudio piloto randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, sobre los efectos clínicos de agregar azitromicina oral al tratamiento empírico inicial basado en un betalactámico, en la NAC que se hospitaliza.

En el presente estudio, el hallazgo más importante fue que el uso de azitromicina oral, en combinación con betalactámicos, se asoció a una mayor tasa de estabilización clínica al día 5to, comparado a betalactámico más placebo, sugiriendo una resolución clínica más rápida en el grupo con macrólidos. Este hallazgo fue consistente con una significativa reducción del tiempo de hospitalización en dicho grupo. Además, en el grupo sin macrólidos hubo una tendencia (sin lograr alcan-

zar significación estadística) a presentar un curso más tórpido en la evolución de la NAC, con la única muerte, mas fallo terapéutico, neumonía recurrente y neumonía no resuelta. Los resultados de este estudio tienen una importancia clínica relevante, con una RAR de un 27% y un NNT de sólo 3 pacientes para lograr el beneficio clínico.

La fortaleza de nuestro estudio fue el diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, como así también los criterios clínicos estrictos usados en el seguimiento. La construcción del punto final primario fue hecha usando los hallazgos del estudio de Halm y cols.¹⁹ sobre criterios de estabilización clínica, de comprobada utilidad⁴. Se realizó una selección de valores estrictos con el objetivo de lograr uniformidad y objetividad en la recolección de los datos. Nuestro grupo observó previamente que la CP es un marcador útil del curso clínico de la NAC y que el fallo en alcanzar la CP se asocia a mayor estadía hospitalaria y más días de tratamiento antibiótico²⁰.

Una limitación de este estudio fue la exclusión de pacientes con NAC grave (que requirieran ingreso en terapia intensiva) y la no elección de un punto final primario de mayor peso, como por ejemplo mortalidad. Sin embargo, creemos que los cambios en el curso clínico pueden ser una medición más sensible que la mortalidad sobre el impacto de un tratamiento, dado que la misma representa en realidad un paso final en el mal curso evolutivo de la NAC. Por lo tanto argüimos que si el estudio fuera continuado, las diferencias en la mortalidad podrían ser aparentes.

Los pacientes con NAC grave fueron excluidos principalmente por cuestiones éticas, ya que es de práctica habitual el tratamiento combinado en estos pacientes. Sin embargo, nuestra población fue de NAC moderada con ciertos signos de grave-

dad, vistos habitualmente en la práctica médica en un hospital general de agudos. El grupo en estudio presentó ciertos signos objetivos de gravedad, como relación PaO₂/FiO₂ baja (promedio 278 ± 71), 40% de los pacientes con una FR mayor a 30, 20% de los casos con más de un lóbulo afectado en la radiografía de tórax y más del 70% con una o más condiciones comórbidas asociadas.

El estudio fue discontinuado prematuramente por decisión de los autores, con la aprobación del comité de ética. Consideramos que la evidencia estadística obtenida del análisis de relevancia clínica (RRR, RAR y NNT) fue suficientemente significativa para decidir la discontinuación del ensayo. Existe cierta preocupación concerniente a la discontinuación de ensayos clínicos por beneficio²⁴. Algunas evidencias sugieren que si la muestra total se completara, la magnitud de los resultados obtenidos inicialmente podría verse reducida²⁴. Sin embargo, existe una larga línea de evidencia que soporta los resultados obtenidos en nuestro ensayo, desde estudios retrospectivos hasta grandes análisis bien conducidos⁹⁻¹⁴. Los autores consideramos que los factores éticos derivados de los resultados obtenidos están en contra de la continuación de nuestro estudio. Sin embargo este hecho, junto con el diseño piloto del estudio, representa las mayores potenciales debilidades a tener en cuenta al momento de generalizar nuestros resultados.

Un hallazgo inesperado fue la relativa baja ocurrencia de infección por gérmenes atípicos. Altos niveles de Ig G contra *M. pneumoniae*, como los observados en nuestra cohorte, pueden indicar infección reciente por este agente²¹. Se sabe que la infección previa por *M. pneumoniae* predispone a neumonía bacteriana^{22,23}, lo cual podría haber ocurrido en algunos pacientes. No realizamos pruebas diagnósticas para *Legionella spp.*

Hay algunas posibles explicaciones para nuestros hallazgos. En primer lugar, podría atribuirse a un efecto sinérgico del tratamiento combinado sobre algunos patógenos como el neumococo. Varios autores han demostrado que el uso de dos antibióticos activos contra el neumococo redundaba en beneficios clínicos^{12,14}. En segundo término, la actividad contra gérmenes atípicos en la rama macrólidos podría haber significado una ventaja en ese grupo. Sin embargo, pudimos demostrar claramente infección por dichos patógenos en sólo 3 pacientes.

Finalmente, existe un creciente cuerpo de evidencias sobre efectos inmunomoduladores de los macrólidos. Estos fármacos son capaces de inhibir la producción de Interleukina 8 por los polimorfonucleares en el pulmón, junto a otras acciones²⁵. Se sabe que la resolución de la neumonía está ligada a la desactivación de la respuesta inflamatoria, como lo demuestra la reducción significativa de los niveles de PCR^{26,27}, procalcitonina²⁸ e interleukina 6²⁹ en pacientes que tienen una buena evolución. Es posible entonces que la azitromicina causara una atenuación de la respuesta inflamatoria, llevando a una resolución más rápida de la neumonía en los pacientes tratados con macrólidos.

En conclusión, nuestro estudio piloto mostró que el uso de azitromicina oral en combinación con betalactámicos, en pacientes hospitalizados por NAC, se asoció a una más rápida resolución clínica de la neumonía y acortamiento de la estancia hospitalaria, en forma independiente a la presentación clínica, etiología, severidad de la neumonía o comorbilidades. Estos hallazgos soportan el uso de macrólidos como parte de la terapia empírica en las NAC que se internan e ilustran la importancia de los mecanismos inflamatorios en el curso de la enfermedad. Sin embargo, un ensayo clínico más amplio podría arrojar evidencias más contundentes que favorezcan el uso de este grupo de fármacos.

Agradecimientos: El estudio fue financiado en parte por un subsidio de la Asociación Cooperadora del Hospital Luis Lagomaggiore.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés de ningún tipo con referencia al estudio.

Referencias

1. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
2. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1730-54.
3. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1405-33.

4. Mandell AL, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *CID*. 2007; 44: S27-72.
5. Bartlett JG, Munday LM. Current concepts: Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1618-24.
6. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: Impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1309-15.
7. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in patients admitted with community-acquired pneumonia: A one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51: 179-84.
8. Arnold FW, Summersgill JT, LaJoie AS, et al. Red CAPO (Community-acquired pneumonia organization). A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1086-93.
9. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2562-72.
10. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118: 1344-54.
11. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among Medicare pneumonia inpatients in 10 western states. *Chest* 2001; 119: 1420-6.
12. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1837-42.
13. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
14. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 440-4.
15. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307-16.
16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-29.
17. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
19. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-7.
20. Chirino A, Malnis S, Bocklet ML, Anzorena A, Carena JA. Predictores de mala evolución clínica en neumonía de la comunidad. [Abstract] *Arch Bronconeumol* 2004; 40: S14.
21. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728.
22. Staugas R, Martin AJ. Secondary bacterial infections in children with proved *Mycoplasma pneumoniae*. *Thorax* 1985; 40: 546-8.
23. Cimolai N, Wensley D, Seear M, Thomas ET. *Mycoplasma pneumoniae* as a cofactor in severe respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1182-5.
24. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, et al. Randomized Trials Stopped Early for Benefit. A systematic review. *JAMA* 2005; 294: 2203-9.
25. Tamaoki J. The effects of Macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125: 41-51.
26. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-Reactive protein: A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1288-91.
27. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25: 804-12.
28. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
29. Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, et al. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clin Biochem* 2004; 37: 204-9.