

Claritromicina en el manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad por *Mycoplasma pneumoniae*

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo un causa importante de morbi-mortalidad, hospitalización y consumo de recursos de atención en salud entre la población adulta y edades pediátricas, tanto en las naciones industrializadas como en los países en vías de desarrollo. Ahora bien, uno de los mayores retos actuales en el manejo de la NAC tiene que ver con la creciente participación de microorganismos atípicos (en particular *Mycoplasma pneumoniae*) en la etiología de esta entidad.

En Colombia, se estima que la mortalidad por NAC es del orden de 13,9%, de acuerdo con el resultado del perfil epidemiológico y su incidencia es de 2 a 10 casos por 1.000 habitantes/año en la población general y de 25 a 35 casos por 1.000 habitantes/año entre los mayores de 70 años. De acuerdo con un estudio reciente (Molina FJ y cols. 2011), entre los pacientes ingresados a Unidad de Cuidado Intensivo por infecciones adquiridas en la comunidad, 29,54% presentaron neumonía.¹⁻¹⁰

Aunque en la práctica clínica es difícil establecer la prevalencia precisa de estos agentes patógenos, debido a que para su identificación se requieren pruebas especiales de laboratorio que no siempre están disponibles y no se llevan a cabo de manera rutinaria, diversas guías de manejo de la NAC, revisadas y actualizadas en los últimos años, correspondientes a Estados Unidos, Canadá, Alemania y varios países de América Latina, entre otros, coinciden en recomendar el uso de esquemas antibióticos que cubran a patógenos atípicos en todos los pacientes hospitalizados por NAC, pues la evidencia disponible indica que dicha estrategia brinda beneficios significativos ya que está asociada a una estabilización clínica más rápida, reducción de la estancia hospitalaria y disminución de la mortalidad.¹⁻⁷

Impacto actual de los microorganismos atípicos

Durante las últimas décadas, diversos estudios epidemiológicos han evidenciado un preocupante incremento en el número de casos de NAC debido a bacterias atípicas o a infeccio-

nes mixtas, tanto en adultos como en niños. Se estima que, actualmente, uno de cada cuatro casos de NAC obedecen a estos microorganismos, siendo *Mycoplasma pneumoniae* el agente atípico aislado con mayor frecuencia. De hecho, los datos derivados de diversos estudios independientes indican que los microorganismo atípicos son responsables de 20% a 30% de las NAC en las cuales se identifica el agente etiológico, así como de 40% o más de aquellas que requieren hospitalización, en tanto que hasta 48% de los pacientes hospitalizados por NAC presenten una infección mixta.¹⁻⁷

Es más, los datos publicados recientemente confirman la alta prevalencia de patógenos atípicos en los pacientes pediátricos con NAC. Según un estudio realizado por Esposito y colaboradores en 2002 (mencionado en la revisión efectuada por Blasi F. 2004) y que incluyó niños de 2 a 5 años, las bacterias atípicas ocasionaron 23,5% de los casos y el porcentaje de infecciones mixtas fue de 8,2%; de manera similar, en un estudio efectuado en Brasil (Bezerra PGM y cols. 2011) que evaluó 407 niños menores de 5 años con infecciones respiratorias agudas (entre ellas bronquiolitis y neumonía), se detectaron virus o bacterias atípicas en 85,5% de los casos, así como 39,5% de infecciones mixtas y *M. pneumoniae* fue el patógeno atípico aislado con mayor frecuencia (10%).^{3,6}

De acuerdo con los resultados de un estudio mundial (Arnold FW y cols. 2007), de tipo retrospectivo y observacional, realizado por investigadores de la Organización de Neumonía Adquirida en la comunidad (CAPO, por Community-Acquired Pneumonia), entre 4.337 pacientes de 21 países, la inciden-

cia global de NAC atípica fue de 22% (rango: 20%-28%) y la mayoría de los casos obedecieron a *M. pneumoniae* (Tabla 1). Adicionalmente, este estudio evidenció significativas diferencias regionales en cuanto a la proporción de pacientes que recibieron tratamiento empírico con cobertura para bacterias atípicas, a pesar de la incidencia similar de estas infecciones en todo el globo, pues dicha estrategia terapéutica fue instaurada en 91% de los casos de NAC en Estados Unidos y Canadá, mientras que el porcentaje registrado en América Latina fue de 53% y de 10% en Asia/África.^{2,5,7}

NAC por *M. pneumoniae*

De las distintas especies de *Mycoplasma* capaces de infectar al ser humano, *M. pneumoniae* es la única que ocasiona infecciones respiratorias y, de hecho, en la actualidad es el principal agente causal de NAC atípica. Al respecto, se estima que a este microorganismo obedecen 12% a 40% de todas las NAC, así como 2% a 33% de aquellas que requieren hospitalización entre la población adulta y de 18% a 24% de los casos de NAC en niños que son manejados de manera intrahospitalaria; tan solo en Estados Unidos las infecciones respiratorias severas por *M. pneumoniae* son responsables de más de 100.000 hospitalizaciones de adultos cada año.^{2,3,7,11-14}

Debido a la capacidad de esta bacteria para diseminarse e inducir reacciones autoinmunes, la neumonía en ocasiones se acompaña de complicaciones extrapulmonares, eventualidad que ocurre hasta en 25% de los casos. En este sentido, las más graves y comunes son aquellas que involucran al sistema nervioso central, que pueden presentarse en 6%-10% de los pacientes hospitalizados por neumonía debida a *M. pneumoniae* (confirmada serológicamente) e incluyen: encefalitis, síndrome cerebeloso, poliradiculitis, meningitis aséptica, encefalomielitis aguda diseminada, parálisis de los nervios craneales, coma, neuritis óptica y confusión mental. Otras complicaciones de importancia son las cardíacas (pericarditis, miocarditis e incluso taponamiento cardíaco), la anemia hemolítica (más frecuente en niños), las renales (glomerulonefritis aguda, nefritis túbulo-intersticial, insuficiencia renal), la artritis séptica, la coagulación

intravascular diseminada, las formas severas del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.¹¹⁻¹⁴

Pautas de manejo

Como las pruebas de laboratorio específicas para identificar *M. pneumoniae* no se realizan de rutina y requieren cierto tiempo para el reporte, en la práctica clínica está indicada la instauración empírica de un esquema antibiótico que cubra microorganismos atípicos.^{3-5,7,11,14-17}

Si bien la conveniencia de instaurar dicha estrategia empírica inicial en los pacientes con NAC continúa siendo motivo de controversia, la mayoría de guías de manejo internacionales, entre ellas las de la IDSA/ATS (por Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society), la BTS (British Thoracic Society) y la CIDS/CTS (Canadian Infectious Disease Society and Canadian Thoracic Society) favorecen el uso de macrólidos solos o combinados con beta-lactámicos como terapia empírica inicial de primera línea para los pacientes con NAC, ya sea manejados de manera ambulatoria o intrahospitalaria.^{2-5,7,15-18}

Las guías IDSA/ATS recomiendan como terapia empírica de primera elección en los pacientes ambulatorios (previamente saludables y sin factores de riesgo para infección por neumococo resistente) el uso de un macrólido avanzado (como claritromicina) o doxiciclina, mientras que en presencia de comorbilidades o antecedente de antibioterapia en los 3 meses previos, las opciones apropiadas son: la combinación de un macrólido con un beta-lactámico o una fluoroquinolona (Nivel de evidencia I); así mismo, en los pacientes hospitalizados no en UCI, sobre todo en aquellos con antecedente de antibioterapia previa, aconsejan como esquema de primera línea la combinación de macrólido y beta-lactámico (Recomendación A; Nivel de evidencia I), mientras que en los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) consideran entre los esquemas de elección la terapia combinada de un macrólido y un beta-lactámico antineumococo (Figura 1).¹⁵⁻¹⁸

	Global	Estados Unidos y Canadá	Europa	América Latina	Asia/África
Total pacientes con NAC	4.337	3.302	501	331	203
Pacientes con NAC atípica	975	724	140	71	40
Incidencia de bacterias atípicas	22%	22%	28%	21%	20%
<i>M. pneumoniae</i>	12%	11%	15%	13%	12%
<i>C. pneumoniae</i>	7%	8%	7%	6%	5%
<i>L. pneumophila</i>	5%	4%	9%	3%	6%

Tabla 1. Incidencia global y regional de NAC por patógenos atípicos.^{2,7}

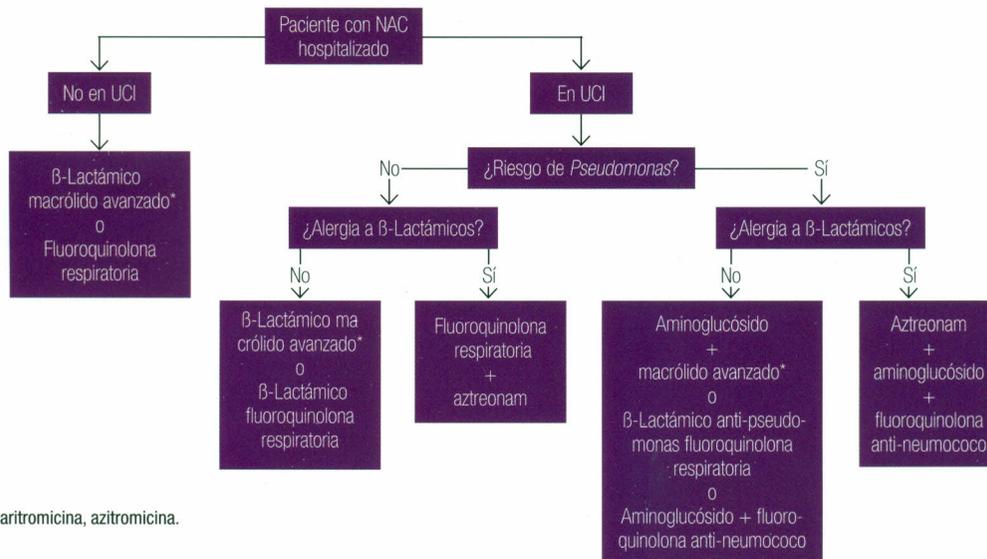


Figura 1. Algoritmo IDSA/ATS para la selección de la antibioterapia empírica en el paciente con NAC hospitalizado.^{12,13}

Tales recomendaciones están basadas en crecientes evidencias acumuladas durante la última década, derivadas de numerosos estudios clínicos independientes, entre ellos el estudio retrospectivo multicéntrico de la CAPO (Arnold y colaboradores, 2007), según las cuales la terapia empírica que cubre patógenos atípicos (combinación de un macrólido avanzado + beta-lactámico) está asociada a: disminución significativa de la mortalidad menor incidencia de complicaciones, estabilización clínica más rápida, menor duración de la estancia hospitalaria y mejores desenlaces, en niños y adultos.^{2,3,5,7,15,19}

Así, en el estudio de la CAPO, los pacientes tratados con terapia empírica que cubrió microorganismos atípicos exhibieron menores tiempos promedio para alcanzar la estabilización clínica y tasas inferiores de mortalidad (general y por NAC), con respecto a aquellos que no recibieron dicho cubrimiento (Figuras 2 y 3) y dicha diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$); además, la duración promedio de la estancia hospitalaria (entre quienes permanecieron hospitalizados por menos de 15 días) fue de 6,1 días para los primeros y de 7,1 entre los segundos ($p < 0,01$).²

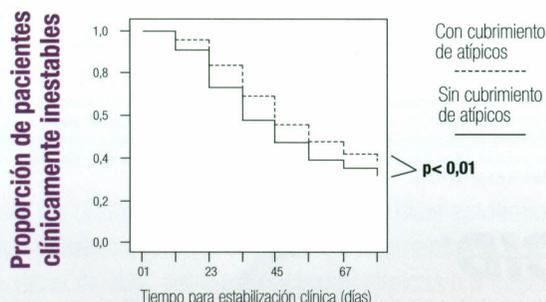


Figura 2. Tiempo para estabilización clínica según el tipo de esquema empírico inicial en pacientes con NAC.²

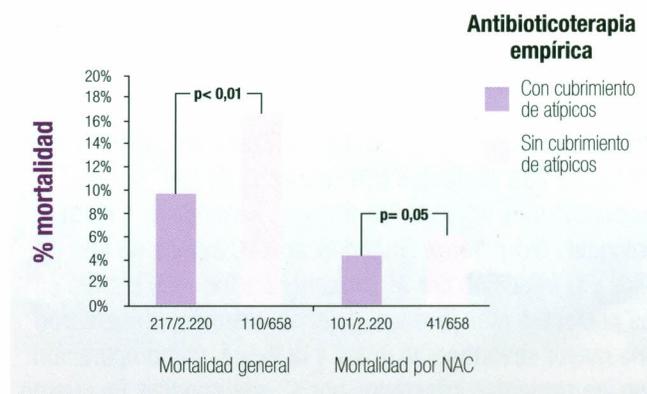


Figura 3. Mortalidad general y por NAC en pacientes tratados con o sin cubrimiento empírico inicial para patógenos atípicos.²

De otra parte, según el estudio de McCabe y colaboradores (2009), la inclusión de un macrólido avanzado en el esquema empírico inicial de los pacientes con NAC estuvo asociado a una reducción ajustada de 20% a 40% en la mortalidad, con respecto al uso de esquemas que no incluyen tales antibióticos.¹⁹

Estudios clínicos con claritromicina

En el caso específico de la NAC por *M. pneumoniae*, los estudios que han incluido la identificación de este microorganismo, en adultos y niños con NAC, muestran que los macrólidos avanzados, como claritromicina, brindan tasas de curación clínica y bacteriológica consistentemente mayores de 90%, similares e incluso superiores a las obtenidas con eritromicina, a la vez que su uso está asociado a una menor incidencia de efectos adversos y, por lo tanto, mayor tolerabilidad, por lo que en la actualidad se prefiere el uso de estos agentes en lugar

de eritromicina. Claritromicina posee una alta actividad contra *M. pneumoniae*, con concentraciones inhibitoras mínimas en el rango de $\leq 0,001$ a $0,125$ (Tabla 2). Además, pese a la limitada penetración de los macrólidos al SNC, la terapia con claritromicina ha demostrado su eficacia en pacientes con complicaciones neurológicas.^{12,14,20-23}

Antibiótico	MIC (mcg/ml)
Claritromicina	$\leq 0,001-0,125$
Azitromicina	$\leq 0,001-0,125$
Gatifloxacina	$\leq 0,016-0,25$
Gemifloxacina	$\leq 0,008-0,125$
Levofloxacina	0,063-1,0
Ofloxacina	0,05-2,0
Moxifloxacina	0,06-0,25
Ciprofloxacina	0,5-4,0
Telitromicina	0,008-0,06
Doxiciclina	0,016-2,0
Tetraciclina	0,63-0,25

Tabla 2. Concentración inhibitora mínima (MIC) contra *M. pneumoniae* de varios antibióticos.¹¹

Según un estudio multicéntrico, realizado en Japón (Goto H, 2008), de 730 pacientes con sospecha de NAC por microorganismos atípicos, las pruebas serológicas y bacteriológicas permitieron diagnosticar NAC atípica en 465 de ellos y la infección por *M. pneumoniae* fue más común en los pacientes más jóvenes, quienes, además, presentaron una mayor severidad de la tos y la fiebre, en comparación con los pacientes infectados por *C. pneumoniae*. En cuanto al tratamiento, la eficacia de claritromicina en todos los pacientes con NAC atípica fue de 96% y de 96,8% para el subgrupo con neumonía por *M. pneumoniae*.²⁰

Por su parte, en el estudio de Lee y colaboradores (2008), que comparó claritromicina versus eritromicina en 97 niños con NAC atípica, claritromicina mostró una eficacia equivalente a eritromicina, con una tolerabilidad superior y menores efectos adversos (claritromicina 6% versus eritromicina 20%; $p < 0,05$).²¹

En el estudio de Fujiki R y colaboradores (2003), que incluyó 26 pacientes adultos con sospecha de NAC atípica, se identificó *M. pneumoniae* como el principal agente causal, responsable de 38,5% de los casos, seguido por *H. influenzae* (11,5%), *S. pneumoniae* sensible a penicilina (7,7%), *C. pneumoniae* (3,8%), *S. pneumoniae* resistente a penicilina (3,8%) y *S. constellatus* (3,8%), el tratamiento con claritromicina brindó una resolución completa de la sintomatología en todos los pacientes, sin ocasionar efectos adversos.²³

Conclusiones

Debido a la creciente prevalencia actual de patógenos atípicos (sobre todo *M. pneumoniae*) en la etiología de la NAC, la antibioticoterapia empírica inicial debe incluir el cubrimiento de estos microorganismos. En consecuencia, la mayoría de protocolos de manejo vigentes recomiendan como esquema de primera línea, en pacientes hospitalizados o manejados ambulatoriamente, el uso de macrólidos solos o combinados con beta-lactámicos.^{5,7,15-18,23}

Por su comprobado perfil de eficacia y seguridad, claritromicina hace parte de los esquemas de antibioticoterapia empírica recomendados por las guías vigentes para el tratamiento de la NAC debida a *M. pneumoniae*.^{2,5,7,15-18.}

Referencias 1. El Sayed Zaki M, Goda T. Clinico-pathological study of atypical pathogens in community-acquired pneumonia: a prospective study. J Infect Developing Countries 2009; 3: 199-205. 2. Arnold FW, Summersgill JT, Lajole AS, et al. The Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1086-93. 3. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004; 24: 171-81. 4. Plouffe JF. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2000; 31 (Suppl 2): S35-9. 5. Durrington HJ, Summers C. Recent changes in the management of community-acquired pneumonia in adults. BMJ 2008; 336: 1429-33. 6. Bezerra PGM, Britto MCA, Correia JB, et al. Viral and bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. PLoS One 2011; 6 (4): e18928; doi: 10.1371. 7. Bartlett JG. Is activity against "atypical" pathogens necessary in the treatment protocols for community-acquired pneumonia? Issues with combination therapy. Clin Infect Dis 2008; 47: S232-6. 8. Lara A, Ortiz G, Sossa MP. Protocolo de investigación. Validación de una escala para predecir la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad (CURB-65). Rev Col Neumol 2004; 16: 14-7. 9. Solarte Fernández N. La neumopatía infecciosa aguda en urgencias. Rev Fac Ciencias Salud 2004; 6: 21-5. 10. Molina FJ, Diaz CA, Barrera L, et al. Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPISEPSIS Colombia). Med Intensiva 2011; 35: 75-83. 11. Waites KB. New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. Future Microbiol 2008; 3: 635-48. 12. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumoniae: clinical features and management. Lung India 2010; 27: 75-85. 13. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 2005; 26: 47-55. 14. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 697-728. 15. Mandell LA, Wenderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44: 527-72. 16. File TM. The science of selecting antimicrobials for community-acquired pneumonia (CAP). J Manag Care Pharm 2009; 15 (Suppl 2): S5-11. 17. Volturo GA, Low DE, Aghababian R. Managing acute lower respiratory tract infections in an era of antibacterial resistance. Am J Emerg Med 2006; 24: 329-42. 18. Plouffe JF, Martin DR. Pneumonia in the emergency department. Emerg Med Clin N Am 2008; 26: 389-411. 19. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, et al. Guideline-concordant therapy reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2009; 169: 1525-31. 20. Goto H. Multicenter surveillance of adult atypical pneumonia in Japan: its clinical features and efficacy and safety of clarithromycin. J Infect Chemother 2011; 17: 97-104. 21. Lee PI, Wu MH, Huang LM, et al. An open, randomized comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. J Microbiol Immunol Infect 2008; 41: 54-61. 22. Roig J, Casal J, Gisbert P, Gea E. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia (CAP) caused by atypical agents. Med Mal Infect 2006; 36: 680-9. 23. Fujiki R, Rikimaru T, Aizawa H, Kawayama T. Clinical efficacy of oral clarithromycin monotherapy in patients with mild or moderate community-acquired pneumonia. Jpn J Antibiot 2003; 56: 712-8.

Klaricid Tabletas 500 mg. Tableta Recubierta. Composición: Cada tableta recubierta contiene: Claritromicina 500 mg. INDICACIONES: Tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles a la Claritromicina. CONTRAINDICACIONES: La Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a drogas de tipo antibióticos macrólidos. La administración simultánea con alguna de las siguientes drogas esta contraindicada: Astemizol, Cisaprida, Pimozida, Terfenadina, y de la Ergotamina o de la Hidroergotamina. ADVERTENCIAS: No se debe administrar la Claritromicina a mujeres embarazadas o durante la lactancia sin que el médico tratante evalúe cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos. El uso prolongado e indiscriminado de este producto puede ocasionar gérmenes resistentes. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática. Venta bajo fórmula médica. PRESENTACIONES COMERCIALES: Caja por 10 tabletas. REG. SAN. INVIMA 2005 M-0005143.

KLARICID®
CLARITROMICINA - ABBOTT

Material dirigido exclusivamente al cuerpo Médico.

Este documento fue realizado por Estrategias Publicitarias Ltda. La responsabilidad de los conceptos, contenido e imagen es de los autores referenciados y de la casa editorial, y en ningún caso de Abbott Laboratories de Colombia S.A. Mayor información, favor solicitarla a su representante o a la Dirección Médica de Abbott Laboratories de Colombia S.A. Calle 100 No. 9A-45 Piso 14 Tel.: 628 5600 Fax: 628 5605 Bogotá, D.C. ISSN 2011-5210

Abbott
A Promise for Life