

Evaluación y manejo de la neumonía de la comunidad (II)

P Arazo^{*}, C Coscollar^{**}, M Barceña^{***}

* Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Miguel Servet.

** C. de Salud Arrabal, Zaragoza.

*** C. de Salud Cariñena (Zaragoza).

RESUMEN

Este trabajo, continuación de la revisión del mismo título, que trataba de la etiología y criterios de ingreso, se ocupa ahora de analizar las posibilidades de tratamiento y la estrategia en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en medio extrahospitalario. Ante una sospecha clínica de existencia de neumonía se debe confirmar clínica y radiológicamente, una vez establecido el diagnóstico, valorar la necesidad de ingreso o manejo extrahospitalario y considerar el tratamiento antibiótico que se debe administrar al paciente.

Las recomendaciones apoyan el tratamiento de las enfermedades basado en la premisa del uso del “fármaco correcto para el paciente correcto” teniendo en cuenta que los perfiles de los pacientes exigen diferentes terapéuticas para diferentes marcos clínicos.

Palabras clave: Neumonía, Infecciones adquiridas en la comunidad.

EVALUATION AND MANAGEMENT OF PNEUMONIA IN SOCIETY (II)

ABSTRACT

This paper carries on from the review of the same title, which considered the etiology and criteria for admission, and analyses possible treatment and strategies in the management of pneumonia acquired in the community (PAC). If there is clinical reason to believe in the possible existence of a case of pneumonia, this should be clinically and radiologically confirmed. Once the diagnosis is established, the need for admission or out-patient care should be evaluated along with the antibiotic treatment to be administered.

The recommendations back up the treatment of illnesses based on the premise ‘the correct medication for the correct patient’. It should be borne in mind that patient profiles require different therapies for different clinical contexts.

Key words: Pneumonia, Community Acquired Infections.

INTRODUCCIÓN

La estrategia en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en medio extrahospitalario es sospechar clínicamente la existencia de neumonía, confirmarla clínica y radiológicamente. Una vez establecido el diagnóstico, valorar la necesidad de ingreso o manejo extrahospitalario y considerar el tra-

tamiento antibiótico que se debe administrar al paciente.

A pesar de los continuos avances en las técnicas rápidas de diagnóstico microbiológico, las cuales no están disponibles en todos los centros hospitalarios y menos en Atención Primaria, el tratamiento antibiótico que se inicia cuando se establece el diagnóstico de neumonía es, en la mayoría de los casos, empírico.

Los conocimientos acumulados sobre la etiología de la NAC en cada región, así como los patrones de susceptibilidad de los gérmenes más frecuentes a los antibióticos disponibles, van a condicionar la elección terapéutica más adecuada en cada caso.

En los últimos años estamos observando cambios importantes en la epidemiología y el tratamiento de la NAC. Nuevos patógenos han pasado a tener protagonismo en la etiología de la enfermedad y patógenos tradicionales han desarrollado nuevos patrones de resistencia a los antimicrobianos. Además han aparecido nuevos antibióticos de utilidad en la NAC. Estos hechos determinan la aparición y revisión de las normativas destinadas al tratamiento de esta enfermedad.

La oferta antibiótica es muy amplia, y la selección debe tener en cuenta la información disponible sobre:

- Etiología de la NAC en la zona geográfica. Entorno epidémico: gripe, *L. pneumophila*, *C. burnetti*, etc.
- Características del huésped: susceptibilidad a gérmenes no habituales (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, alteración del nivel de conciencia o trastornos de la deglución, residencia en casa de ancianos, etc.), edad, comorbilidad, intolerancia, interacciones medicamentosas.
- Patrones de resistencia de los microorganismos implicados.
- Características de los antibióticos: presentación, farmacocinética, farmacodinamia, seguridad, eficacia (Cmax, CIM90, área bajo la curva, cociente inhibitorio, semivida).

PRINCIPIOS BÁSICOS EN EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NAC

Aproximación etiológica

La etiología de las neumonías en general, sólo se consigue saber en algo más del 50% de los casos, considerándose al *Streptococcus pneumoniae* como responsable etiológico en dos terceras partes de las neumonías con diagnóstico etiológico¹; ahora bien, el *Mycoplasma pneumoniae* y la *Chlamydia pneumoniae* cada vez están adquiriendo mayor importancia en la etiología de la NAC².

La mayor parte de las normativas vigentes basan la terapia empírica en relación con la edad, con la presencia de comorbilidad y con criterios de gravedad, incluso se ha consensuado que estos tres factores serían los más frecuentemente relacionados con la etiología, dando menor importancia a la clasificación clínica de neumonía "típica" y "atípica".

En relación con la edad, existen estudios en los que no observan diferencias en la etiología en pacientes mayores o menores de 65 años³, únicamente se ha observado que sí es más frecuente el *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes jóvenes con neumonía; ahora bien, una edad superior a 65 años parece asociarse a mayor riesgo de resistencias del *S. pneumoniae* a la penicilina⁴. En general, podría afirmarse que la edad no condiciona la etiología de la NAC y que por sí misma tampoco debe de condicionar el ingreso hospitalario⁵.

La comorbilidad es otro factor que se ha intentado relacionar con la etiología de la NAC. La comorbilidad más frecuentemente asociada a la NAC es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y en estudios sobre la etiología de la NAC en pacientes con EPOC se demostró que la mayoría de los microorganismos encontrados no diferían de los que causaban neumonía en pacientes sin este proceso, sí que se ha observado que son más frecuentes los bacilos gram negativos entéricos, *Aspergillus* spp y *Nocardia* spp⁶. En los pacientes con otro tipo de enfermedades asociadas graves y en la existencia de bronquiectasias existe más riesgo de padecer neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*⁷. Por lo tanto, la comorbilidad sí que influye en la etiología de la NAC y también se asocia a mayor riesgo de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina⁴.

En este apartado es obligatorio valorar en qué medida la infección por el VIH puede condicionar la etiología de la neumonía. Desde el inicio de la pandemia, las infecciones pulmonares han constituido un importante porcentaje de las infecciones asociadas al VIH. En la actualidad y tras la introducción de terapia antirretroviral altamente eficaz, se aprecia un declive de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, describiéndose un incremento de las neumonías comunitarias y nosocomiales⁸⁻⁹. Las neumonías bacterianas son más frecuentes en los pacientes con infección por VIH que en la población en general, y el riesgo es superior entre aquellos con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/ml y entre los adictos a drogas por vía parenteral¹⁰⁻¹¹. En una serie europea, la causa más frecuente de infección respiratoria fueron las neumonías bacterianas (28%), seguidas de la infección por *P. carinii* (25%) y de la tuberculosis pulmonar (11%). Entre las infecciones bacterianas, el agente aislado con más frecuencia fue el *S. pneumoniae* (41%), seguido de *P. aeruginosa* (22%), *S. aureus* (14%), *H. influenzae* (11%)¹². Se han elaborado modelos de predicción etiológica, la presencia de disnea de esfuerzo con un patrón radiológico intersticial orienta a neumonía por *P. carinii*, un infiltrado lobular junto con fiebre de me-

nos de una semana de evolución orienta a neumonía bacteriana, la tos de más de una semana de evolución con sudoración nocturna orienta a tuberculosis pulmonar. La presencia de un infiltrado intersticial, disnea de esfuerzo y muguet son factores de predicción independientes para *P. carinii*. La presencia de roncus, aspecto tóxico, fiebre de menos de una semana de evolución y un infiltrado lobular son factores de predicción independientes para neumonía bacteriana. La presencia de un infiltrado cavitado, fiebre de más de una semana de evolución y pérdida de peso son factores predictivos independientes para tuberculosis pulmonar¹³. La coexistencia del VIH en los pacientes con neumonía neumocócica se asocia a una mayor incidencia de formas bacteriémicas, mayor frecuencia de enfermedad extrapulmonar (meningitis, derrame pleural, empiema) y a una mayor mortalidad¹⁴⁻¹⁵.

El tercer factor que se ha relacionado con la etiología de la NAC ha sido su gravedad, lo que sí está claro que influye en la decisión de ingreso hospitalario, pero en relación con la etiología en las NAC leves

que no precisan ingreso hospitalario, el principal agente es el *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae*, mientras que entre los agentes etiológicos de la NAC que precisa hospitalización hay que considerar además el *H. influenzae*, *L. pneumophila* y bacilos gram negativos⁵, incluso se observa que no existen diferencias etiológicas entre casos de neumonía hospitalizada no grave y grave¹⁶.

De todo lo referido parece ser que el factor más importante relacionado con la etiología de la NAC es la comorbilidad, a la que se pueden añadir otros factores como alteración de las defensas locales y sistémicas, el tratamiento previo con antibióticos o corticoides y todo ello puede modificar no solamente la etiología sino el patrón de sensibilidades del microorganismo aislado.

En el momento de valorar el tratamiento empírico de la NAC la evaluación debe de pasar por el lugar de tratamiento (ambulatoria, hospital), la presencia de enfermedades concomitantes las cuales son factores modificadores de la etiología¹⁷⁻¹⁸ (tabla I).

Neumococo resistente a la penicilina

Edad mayor de 65 años
Tratamiento con agentes b-lactámicos en los últimos 3 meses
Alcoholismo
Enfermedad inmunosupresora (incluido tratamiento con corticoides)
Exposición a niños en guarderías

Gram negativos entéricos

Institucionalización en residencias
Comorbilidad cardiopulmonar
Comorbilidad múltiple
Tratamiento antibiótico reciente

Pseudomona aeruginosa

Lesiones pulmonares estructurales (bronquiectasias)
Terapia con corticoides (más de 10 mg de prednisona al día)
Antibióticos de amplio espectro durante más de 7 días en el último mes
Malnutrición

Tabla I. Aspectos clínicos que se asocian a un riesgo superior de infección por determinados patógenos¹⁷⁻¹⁸.

Patrón de resistencia

Otro aspecto que puede modificar el tratamiento empírico de la NAC es el de la existencia de cepas de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. El tratamiento antibiótico debe de ser activo frente a los patógenos más frecuentemente implicados en su etiología, y sin-

gularmente, frente a *S. pneumoniae*. En los últimos veinte años ha adquirido una gran relevancia la aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina, siendo un problema mundial con incremento progresivo a lo largo de estos últimos 20 años. España es ampliamente reconocida en la comunidad científica como uno de los países con mayores tasas de resisten-

cias bacterianas, sobre todo en los patógenos de origen comunitario, creando una preocupación sobre una posible "exportación" de organismos resistentes a otros países; de hecho, "clones españoles" de *S. pneumoniae* han sido ya aislados en países tan distantes como Islandia y Estados Unidos, donde hasta un 30% de las cepas de neumococos pueden ser resistentes¹⁹⁻²¹.

El *S. pneumoniae* es el agente responsable de la NAC en las dos terceras partes de los casos¹. Históricamente a partir de los años 70 comienzan a aislarse en Europa cepas resistentes a la penicilina e inmediatamente con patrones de resistencia múltiple, pues se añade además tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y cotrimoxazol²². En la actualidad es de distribución mundial siendo en la última década un problema creciente²³. Actualmente, en España, sí se tiene en cuenta tanto las resistencias de grado intermedio como las de grado alto, su incidencia alcanza cifras entre el 30 y el 50%, afortunadamente, las resistencias a la penicilina de grado intermedio, caracterizado por una concentración mínima inhibitoria de 1-2 mg/l, pueden ser tratadas con seguridad incrementando la dosis de antibiótico⁵. Es importante conocer que a pesar de la alarma generada en torno al neumococo multirresistente, existe poca evidencia de que este incremento de las tasas de resistencia tenga un impacto relevante en la evolución de los pacientes con neumonía⁵. Así se ha observado que sólo las cepas de neumococo con una CIM observada igual o mayor de 4 mg/l estaría asociada a un peor pronóstico²⁴; también hay estudios que no han observado asociación entre la resistencia a antibióticos y mortalidad²⁵. Esta observación lleva a aconsejar, a la hora de determinar las resistencias del neumococo a la penicilina, una revisión de los puntos de corte establecidos²⁶. Las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) y otras sociedades, para definir la resistencia de los neumococos frente a la penicilina se establecieron de un modo restrictivo, pensando en infecciones del sistema nervioso central. Este hecho ha originado confusión al considerar los puntos de corte en casos de infecciones con otras localizaciones más favorables desde el punto de vista farmacocinético. Actualmente se considera de forma mayoritaria que las infecciones no meníngeas causadas por neumococos con CMI ≤ 2 pueden resolverse satisfactoriamente con betalactámicos activos²⁷⁻²⁹ (tabla II).

La resistencia del neumococo a la penicilina varía por regiones entre un 11 a un 69% de las cepas globales. La resistencia a penicilina es cromosómica y se debe a cambios en diversas proteínas de unión de la penicilina (PBPs), afectando también al resto de betalactámicos²¹.

Categorías	Puntos de corte actual (NCCLS) ¹	Propuesta modificación* (DRSPTWG) ²
	CIM**	CIM
Sensibles	$\leq 0,06$ μ g/ml	≤ 1 μ g/ml
Sensibilidad intermedia	0,1-1,0 μ g/ml	2 μ g/ml
Resistentes	$\geq 2,0$ μ g/ml	≥ 4 μ g/ml

¹National Committee for Clinical Laboratory Standards.

²Drug-Resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group.

* Solo para neumonías, no para otitis media ni meningitis.

** CIM: concentración mínima inhibitoria.

Tabla II. Categorías de sensibilidad del *S. pneumoniae* frente a la penicilina.

Dos principales mecanismos de resistencia a macrólidos han sido descritos en *S. pneumoniae*: modificación de la metilasa ribosómica y expulsión activa³⁰. El primero da lugar al fenotipo conocido como MLS, con CMI muy altas, que se caracteriza por resistencia a los tres grupos de antibióticos (macrólidos, estreptograminas y lincosaminas). El segundo mecanismo confiere resistencia frente a macrólidos, con CMI más bajas, y no afecta a estreptograminas ni lincosaminas. En España y otros países europeos predomina el fenotipo MLS³¹. La incidencia de resistencia del neumococo a macrólidos en España alcanza cifras próximas al 30%, siendo mayor cuando hay resistencia a la penicilina⁵. Este hecho complica el tratamiento empírico de la neumonía, dado que estos antimicrobianos son los más utilizados en el tratamiento inicial de la NAC leve, especialmente la claritromicina y azitromicina; sin embargo, la realidad indica que existen buenos resultados clínicos², existiendo cierta confusión respecto en la relación que existe entre resistencia microbiológica y respuesta clínica. Así, mientras que algunos grupos de expertos, como se expone más adelante, los siguen recomendando como primera opción del tratamiento empírico de la NAC, sin tener en cuenta los niveles de resistencia de la zona, otros³² abogan por proscribir su uso sin conocimiento previo de la susceptibilidad.

En el grupo de las quinolonas, la diana principal en los microorganismos gram positivos es la topoisomerasa IV y la DNA girasa; una primera mutación en ésta confiere resistencia de bajo nivel, afectando a ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino, mientras que la resistencia de alto nivel requiere una segunda

mutación o mutaciones simultáneas³³. En España, en líneas generales, las resistencias del neumococo a las nuevas quinolonas es baja, e independiente de la resistencia a penicilina³⁴⁻³⁶. En otros países como Estados Unidos la resistencia a levofloxacino a finales de la década de los noventa era del 0,3%³⁷.

Como regla general, si se presume que *S. pneumoniae* es el agente causante de la neumonía, los siguientes datos pueden ayudar a elegir el antibiótico: 1. Prevalencia de resistencias en nuestro entorno. 2. Descartar meningitis concomitante. 3. Alergias medicamentosas del paciente. 4. Factores de riesgo para que el paciente esté infectado por una cepa resistente (tabla I).

El *H. influenzae* también es responsable, entre otras, de infecciones respiratorias tanto de vías altas como bajas, se comporta como un patógeno oportunista en pacientes con EPOC o en fibrosis quística²². A partir de 1972 se describen cepas productoras de betalactamasas, transmisible por plásmidos, siendo el tratamiento de elección en estos casos la amoxicilina asociada a ácido clavulámico³⁸. No obstante existen cepas resistentes también a betalactámicos por alteraciones de PBPs y cambios en la permeabilidad³⁹.

A partir de los años 80, la *Moraxella catarrhalis*, se describe como patógeno importante en la etiología de las infecciones respiratorias en niños y adultos, habiéndose encontrado entre un 60 y un 80% de cepas resistentes por la producción de betalactamasas⁴⁰.

Otros microorganismos implicados, como *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae*, se asocian a neumonías y exacerbaciones infecciosas en el EPOC, manteniendo muy buena sensibilidad a los macrólidos y a las nuevas fluoroquinolonas²².

Un estudio sobre la sensibilidad a diversos antibióticos de 975 cepas de patógenos respiratorios aislados en pacientes asistidos en 14 hospitales españoles, todos ellos con infección de vías respiratorias, evidenció sensibilidades que se muestran en la tabla III.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS ANTIMICROBIANOS

La oferta antibiótica es muy amplia (tabla IV), todos coincidimos en que debemos prescribir antibióticos efectivos en términos de conseguir la curación, evitando en la medida de lo posible la innecesaria presión ecológica que facilite la selección de gérmenes resistentes y que en un futuro pudieran constituirse en amenazas serias por la falta de tratamientos eficaces. No podemos pretender que el antimicrobiano seleccionado debe dar protección frente a todos los gérmenes; para la elección del antibiótico debemos utilizar las pistas epidemiológicas que nos ha proporcionado el paciente y su entorno.

Para la valoración de la eficacia antibacteriana de los antibióticos, es necesario conocer ciertos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que nos pueden explicar la falta de correlación que existe entre sensibilidad *in vitro* e *in vivo*.

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada antibiótico determinarán su eficacia frente a la infección respiratoria. Es importante destacar la relación entre la concentración máxima que alcanza el antibiótico en el lugar de la infección (C_{max}) y la concentración necesaria para eliminar el 90% de las bacterias (CIM90). Cuanto mayor sea la relación $C_{max}/CIM90$, mayor será la actividad intrínseca del antibiótico. Más importante aún es el área bajo la curva inhibitoria (AUC), que incluye además en su concepto el tiempo de semivida del fármaco. Antibióticos con una mayor AUC van a conseguir una más extensa y rápida acción bactericida y una menor propensión al desarrollo de resistencias por las bacterias diana⁴¹.

Existen antibióticos cuya actividad depende de la concentración, como las quinolonas y azitromici-

Microorganismo	Amoxicilina	Amoxi/Clavul.	Cefuroxima	Claritromicina	Levofloxacino	Moxifloxacino
<i>S. pneumoniae</i> ^a	65,2	80,7	57,4	57,0	97,9	100
<i>S. pyogenes</i>	96,5	97,7	96,1	74,2	100	100
<i>H. influenzae</i> ^b	16,9	76,6	84,3	28,2	100	100
<i>M. catarrhalis</i>	16,3	97,7	88,4	95,3	100	100
<i>S. aureus</i> MS	4,2	99,5	97,9	88,8	97,8	100

^a Todas: cepas sensibles, intermedias y resistentes a la penicilina.

^b Todas: cepas productoras y no productoras de betalactamasas.

Tabla III. Porcentaje de cepas sensibles a los agentes antibacterianos³⁴.

Betalactámicos	Macrólidos	Fluoroquinolonas	Otros
Penicilina V	Eritromicina	Levofloxacino	Tetraciclinas
Peniprocaína	Claritromicina	Moxifloxacino	Clindamicina
Amoxicilina	Azitromicina	Gatifloxacino	Cotrimoxazol
AMX/Clavulánico			Estreptograminas
Ceftriaxona			Quetólidos

Tabla IV. Antibióticos disponibles para el tratamiento de la NAC.

na; otros, como los betalactámicos, eritromicina, claritromicina, tienen una acción fundamentalmente de tiempo, su eficacia se ve mejorada cuanto más tiempo se consigue mantener los niveles del antibiótico libre por encima de la CMI del microorganismo. El efecto postantibiótico (EPA) es otro concepto importante en la valoración de la eficacia de los antimicrobianos. El EPA es el tiempo que el microorganismo tarda en recuperarse en ausencia de éste; dicho efecto es prolongado en macrólidos y fluoroquinolonas y corto o nulo en betalactámicos. La concentración que el antibiótico alcanza en el interior de las células debe de tenerse en cuenta al tratar enfermedades producidas por patógenos intracelulares como *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Coxiella*, entre otros; los betalactámicos tienen poca concentración y actividad intracelular mientras que los macrólidos y las fluoroquinolonas sí alcanzan buenos niveles, por lo que es importante valorar el compartimento de la célula que se localiza el patógeno en el cual se concentra el antibiótico. Además los macrólidos tienen una especial avidez por los leucocitos, alcanzando altas concentraciones en su interior; el desplazamiento de estos leucocitos al lugar de la infección contribuye a que los macrólidos se acumulen en esa zona lo que determina mayor actividad, aunque no todos los macrólidos son iguales. La azitromicina consigue concentraciones intracelulares de 20 a 50 veces mayores que la eritromicina⁴².

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

(Tabla V)

En los últimos años se han publicado normativas sobre el abordaje de la NAC en las que se contemplan las nuevas fluoroquinolonas, la revisión conjunta de dichos documentos pone de manifiesto un cierto grado de coincidencia, con algunas diferencias según el entorno geográfico. A continuación se expone el tratamiento antibiótico en la NAC que no precisa ingre-

so, haciendo referencia a los consensos publicados por las diferentes sociedades científicas.

European Respiratory Society (ERS)

En este documento⁴³ para el tratamiento ambulatorio de los casos leves, se aconseja como primera opción la prescripción de amoxicilina, pero establece alternativas como: tetraciclinas, macrólidos, estreptograminas orales, cefalosporinas orales y también nuevas quinolonas. En individuos jóvenes en los que se sospecha una neumonía por *Mycoplasma* se recomienda un macrólido, y se sugiere la indicación de aminopenicilina-inhibidor de betalactamasas, en el caso de neumonía leve en paciente con enfermedad obstructiva crónica o bien ante el fracaso de un tratamiento con una aminopenicilina.

Infectious Diseases Society of America (IDSA)

En esta normativa⁴⁴ si el paciente no precisa ingreso proponen en principio la prescripción de un macrólido, de una nueva quinolona o bien de doxiciclina. Como alternativas incluyen la amoxicilina-clavulámico y cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima, cefpodoxima, cefprozil) para infecciones por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*. Dado que estos antibióticos no son eficaces frente a los microorganismos atípicos, algunos expertos de este consenso, prefieren macrólidos o doxiciclina para pacientes menores de 50 años sin comorbilidad y fluoroquinolonas para los pacientes mayores de 50 años y en aquellos que presenten comorbilidad.

Grupo Multidisciplinario de Estudio de la Neumonía Comunitaria (SEPAR-SEQ)

Este consenso⁴⁵, realizado por un comité de expertos designado por dos sociedades nacionales, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica

	Antibióticos preferidos	Anotaciones	Opciones alternativas
Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas⁴¹	Macrólido (eritro, claritro, azitro), Doxiciclina, FQ (levof, moxi, gati)	Sin orden especial. Si se sospecha <i>H. influenzae</i> se prefiere entre los macrólidos a la Claritro o a la Azitro.	AMX/CLA y algunas cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima, cefpodoxima y cefprozil) para <i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i> . Estos agentes no son activos frente a atípicos
Sociedad Americana del Tórax⁴²	Grupo I: Macrólido (claritro, azitro, y si no hay sospecha de <i>H. influenzae</i> , también eritro)	Sin factores de riesgo para neumococo resistente, aspiración, <i>P. aeruginosa</i> o gram negativos	Doxiciclina de segunda opción por su actividad poco fiable frente al <i>S. pneumoniae</i>
	Grupo II: Beta-lactámico+Macrólido o FQ respiratoria	Con factores de riesgo	La Doxiciclina asociada al beta-lactámico es una alternativa al macrólido
Asociación Latinoamericana del Tórax⁴³	Sin factores de riesgo: Macrólido o Doxiciclina o FQ respiratoria	Si es fumador, elegir macrólido de segunda generación para cubrir al <i>H. influenzae</i>	La Amoxicilina puede usarse en áreas donde sea muy baja la frecuencia de atípicos
	Riesgo de Neumococo resistente a penicilina: FQ respiratoria o AMX+Macrólido		
Sociedad Europea de Patología Respiratoria⁴⁴	NAC no grave sin riesgo de etiología no habitual: -Amoxicilina	NAC leve en EPOC: aminopenicilina-inhibidor de beta-lactamasas	Tetraciclinas, macrólidos, estreptograminas, cefalosporinas orales, FQ respiratoria
	Joven con sospecha de <i>M. pneumoniae</i> : Macrólido		
Sociedad Española de Quimioterapia⁴⁵	Criterios de neumonía típica: AMX, FQ respiratoria, Macrólido		
	Ausencia de criterios de neumonía típica: Macrólido, FQ respiratoria		
Sociedad Canadiense de Enfermedades Infecciosas y Sociedad Canadiense del Tórax⁴⁶	Sin factores modificadores: Macrólido	Eritro, Claritro, Azitro	Doxiciclina
	Con factores modificadores:		
	EPOC sin uso de AB o CE en los últimos 3 meses: Macrólidos	Claritro, Azitro	Doxiciclina
	EPOC (uso de AB o CE en los últimos 3 meses): FQ respiratoria	Debe de cubrir <i>H. influenzae</i> y bacilos entericos G (-)	AMX/CLA+Macrólido o Cefalosporina de 2ª generación + Macrólido
	Estancia en residencia: FQ respiratoria o AMX/CLA+Macrólido	Debe cubrir <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> bacilos G(-)	2ª generación + Macrólido

FQ: Fluorquinolona (respiratoria: levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin). AMX/CLA: Amoxicilina clavulánico.

Tabla V. Resumen de las recomendaciones sobre el tratamiento de la NAC en pacientes que no precisan ingreso.

y la Sociedad Española de Quimioterapia, estratifica a las neumonías en tres grupos. En las que no tienen criterios de hospitalización (grupo III), se establecen dos subgrupos, la neumonía típica en la que proponen tratamiento con amoxicilina a dosis de 3 gr. al día, una fluoroquinolona de tercera o cuarta generación o un macrólido. En el caso que se sospeche una neumonía atípica la prescripción sería macrólido o una quinolona de tercera o cuarta generación.

American Thoracic Society (ATS)

Los expertos de esta sociedad científica¹⁸, en los pacientes que no precisan de ingreso en el hospital, establecen dos subgrupos, los ambulatorios sin antecedentes de enfermedad cardiopulmonar y sin factores modificadores, y los que presentan enfermedad cardiopulmonar (insuficiencia cardíaca congestiva y EPOC) u otros factores modificadores de la etiología (tabla I). En el primer subgrupo, recomiendan la indicación de un macrólido de generación avanzada (azitromicina o claritromicina); si existe alergia o intolerancia a macrólidos la alternativa sería la doxiciclina. En el otro subgrupo las recomendaciones son el uso de un betalactámico (cefepodoxima oral, cefuroxima, amoxicilina en dosis elevadas, amoxicilina-clavulámico, ceftriaxona parenteral) asociado a macrólido o doxiciclina o bien fluoroquinolona en monoterapia.

Canadian Infectious Diseases Society y Canadian Thoracic Society

En este documento⁴⁶ la recomendación de elección cuando no se precisa ingreso es un macrólido, como alternativa la doxiciclina. Si el paciente que no tiene criterios de hospitalización pero existe comorbilidad con factores modificadores de etiología, como EPOC sin tratamiento antibiótico ni con corticoides en los tres meses previos, la recomendación sería los nuevos macrólidos (azitromicina, claritromicina); ahora bien, si este paciente con EPOC sí ha recibido dichos tratamientos en esos tres meses la prescripción recomendada sería fluoroquinolona respiratoria y como segunda opción amoxicilina-clavulámico junto con un macrólido o cefalosporina de segunda generación más un macrólido. Ante la sospecha de broncoaspiración la recomendación es amoxicilina-clavulámico asociado o no a un macrólido.

Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)

Esta sociedad científica¹⁷ también ha publicado normativas para el manejo de la NAC. En los pacien-

tes con NAC leve de manejo ambulatorio consideran la prescripción de macrólidos o doxiciclina o fluoroquinolona respiratoria; ahora bien, si el paciente es fumador aconseja indicar macrólidos de segunda generación por el riesgo de *H. influenzae*. Si el paciente no presenta necesidad de ingreso pero existe riesgo de infección por neumococo resistente a la penicilina aconsejan el tratamiento con fluoroquinolona activa frente al neumococo o amoxicilina más un macrólido.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Sorprende que existan pocos datos que definan la duración óptima del tratamiento antibiótico de la NAC. En general, la mayoría de los estudios clínicos no han sido diseñados para determinar la duración más apropiada del tratamiento antimicrobiano. Las recomendaciones de la ATS¹⁸ para determinar la duración del tratamiento antibiótico deben de tenerse en cuenta la presencia de enfermedades concomitantes o bacteriemia, la gravedad de la enfermedad en el momento de inicio del tratamiento antibiótico y el curso posterior. En general la neumonía por *S. pneumoniae* y otras enfermedades bacterianas deben de tratarse durante 7 a 10 días. Los pacientes inmunocompetentes con *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* pueden requerir tratamiento más largo que varía entre 10 y 14 días.

CURSO CLÍNICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En personas sanas, una vez instaurado el tratamiento antibiótico, la fiebre suele durar 2-4 días, la resolución tiene lugar con mayor rapidez en la infección por *S. pneumoniae* y de forma más lenta en otras etiologías⁴⁷, los signos físicos anormales (crepitantes) persisten después del día 7 en el 20-40% de los pacientes. Las anomalías observadas en la radiografía de tórax desaparecen de forma más lenta que los signos clínicos de neumonía. En pacientes menores de 50 años de edad, por lo demás sanos, la neumonía por *S. pneumoniae* deja de ser radiográficamente evidente a las 4 semanas sólo en el 60% de los pacientes⁴⁸⁻⁴⁹. Si el paciente es mayor o presenta EPOC, alcoholismo o enfermedades crónicas subyacentes, la resolución radiográfica es aún más lenta, y sólo el 25% de los casos la radiografía será normal a las 4 semanas⁴⁸. Por lo tanto, se recomienda repetir la radiografía de tórax pasadas las 4-6 semanas después del inicio del proceso agudo, si existe comorbilidad se puede posponer, si se sospecha patología pulmonar concomitante se rea-

lizará tras el tratamiento y antes si no hay respuesta clínica favorable⁴⁷.

ACTITUD CON LOS PACIENTES QUE NO RESPONDEN AL TRATAMIENTO INICIAL

El concepto de fracaso terapéutico es difícil de definir con precisión y por el contrario, frente al paciente, con frecuencia resulta obvio (Figura I). Un empeoramiento en las primeras horas de los síntomas respiratorios, de las posibles enfermedades subyacentes, una falta de explicación a un retraso en la respuesta clínica, serían las pistas para plantearnos la situación del paciente desde otras perspectivas.

Si los signos clínicos del paciente no mejoran o empeoran después del tratamiento empírico inicial, deben de tenerse en cuenta varias causas posibles. Si el paciente no está clínicamente estable el día 3 y existen factores del huésped asociados a un retraso de la respuesta, está indicado continuar el tratamiento sin cambiar el antibiótico. Sin embargo, si no existen factores del paciente que explique una respuesta lenta y no se observa respuesta después de 7 días de tratamiento, o si se produce un deterioro clínico después de 24 horas de tratamiento, es nece-

sario realizar una reevaluación meticolosa para identificar causas tratables^{18, 44}. Las causas habituales de no respuesta terapéutica se pueden dividir en cuatro categorías:

Diagnóstico de NAC correcto pero terapia incorrecta

El microorganismo etiológico puede ser resistente al fármaco o fármacos empleados en el régimen empírico inicial, o bien la elección no es la adecuada para el microorganismo responsable de la neumonía. Otra posibilidad es que la infección esté causada por un agente no sensible a los antibióticos (virus). Por último, otra causa de no respuesta terapéutica es que el patógeno fuera inicialmente sensible a los antibióticos empleados pero que posteriormente haya desarrollado resistencia^{18, 44}.

Diagnóstico correcto pero patógenos inusuales

Es otra consideración cuando no observamos la respuesta clínica esperada. Deben de sospecharse estas infecciones cuando los signos clínicos y radiográ-

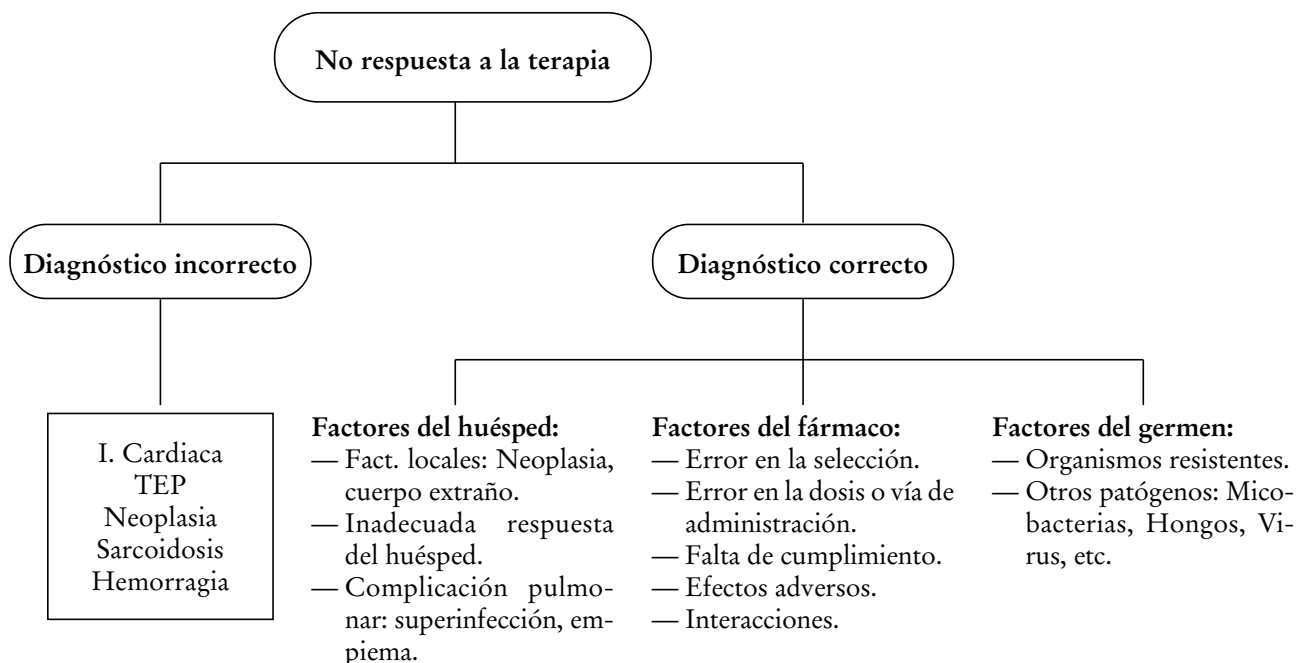


Figura I. Factores a considerar ante un fracaso^{18, 44}.

ficos persisten; el diagnóstico diferencial incluye tuberculosis, neumonía por *P. carinii*, micótica, etc. Es esencial obtener de nuevo una historia clínica exhaustiva si el paciente no mejora, y valorar de nuevo la necesidad de ingreso o bien nuevo esquema terapéutico^{18, 44}.

Diagnóstico correcto pero presencia de complicaciones

Además de lo referido anteriormente, cuando un paciente no responde a pesar del tratamiento, puede ser debido a la presencia de complicaciones extrapulmonares de la neumonía. Hasta un 10% de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica pueden tener infecciones metastásicas, como meningitis, artritis, endocarditis, pericarditis y empiema⁵⁰. Debido a esta preocupación en relación con el empiema, en todo paciente con una respuesta clínica insuficiente al tratamiento hay que repetir la radiografía de tórax y posiblemente realizar un estudio de TC. Otra complicación que puede justificar la falta de respuesta clínica es la presencia de un absceso pulmonar, como posible complicación de ciertas formas de neumonía. Todas estas situaciones precisarán de evaluación y terapia hospitalaria^{18, 44}.

Diagnóstico de neumonía incorrecto. Enfermedades no infecciosas

Existe un grupo de enfermedades no infecciosas semejantes a la neumonía, y que inicialmente pueden ser diagnosticadas erróneamente como insuficiencia cardiaca congestiva, carcinoma broncogénico obstructivo, linfoma, hemorragia intrapulmonar, infarto pulmonar, atelectasia y ciertas enfermedades pulmonares inflamatorias tales como: bronquiolitis obliterantes, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis intersticial aguda, enfermedad pulmonar inducida por fármacos y neumonía eosinofílica^{18, 44}.

Diagnóstico y tratamiento correcto

Otra causa a contemplar ante la falta de respuesta clínica a la terapia indicada, puede ser que las dosis de antibiótico sean subterapéuticas, que la dosificación no sea la correcta por parte del paciente (no cumpla el horario indicado), problemas en la adherencia al régimen indicado, proceso de base que interfiera la absorción oral o bien a interacciones me-

dicamentosas. En este sentido hay que tener en cuenta la importancia que tienen los alimentos en relación con la absorción de ciertos antibióticos como el caso de la azitromicina que en cápsula su biodisponibilidad disminuye un 50% cuando se toma con alimento, la amoxicilina/clavulánico se recomienda al inicio de la comida, cefuroxima axetilo, mejora la absorción con los alimentos, con éstos la claritromicina se absorbe bien pero se retrasa, etc. Otro aspecto que también es importante son las interacciones con fármacos concomitantes como es el caso de la quinolonas que se altera su absorción por la administración conjunta con cationes bi o trivalentes (sulfato ferroso, almagato, etc.), la claritromicina aumenta los niveles de teofilinemia, pudiendo propiciar signos de intoxicación.

Ante un paciente en el que no encontramos la respuesta clínica esperada, precisa de estudios que en general no están accesibles en medios extrahospitalarios, o bien no con la prontitud deseada, por ello lo más prudente sería remitirlo al hospital para su evaluación y terapia que se derive de la nueva situación.

CONSIDERACIONES FINALES

Analizando los consensos publicados para otras zonas geográficas diferentes a las de España, la pregunta que nos hacemos es: ¿nos sirven estos consensos para nuestro entorno? En principio no se puede aconsejar la doxiciclina como primera elección en el tratamiento de la NAC leve dada la elevada prevalencia de neumococo resistente a este antibiótico. En la sospecha de neumonía por *S. pneumoniae* en paciente joven sin factores que indiquen la necesidad de ingreso, siguen siendo de primera elección los betalactámicos, pero es problemático recomendar macrólidos en monoterapia en nuestro medio. En relación con el uso de las fluoroquinolonas respiratorias, en el momento actual hay autores⁵¹ que hacen referencia a la necesidad de acotar algunas situaciones en las que su empleo sería ventajoso: a) Tratamiento de la NAC no grave en las que el clínico es incapaz de orientar el episodio como típico o atípico, o bien en los casos en los que no parece haber respuesta al tratamiento empírico inicial pasadas las 48 horas. b) Tratamiento de la neumonía comunitaria en aquellos casos de alergia a betalactámicos. Los CDC⁵² han recomendado limitar el uso de las nuevas fluoroquinolonas con el fin de disminuir la emergencia de resistencias a los adultos en los que ha fracasado un tratamiento con betalactámicos o macrólidos, a los que presentan alergia a los mismos, o a los que tienen una infección por un neumococo resistente.

En todo caso las recomendaciones pueden ser útiles para el tratamiento inicial del paciente; las recomendaciones apoyan el tratamiento de las enfermedades basado en la premisa del uso del “fármaco correcto para el paciente correcto”, teniendo en cuenta que los perfiles de los pacientes exigen diferentes terapéuticas para diferentes marcos clínicos¹⁸.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Salvador Bello, Jefe de Sección del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por su desinteresada revisión y colaboración de este documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996; 275: 134-141.
2. Álvarez FT, del Castillo D, García A, Romero B, del Rey JJ, Soto G et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y evolución clinocorradiológica. *Mec Clin (Barc)* 2001; 116: 161-166.
3. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Estruch R, Mensa J et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate análisis of risk and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1450-1455.
4. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1835-1842.
5. Torres A y Soler N. Evaluación de la etiología y del abordaje terapéutico de la neumonía adquirida en la Comunidad. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 179-181.
6. Torres A, Dorca J, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1456-1461.
7. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923-929.
8. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120: 1888-1893.
9. Bartlett JG. Pneumonia in the patient with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 807-820.
10. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan et al. Bacterial pneumonia in persons infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-851.
11. Selwyn PA, Feingold Ar, Hartes D, et al. Increased risk of bacterial pneumonia in HIV-infected intravenous drug users without AIDS. *AIDS* 1998; 2: 267-272.
12. Carella E, Moschini GL, Romanelli F, et al. Diagnostic imaging and therapeutic implications in lung infections in patients with HIV-1 infection. *Radiol Med (Torino)* 1997; 93: 532-538.
13. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 885-893.
14. Falco V, Fernández de Sevilla T, Alegre J et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: A prospective study of 68 episodes. *Eur Respir J* 1994; 7: 235-239.
15. Schneider RF, Rosen MJ. Pneumococcal infections in HIV-infected adults. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 237-242.
16. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Franco R, Mensa J et al. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923-929.
17. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 340-348.
18. American Thoracic Society. Guías de práctica para el tratamiento de adultos con neumonía adquirida en la comunidad. Diagnóstico, evaluación de la gravedad, tratamiento antimicrobiano y prevención. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-1757.
19. Baquero F, Baraibar R, Campos J, Domínguez L, Garau X, García Rodríguez y cols. Resistencia microbiana: ¿Qué hacer? Informe del panel de expertos. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 445-461.

20. Ziglam H y Finch R. Resistencia antibiótica en el año 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 91-92.
21. Hellinger WC, Confronting the problem of increasing antibiotic resistance. *South Med J* 2000; 93: 842-848.
22. Daza Pérez RM. Resistencia a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 57-67.
23. Whitney C, Faley M, Hadler J, Harrison L, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing Prevalence of Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *NEJM* 2000; 343: 1917.
24. Felkin D, Schuchat A, Kolczak M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J. Public Health* 2000; 90: 223-229.
25. Pallarés R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med.* 1995; 333: 474-470.
26. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of community-acquired pneumonia. *Arch Inter Med* 2000; 160: 1399-1408.
27. Simarro E, Ruiz J. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos. *Rev Esp Quimoterap* 1998; 11: 355.
28. Leggiadro RJ. The clinical impact of resistances in the management of pneumococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 867-874.
29. Pallarés R, Treatment of pneumococcal pneumonia. *Sen Reapir Infecc* 1999; 14: 276-284.
30. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics by target modifications. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1267-1272.
31. Pérez-Trallero E, Bouza E, García de Lomas J, García Rodríguez JA, Carcía-Rey C and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibility of 1,685 *Streptococcus pneumoniae* isolates from respiratory infections in Spain (1998-1999). En 40th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy, 2000.
32. Carbon C, Poole MD. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. *J Chemother* 1999; 11: 107-118.
33. Pestota E, Beyer R, Cianciotto N. Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* to resistance to novel fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 2000-2004.
34. Ruiz J, Simarro E y Gómez J. Resistencias y tratamiento de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 191-195.
35. Aguado García JM. Actividad de moxifloxacino frente a *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. *Med Clin, Monogr* 2001; 2 (Supl 2): 11-15.
36. García Rodríguez JA, Muñoz Ellido JL y Gutiérrez Zufiaurre. *Med Clin, Monogr* 2001; 2 (Supl 2): 3-10.
37. CDC. Resistance of *Streptococcus Pneumoniae* to Fluoroquinolones. United States, 1995-1999. *MMWR.* 2001; 50: 800-804.
38. Castillo Martín F. Nuevos macrólidos y cefalosporinas orales en pediatría. *Ann Esp Pediatr* 1995; 42: 321-327.
39. Prieto J, García del Potro M, Gómez-Lus ML. Guía para el uso de antibióticos en Atención Primaria. En: Eficacia in vivo, Eficacia in vitro. Madrid-Barcelona. Ed Doyma S.S. 1997; 83-96.
40. Campos J. Los casos-particulares de *H. influenzae*, *Neisseria* y *M. catarrhalis*. En *Betalactamsas: Su importancia para el Clínico*. Madrid: Smith Kline&French S.A.E.1992; 161-177.
41. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
42. Gobernado M. Farmacocinética y farmacodinamia de las fluoroquinolonas. Relación con la actividad y la selección de mutantes resistentes. *Med Clin, Monogr* 2001; 2 (Supl 2): 21-28.
43. Huchon G, Woodhead M, Gialdoni-Grasi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T et al. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 1998; 11: 986-991.
44. Bartlett JG, Scott FD, Lionel A, Mandell T, Musher DM and Fine MJ. Practice Guidelines for the

- Management of Community-acquired Pneumonia in Adults. *CID* 200; 31: 347-82.
45. Frías J, Gomis M, Prieto J, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioter* 1998; 11: 255-61.
 46. Mandell L, Marrie T, Grossman R, Chow A, Hyland R, et al. Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-Acquired Pneumonia: An Evidence-Based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *CID* 2000; 31: 383-421.
 47. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky S, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1999; 281: 1452-1457.
 48. Jay S, Johnanson W, Pierce A. The radiologic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293: 798-801.
 49. Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 630-635.
 50. Marrie TJ. Bacteriemic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992; 24: 247-255.
 51. Dorca J y Zalacain R. Avances en el tratamiento antimicrobiano de los pacientes con neumonía adquirida de la comunidad. *Med Clin, Monogr* 2001; 2 (Supl 2): 29-34.
 52. Heffelfinger JD, Dowell Sf, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1480.

CORRESPONDENCIA

R.E.S.P.
 Carretera de Valencia, 38 bis, 2.º izda.
 50410 Cuarte de Huerva (Zaragoza)