

SESSIÓ RESIDENTS: PERLES EN INFECCIONS RESPIRATÒRIES

Biteràpia vs monoteràpia en pneumònia adquirida en la comunitat

Joan Roig Sanchis

Metge resident del Servei de Malalties Infeccioses

Hospital Universitari Vall d'Hebron

MONOTERÀPIA →

BETALACTÀMIC

BITERÀPIA →

BETALACTÀMIC



MACRÒLID

Índex

1. Quin és el mecanisme pel qual els macròlids aporten benefici?
2. Quina és l'evidència actual d'ús de la biteràpia en PAC?
3. Tots els macròlids són equivalents?
4. Quins riscos comporta l'ús de la biteràpia?
5. Conclusions

MECANISME D'ACCIÓ DELS MACRÒLIDS

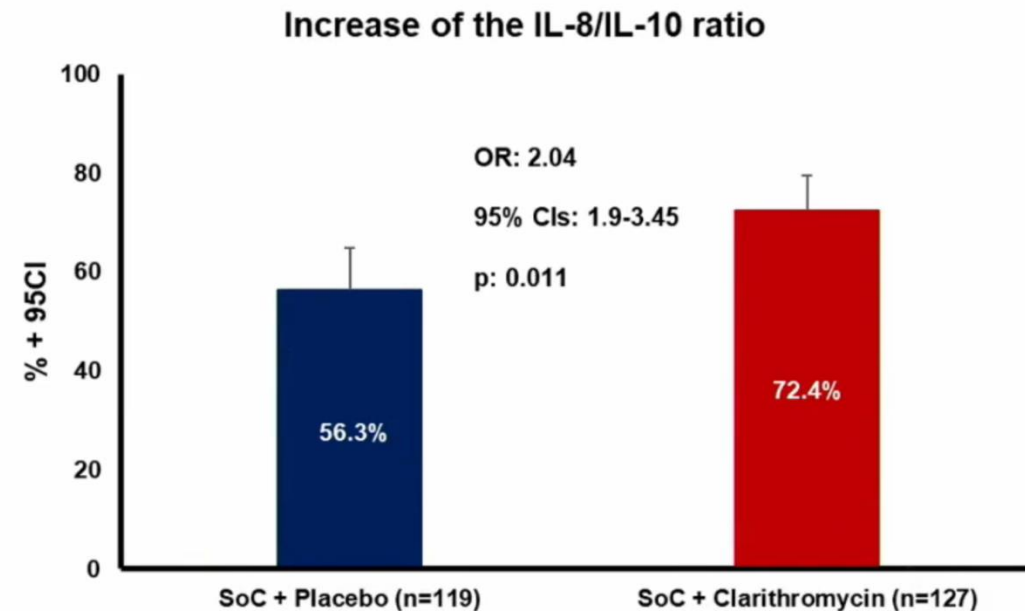
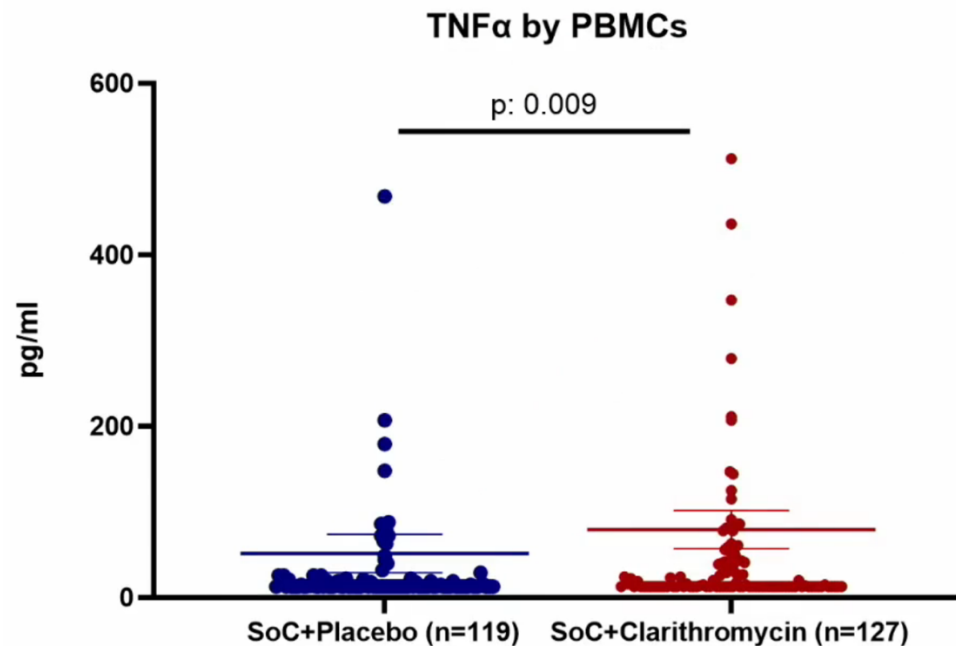
El benefici dels macròlids **NO només** es basa en la seva activitat antibacteriana



El benefici es basa en l'efecte **immunomodulador**

MECANISME D'ACCIÓ DELS MACRÒLIDS

Els macròlids reverteixen la **immunoparàlisi**



(Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Lancet Resp Med* 2024; 12: 294-304)

EVIDÈNCIA EN ÚS DELS MACRÒLIDS

Question 3: When using initial empirical therapy for sCAP, should a macrolide or fluoroquinolone be used as part of combination therapy, to reduce mortality and adverse clinical outcomes?

Recommendation

We **suggest** the addition of macrolides, not fluoroquinolones, to beta-lactams as empirical antibiotic therapy in hospitalised patients with sCAP.

Conditional recommendation. very low quality of evidence.

Remark: The task force also considered the duration of treatment of macrolides being between 3 and 5 days. This would be a reasonable timing especially in the context of de-escalation therapy.

(Martin-Loaches I, et al. *Intensive Care Med* 2023; 49: 615)

EVIDÈNCIA EN ÚS DELS MACRÒLIDS

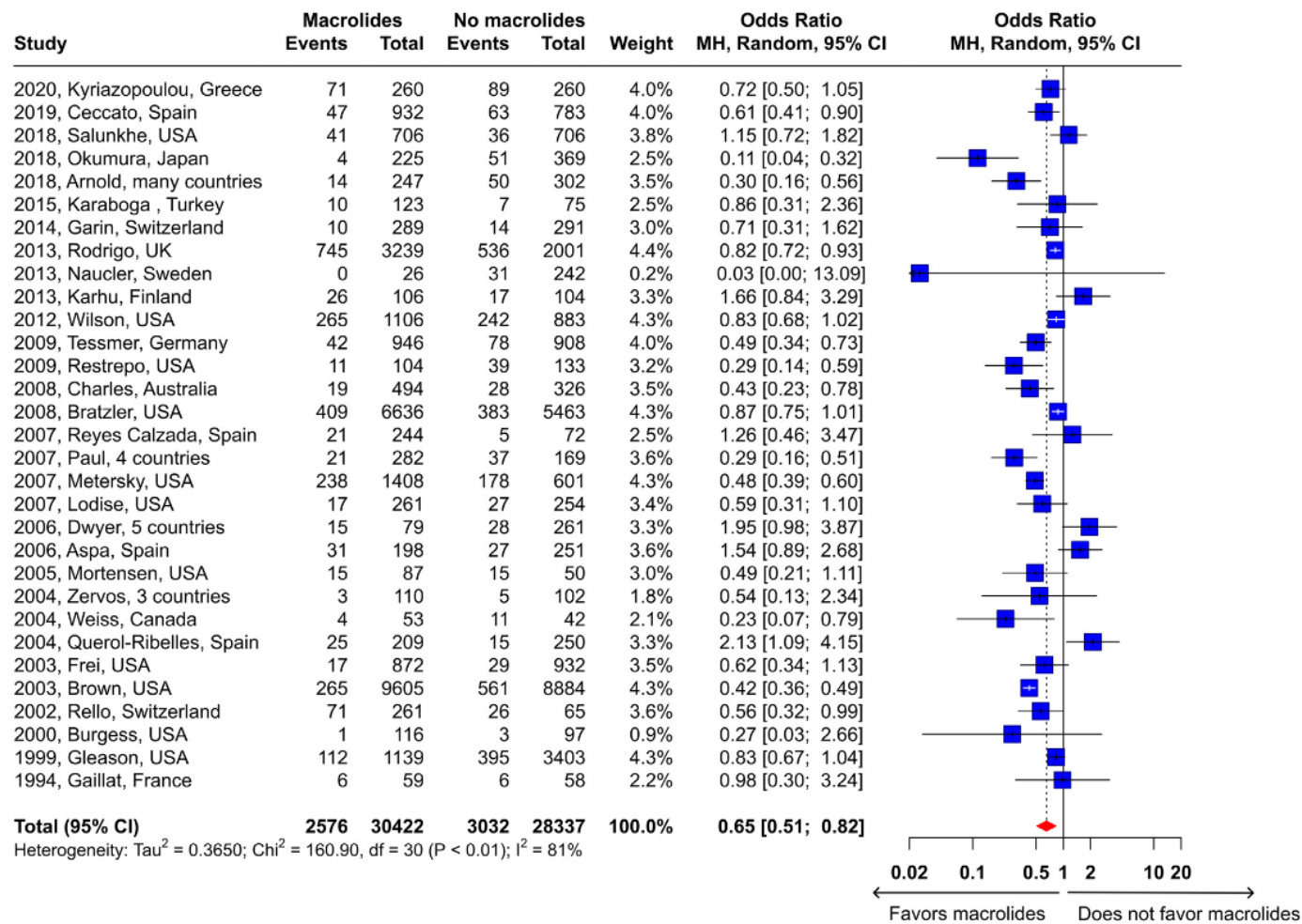


Fig. 2. Forest plot of the effect of macrolides on 30-d mortality. CI, confidence interval; df, degrees of freedom; MH, Mantel-Haenszel.

EVIDÈNCIA EN ÚS DELS MACRÒLIDS

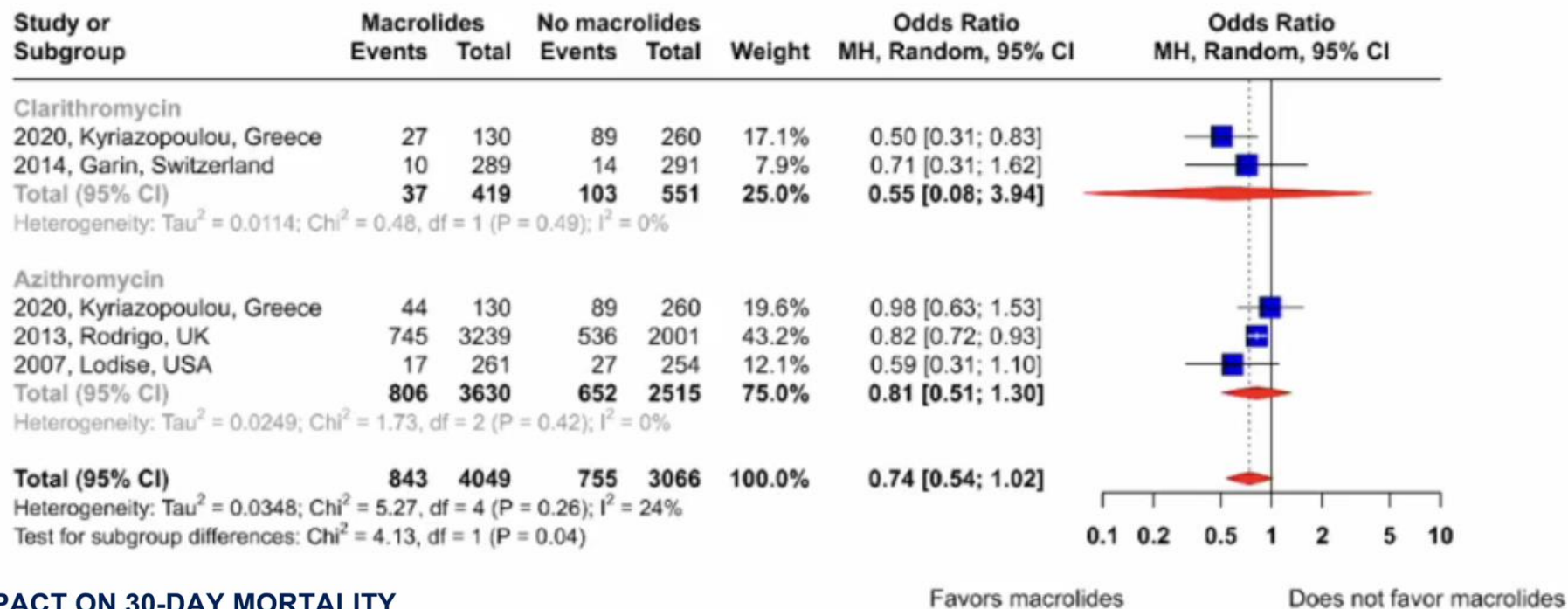
	N. Garin et al (JAMA 2014)		CAP-START Study (NEJM 2015)		Access trial (Lancet respiratory 2024)	
Règim antibiòtic	B-lactam	B-lactam + claritromicina	B-lactam	B-lactam + macròlid	SOC + placebo	SOC + claritromicina
Edat	76 (63-84)	76 64-83)	70 (60-79)	70 (59-80)	81 (71-88)	81.5 (73-87)
Sexe home	55.7%	59.2%	58.1%	58.3%	50%	63%
Diabetis mellitus	15.1%	18%	18%	13.7%	36%	29%
PSI score	84.5 (25.8)		84.6 +/- 29	84.8 +/- 27.8	121 (94-141)	
Apache II score	NA	NA	NA	NA	13 (9-17)	12 (9-16)
SOFA	NA	NA	NA	NA	4 (3-5)	3 (2-5)
Charlson	NA	NA	NA	NA	6 (4-7)	5(4-7)
Vessament pleural	15.8%	17.6%	NA	NA	28%	28%
Oxigen	Hipoxemia 70%	Hipoxemia 75%	NA	NA	PaO2/FiO2 244.71 (85.55)	PaO2/FiO2 244.71 (85.55)
UCI	4.1%	4.8%	4.9%	5.7%	50%	46%
Mortalitat D90	8.2%	6.9%	9%	11.1%	50%	46%
Outcome primari	Assolir estabilitat clínica 7d 41.2%	Assolir estabilitat clínica 7d 33.6%	Mortalitat D90	Mortalitat D90	Endpoint compost 38%	Endpoint compost 68%

Taula comparativa adaptada, presentada a l'ESCMID 2025 durant la sessió «Macròlids en la pneumònia adquirida a la comunitat: necessitat terapèutica o camí cap a l'ús excessiu?»

EVIDÈNCIA EN ÚS DELS MACRÒLIDS

- La majoria de l'evidència a favor de l'ús dels macròlids es basa en estudis observacionals i metanàlisis.
- Es disposa de pocs assajos clínics i no tots amb resultats favorables a la biteràpia.
- L'evidència és més robusta en pacients amb pneumònia greu.
- El seu paper en pacients ambulatoris o pacients hospitalitzats amb pneumònia no greu és escàs.

QUIN TIPUS DE MACRÒLID?



IMPACT ON 30-DAY MORTALITY

(Kyprianou M, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2023; 62: 106942)

- Azitromicina 806/3630 pacients (22.2%) vs Claritromicina 37/419 pacients (8.8%).
- Només en 4 estudis s'administra el **mateix macròlid** a tots els pacients.
- Estudis observacionals amb baixa evidència.

RISC DE L'ÚS DE MACRÒLIDS

APARICIÓ DE RESISTÈNCIES

Multivariate Risk Factors for Antimicrobial Resistance in Invasive Pneumococcal Disease (Toronto 1995-2002)

3339 patients with invasive pneumococcal infection

Risk Factor	Penicillin-Resistant OR (95% CI) – P	Ceftriaxone-Resistant OR (95% CI) – P	Erythromycin-Resistant OR (95% CI) – P
Year of infection	1.28 (1.14–1.42) – <.001	1.20 (1.04–1.38) – .01	1.11 (1.04–1.18) – .002
Chronic organ system disease	0.58 (0.35–0.94) – .03	NS	NS
Drug use <3 months before infection			
Any penicillin	2.47 (1.34–4.71) – .006	NS	1.77 (1.07–2.94) – .03
TMP-SMX	5.97 (1.27–13.2) – .02	NS	2.07 (1.04–4.21) – .04
Azithromycin	2.78 (0.97–8.86) – .05	NS	9.43 (4.85–20.3) – <.001
Clarithromycin	...	...	3.93 (2.16–7.16) – <.001

Vanderkooi OG. *et al.* CID 2005

L'ús previ d'azitromicina era un factor de risc per tenir una malaltia invasiva per pneumococ resistent a penicil·lina i eritromicina.

RISC DE L'ÚS DE MACRÒLIDS

APARICIÓ DE RESISTÈNCIES

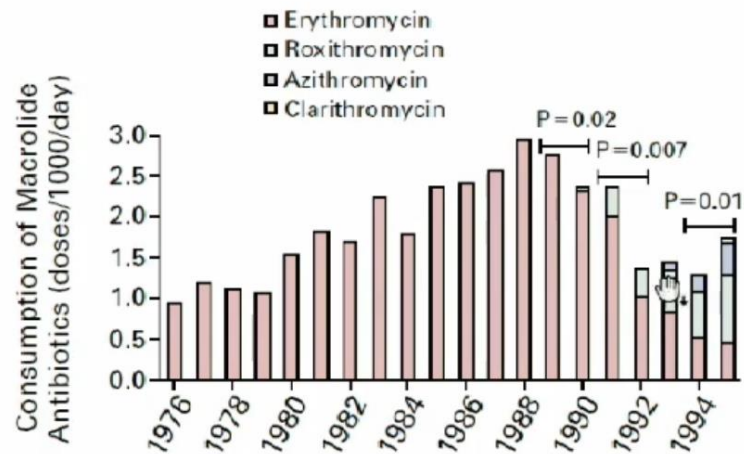


Figure 1. Total Consumption of Macrolide Antibiotics by Outpatients in Finland from 1976 through 1995. Consumption is expressed in terms of defined daily doses per 1000 inhabitants per day.

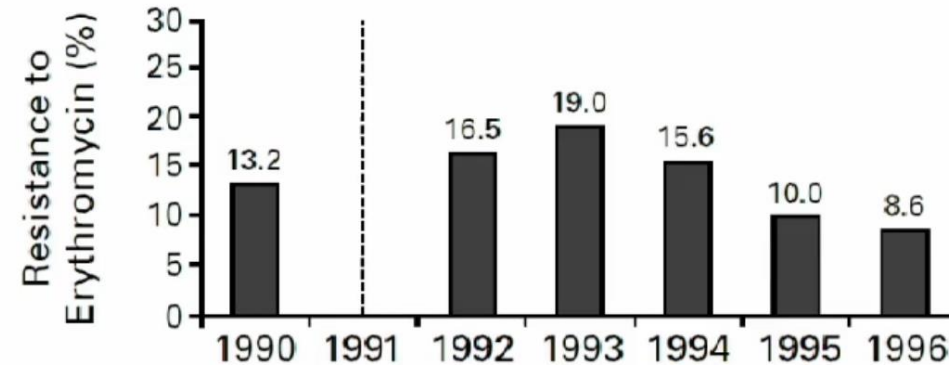


Figure 2. Frequency of Resistance to Erythromycin among Group A Streptococcal Isolates from Throat-Swab and Pus Samples in Finland in 1990 and in 1992 through 1996.

Seppälä et al. N Engl J Med 1997

Disminució en l'ús de macròlids per les infeccions provocades per l'estreptococ del grup A
→ va produir una baixada progressiva de les resistències.

RISC DE L'ÚS DE MACRÒLIDS

EFFECTES SECUNDARIS DE L'ÚS DE MACRÒLIDS

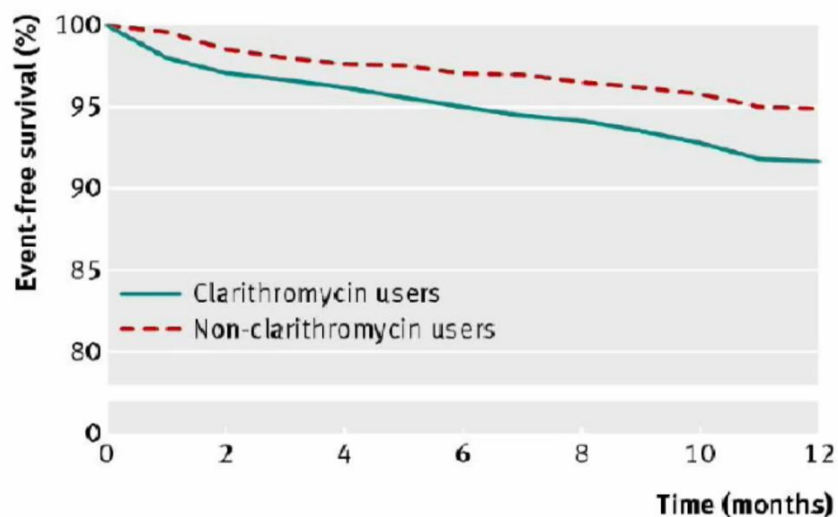
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with macrolide antibiotics				
Gastrointestinal disorders not otherwise specified	90 per 1000	176 per 1000 (133 to 228)	OR 2.16 (1.56 to 3.00)	3295 (23 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	NNTH = 12
Abdominal pain	114 per 1000	176 per 1000 (135 to 225)	OR 1.66 (1.22 to 2.26)	7776 (23 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1 2}	NNTH = 17
Diarrhoea	89 per 1000	143 per 1000 (116 to 175)	OR 1.70 (1.34 to 2.16)	23,754 (37 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1 2}	NNTH = 19
Nausea	107 per 1000	162 per 1000 (142 to 186)	OR 1.61 (1.37 to 1.90)	14,983 (28 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	NNTH = 19
Vomiting	94 per 1000	117 per 1000 (98 to 140)	OR 1.27 (1.04 to 1.56)	5328 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	NNTH = 45

Cochrane 2019

RISC DE L'ÚS DE MACRÒLIDS

EFFECTES SECUNDARIS DE L'ÚS DE MACRÒLIDS

Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies



BMJ 2013

Cohort de l'estudi sobre pneumònia d'Edimburg que inclou pacients ingressats als hospitals de NHS Lothian entre el 2005 i el 2009. 1631 pacients amb **PAC** (pneumònia adquirida a la comunitat).

Després de l'ajust per variables múltiples, la **claritromicina** es va associar amb un **augment del risc d'esdeveniments cardiovasculars**.

CONCLUSIONS

- El **mecanisme d'acció dels macròlids** es fonamenta en la seva capacitat per revertir la immunoparàlisi.
- El benefici clínic d'aquests fàrmacs s'ha observat principalment en pacients amb **pneumònia greu**, especialment aquells que requereixen ventilació mecànica i ingrés a UCI.
- Actualment, **NO hi ha evidència suficient** per determinar quina classe de macròlid és el més eficaç.
- Un ús excessiu dels macròlids podria comportar un **augment de les resistències** antimicrobianes i un **increment dels efectes adversos associats**.
- Encara no s'ha establert amb claredat **la durada òptima del tractament**, ni existeix una definició consensuada dels **casos "greus"** que podrien beneficiar-se d'una **biteràpia amb macròlids**.