

# NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

## Optimización del tratamiento

### Sumario

**1** Etiología. **2** Manifestaciones clínicas, diagnóstico y factores de riesgo. **3** Pronóstico. **4** Tratamiento farmacológico. **4.1** Resistencias antimicrobianas de *S. pneumoniae* en España. **4.2** Selección del antibiótico. **4.2.1** Tratamiento empírico. **4.2.2** Fracaso terapéutico. **4.2.3** Tratamiento dirigido. **5** Prevención.

### Presentación

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar bastante frecuente. Su **incidencia** es difícil de estimar con exactitud, en Europa varía entre 1,7 y 11 casos /1.000 habitantes/año, con tasas más altas en niños y en ancianos<sup>1-6</sup>. Se ha observado que la tasa de incidencia es mayor en varones y se incrementa significativamente por grupos de edad<sup>7</sup>. En **Castilla y León**, en 2006, fue de 1,07 casos por 1.000 habitantes, más frecuente en mayores de 75 años (34,8%) y en varones (61,9%)<sup>8</sup>. El número de ingresos por NAC varía entre los diferentes países<sup>9,10</sup>. En un estudio realizado en EEUU se comprobó que la hospitalización en pacientes de más de 85 años era el doble (51%) que en los pacientes de 65-74 años (26%)<sup>10</sup>. La NAC es una patología potencialmente grave, con una elevada mortalidad en ancianos y en pacientes con significativa comorbilidad asociada. Se ha estimado que la tasa de **mortalidad** es menor del 1% en pacientes ambulatorios; entre el 5,7% y el 13% en pacientes hospitalizados y entre el 29-50% en pacientes graves admitidos en la UCI<sup>11-14</sup>.

El **tratamiento** estándar de la neumonía lo constituyen los antibióticos. Una buena selección de tratamiento es fundamental para frenar la extensión de resistencias bacterianas frente a los antibióticos y lograr el éxito terapéutico. En la mayoría de los casos, el tratamiento se inicia empíricamente sin conocer el germen causal.

En general, las recomendaciones internacionales de tratamiento no están armonizadas y existe controversia en cuanto al régimen empírico a utilizar. La presente revisión (apoyándose en las principales guías, metaanálisis y analizando los patrones de resistencias en nuestro entorno), pretende proporcionar a los clínicos **recomendaciones para optimizar el tratamiento de la NAC en el ámbito de la Atención Primaria**. Las recomendaciones expuestas se refieren exclusivamente a la NAC en personas adultas e inmunocompetentes.

En algunas situaciones la etiología y la severidad de la NAC es diferente a la del adulto inmunocompetente, y por tanto, su manejo debe ser considerado aparte. Así, queda excluida de estas recomendaciones la neumonía que afecta a pacientes inmunocomprometidos, con fibrosis quística o tuberculosis, a ancianos institucionalizados con neumonía grave o comorbilidad asociada, a personas que recientemente han acudido a centros sanitarios (centros de diálisis) o que han estado ingresados dentro de los 10 días previos y que han podido adquirir la neumonía en esos centros. Habitualmente, el manejo de la neumonía leve en pacientes institucionalizados es similar al de la NAC, sin embargo hay que tener presente que podrían darse etiologías distintas que necesitarían un abordaje diferente.

### Resumen

- La NAC en el adulto inmunocompetente es causada por un gran número de patógenos, siendo el más frecuente *Streptococcus pneumoniae* o neumococo; le siguen los gérmenes atípicos, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, los virus respiratorios y *Haemophilus influenzae*.
- El tratamiento de la NAC suele ser empírico, debe cubrir al **neumococo** puesto que **es el patógeno más prevalente** y el que causa las **formas más graves de neumonía**.
- No está recomendado iniciar el tratamiento de la NAC con antibióticos frente a gérmenes atípicos, a no ser que se tenga clara sospecha de que la neumonía ha sido causada por alguno de estos patógenos (especies de *Legionella*, micoplasma, etc.). Tener en cuenta que el diagnóstico de neumonía causada por gérmenes atípicos basado en las manifestaciones clínicas no es preciso. La excesiva utilización de macrólidos o fluoroquinolonas ha contribuido a la aparición de neumococos resistentes a estos antibióticos.
- La política de antibióticos llevada a cabo en España en los últimos años ha conseguido frenar e incluso reducir los neumococos resistentes a penicilinas y macrólidos. En la actualidad, el orden de prevalencia de las resistencias del neumococo a antibióticos es: macrólidos > penicilinas > fluoroquinolonas. Las resistencias a penicilinas pueden resolverse con altas dosis, no ocurre lo mismo con las resistencias a macrólidos.
- Los **antibióticos betalactámicos son efectivos frente a *S. pneumoniae***, incluso frente a cepas **con sensibilidad reducida** a la penicilina cuando el antibiótico es administrado **a dosis altas**. Por lo tanto, como tratamiento empírico se recomienda amoxicilina 1 g/8 h. En pacientes con comorbilidad asociada y pacientes institucionalizados añadir ác. clavulánico.
- Los **macrólidos** deben restringirse para las **sospechas de neumonías causadas por gérmenes atípicos**. La azitromicina es la alternativa más adecuada por su posología y tolerancia.
- Las **fluoroquinolonas** (levofloxacin y moxifloxacin) **deben reservarse** para los fracasos terapéuticos y las formas más graves de neumonía.
- La evolución de la NAC debe ser vigilada en 48 o 72 horas. Si no hay mejoría clínica y es necesario modificar el tratamiento, las fluoroquinolonas son la mejor opción.
- Las recomendaciones internacionales sobre el tratamiento de la NAC son orientativas; la selección del antibiótico debe adaptarse al perfil de resistencias de cada área y a la política de antibióticos implantada.

## 1 Etiología

Se han identificado más de 100 patógenos distintos como causantes de NAC siendo el microorganismo más habitual el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo. Otros gérmes causales frecuentes están representados en la tabla 1.

La incidencia de patógenos "atípicos" como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *C. psittaci*, *Coxiella burnetii* y *Legionella* spp., es difícil de establecer, ya que los test de diagnóstico utilizados no están estandarizados. Los resultados de un estudio que analiza registros mundiales de NAC causada por algunos gérmes "atípicos" en cuatro áreas geográficas se recogen en la tabla 2.

- La legionelosis desde 1996, es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO), cuyos casos deben ser notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Se produce de forma esporádica y más frecuentemente en pacientes con comorbilidad asociada. Respecto a otros países europeos, España presenta la tasa de incidencia más elevada en la NAC causada por *Legionella pneumophila*, (2,99 casos/100.000 habitantes/año, en 2008); sin embargo en los últimos años dicha tasa se ha estabilizado<sup>17,18</sup>.
- Desde 2007 la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* es también una EDO individualizada.
- *M. pneumoniae* muestra una periodicidad epidémica cada 4-5 años, y suele afectar a pacientes jóvenes.
- En algunas situaciones la etiología puede ser diferente:
  - En pacientes con bronquiectasias hay que sospechar etiología por *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*.
  - En pacientes con corticoterapia crónica hay mayor incidencia de NAC causada por hongos y *S. aureus*.
  - En ancianos institucionalizados con NAC la flora aislada puede ser diferente a la comunitaria. Son gérmes probables: enterobacterias, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y patógenos anaerobios.
  - En ancianos la incidencia de *H. influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* y virus es más elevada que en el adulto joven, aunque el neumococo sigue siendo el patógeno más prevalente.

Tabla 1. Frecuencia de patógenos que causan NAC en Europa<sup>15</sup>

Microorganismo (Nº estudios)	Ambulatorio (%) (9)	Hospital (%) (23)	UCI (%) (13)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella</i> spp,*	1,9	4,9	7,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2	1,4	7,6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	2,5	
Enterobacterias	0,4	2,7	7,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	11,1	7,5	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	8	7	
<i>Chlamydia psittaci</i> *	1,5	1,9	1,3
<i>Coxiella burnetii</i> *	0,9	0,8	0,2
Virus	11,7	10,9	5,1
Otros gérmes	1,6	2,2	7,4
Patógenos no identificados	49,8	43,8	41,5

\* Gérmes atípicos.

Tabla 2. Frecuencia de patógenos atípicos<sup>16</sup>

Microorganismo	Mundial	E.E.U.U. Canadá	Europa	América latina	Asia/África
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12%	11%	15%	13%	12%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7%	8%	7%	6%	5%
<i>Legionella pneumophila</i>	5%	4%	9%	3%	6%

La NAC está ocasionada por un gran número de patógenos, siendo el más frecuente *Streptococcus pneumoniae*, le siguen *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, los virus respiratorios y *Haemophilus influenzae*.

## 2 Manifestaciones clínicas, diagnóstico y factores de riesgo

La etiología probable de una neumonía no puede predecirse con exactitud a partir de las manifestaciones clínicas. Aunque algunos síntomas y signos se dan más frecuentemente en las neumonías causadas por gérmes atípicos, ninguno es tan específico como para permitir un diagnóstico diferencial.

Así, para evitar diagnósticos confusos y consecuentemente tratamientos inadecuados, La Sociedad Torácica Británica (BTS, 2009)<sup>2</sup> recomienda abandonar el término "neumonía atípica" como término asociado a unas características clínicas en pacientes con infección causada por patógenos "atípicos".

Los hallazgos clínicos más frecuentes en la NAC son: fiebre, escalofríos, tos, expectoración, dolor torácico, disnea, taquipnea, cefalea, mialgias, artralgias y confusión mental<sup>19,20</sup>.

- En NAC por *S. pneumoniae* es común la fiebre alta y el dolor torácico pleurítico.
- El dolor torácico inespecífico y las manifestaciones extrapulmonares como cefaleas o artromialgias se han asociado con neumonía causada por gérmes atípicos.
- En ancianos los síntomas y signos clásicos son menos probables, con frecuencia la fiebre está ausente. La clínica suele ser bastante inespecífica y subaguda. La comorbilidad asociada, el agravamiento de enfermedades subyacentes, y las alteraciones del estado mental, pueden dificultar el diagnóstico.

Hallazgos complementarios<sup>21</sup>:

- Leucocitosis ( $\geq 12.000/\mu\text{l}$ ) o leucopenia ( $\leq 4.000/\mu\text{l}$ ).
- En la auscultación pulmonar se puede encontrar crepitantes y soplo

tubárico. Una auscultación normal no descarta la neumonía.

- Radiografía de tórax: condensación, infiltrado intersticial o cavitación. Es posible la ausencia de hallazgos radiológicos. En algunas neumonías causadas por patógenos atípicos se observa disociación clínica-radiológica (predominio de las manifestaciones radiológicas sobre los hallazgos auscultatorios).

- En neumonías por *Legionella pneumophila* frecuentemente aparece hiponatremia, hipofosfatemia y hematuria.

El diagnóstico en el medio extrahospitalario es fundamentalmente clínico. El diagnóstico etiológico no se recomienda al menos que se sospeche un brote (por legionela) o epidemia (por micoplasma). Tampoco es necesario realizar radiografía de tórax, salvo que se requiera para establecer un diagnóstico diferencial o los resultados obtenidos vayan a condicionar la elección del tratamiento. Es posible la existencia de clínica compatible con neumonía y ausencia de hallazgos radiológicos.

Existen ciertos factores que predisponen más al desarrollo de NAC como son enfermedades crónicas (diabetes, hepatopatías, cardiopatías, enfermedad renal, neoplasias, EPOC, etc.), alcoholismo, tabaquismo, malnutrición, edad avanzada, enfermedades inmunosupresoras (VIH, neoplasia, etc.), terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras, etc.

Adicionalmente, la utilización de algunos medicamentos de forma crónica, como los corticoides inhalados en pacientes con EPOC y el empleo de inhibidores de la bomba de protones (IBP), se han asociado con mayor riesgo de NAC.

**El diagnóstico etiológico de la neumonía basado en las manifestaciones clínicas es impreciso. Un diagnóstico erróneo de neumonía causada por patógenos atípicos, puede conducir a un tratamiento inadecuado, a fracaso terapéutico y promover la aparición de resistencias.**

## 3 Pronóstico

Una vez establecido el diagnóstico, la valoración pronóstica inicial de la NAC servirá para decidir el lugar de tratamiento (ambulatorio u hospitalario) y para seleccionar el tratamiento empírico más adecuado.

Entre los modelos predictivos para estimar la gravedad de la NAC, dos escalas que estiman el riesgo de muerte son las más empleadas:

- **La escala PSI (Pneumonia Severity Index) o clase de riesgo Fine<sup>22</sup>**: mediante la combinación de 20 variables clasifica a los pacientes en cinco grupos: clases I-III con riesgo de muerte bajo recibirán tratamiento ambulatorio (clase I y II) u hospitalización en observación (clase III) y clases IV y V son considerados de alto riesgo y deberán ser tratados en el hospital.
- **La escala CURB 65<sup>23</sup>** valora la existencia de confusión, frecuencia res-

piratoria  $\geq 30$  respiraciones/min, presión arterial sistólica  $< 90$  mm Hg o presión arterial diastólica  $\leq 60$  mm Hg, edad  $\geq 65$  años y urea  $>7$  mmol/l, asignando a cada uno de estos parámetros 1 punto. Se identifican tres grupos diferentes de pacientes: grupo 1 (escala 0-1) tienen un bajo riesgo y pueden ser tratados de forma ambulatoria, los del grupo 2 (escala 2) tienen un riesgo intermedio, se debería considerar la posibilidad de ingreso hospitalario y los del grupo 3 (escala  $>2$ ) con un alto riesgo de muerte serían susceptibles de ingreso hospitalario y posibles candidatos a ser tratados en Cuidados Intensivos. Existe una versión simplificada de la escala CRB 65 que no requiere determinar los niveles de urea y que puede ser apropiada para tomar decisiones en cuanto al manejo de la neumonía.

**Las escalas pronósticas son una herramienta muy útil para el manejo de la neumonía, pero el juicio clínico es esencial para decidir el abordaje de cada caso. La derivación del paciente al hospital se valorará en las siguientes situaciones:**

- Puntuación en escala de FINE  $> 70$  puntos o en la escala CURB 65  $> 1$ .
- Descompensación de comorbilidad grave.
- Gravedad clínica, analítica o radiológica (taquipnea  $> 30$  rpm; taquicardia 120 lpm; hipotensión  $< 100/60$ ; hipo o hipertermia  $< 36^\circ \text{ ó } > 40^\circ$ ); alteración del nivel de conciencia; insuficiencia renal aguda; anemia (hematocrito  $< 30\%$ ); leucocitosis o leucopenia; coagulación intravascular diseminada; infiltrados multilobulares, derrame pleural o cavitación<sup>9</sup>.
- Dificultad para el tratamiento oral o ambulatorio.
- Falta de respuesta al tratamiento antibiótico.

## 4 Tratamiento farmacológico

Es importante considerar en todo momento que la evolución de la NAC depende del tratamiento inicial empírico más que del conocimiento del patógeno causal; de ahí, la importancia de seleccionar el antibiótico más adecuado. El tratamiento antimicrobiano de la NAC es el tratamiento estándar. Los grupos terapéuticos más utilizados son los betalactámicos, los macrólidos y las quinolonas.

Además del tratamiento antibiótico, debemos tener en cuenta lo siguiente: administrar analgésicos si existe dolor, aconsejar hidratación (para fluidificar las secreciones bronquiales y facilitar la expectoración) y solo utilizar antitusivos (codeína 30 mg/6h) si la tos es intensa y no productiva. La fiebre es el mejor índice de respuesta al tratamiento, no está indicado disminuirla a no ser que sea muy alta o comprometa la función cardíaca del paciente.

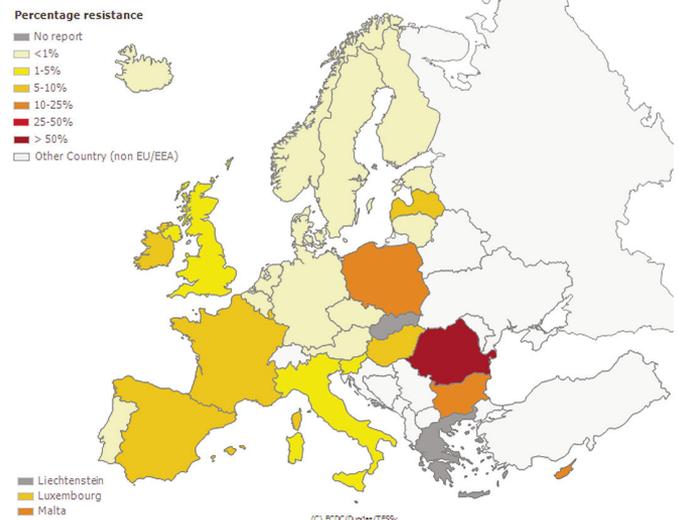
Conocer el perfil de resistencias de los principales patógenos implicados en la NAC puede ayudarnos a la hora de seleccionar el antibiótico más adecuado. Las bacterias que causan neumonías atípicas suelen ser sensibles a macrólidos y a quinolonas. Algunas cepas de *H. influenzae* son resistentes a ampicilina/amoxicilina por la producción de betalactamasas, pero son sensibles a la combinación amoxicilina-ac. clavulánico.

El abordaje empírico de la NAC, salvo que haya sospecha de un cuadro clínico causado por gérmenes atípicos, debe cubrir al *S. pneumoniae* puesto que es el patógeno más prevalente y el que ocasiona las formas más graves. Las resistencias antimicrobianas a esta bacteria pueden dar lugar a fracaso terapéutico con complicaciones adicionales y, por lo tanto, es fundamental conocer la prevalencia de éstas en nuestro medio.

### 4.1 Resistencias antimicrobianas de *S. pneumoniae* en España

- España es uno de los países europeos con mayor porcentaje de neumococos resistentes a las **penicilinas**, sin embargo, en los últimos años se ha observado que estas resistencias han decrecido de forma más acusada que en otros países.
- La presencia de ciertos factores se ha asociado con neumococos menos sensibles a betalactámicos: pacientes de edad avanzada, EPOC, alcohólicos, inmunodeprimidos, con múltiples enfermedades asociadas, pacientes en contacto con niños en guardería, aquellos que han recibido tratamiento con betalactámicos en los tres últimos meses o que han estado ingresados recientemente.

**Proporción de aislamientos de *S. pneumoniae* con resistencia elevada a penicilina en 2008 (EARSS)**



El registro de las sensibilidades de aislamientos de este germen, recogidos por el European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)<sup>24</sup> con quien colabora la Red Española para la Vigilancia y el Estudio de la Resistencia a Antibióticos, muestra que en España el porcentaje de neumococos altamente resistentes a penicilina ha pasado del 11% en 2001 al 7% en 2008 (gráfico 1). Esta misma tendencia se ha visto en otros datos publicados<sup>25</sup>, y ha sido atribuida al uso racional en la utilización de antibióticos y a la introducción de la vacuna conjugada infantil elaborada con serotipos de neumococo altamente resistentes<sup>26</sup>.

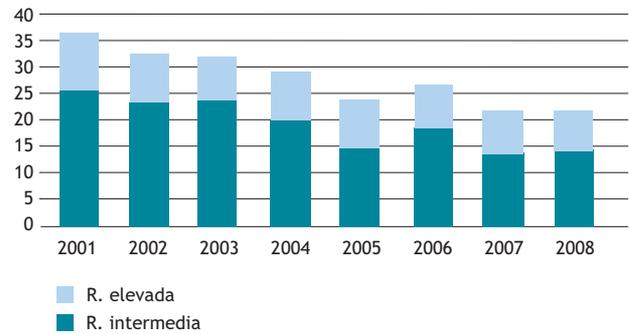
Durante muchos años se había sugerido que para aislamientos de neumococo que no procedían de casos de meningitis, el punto de corte de sensibilidad a la penicilina era muy bajo (cepas resistentes CMI  $\geq$  2  $\mu\text{g/ml}$ ). En varias ocasiones se había propuesto que en infecciones por neumococo que no afectaban a fluidos cerebrospinales, aunque las cepas fueran resistentes en el laboratorio (CMI  $\geq$  4  $\mu\text{g/ml}$ ), los pacientes podrían ser tratados con éxito con penicilinas a altas dosis. Se sabe que la concentración de antibiótico en pulmón supera ampliamente las CMI de las cepas resistentes. De hecho, en un estudio llevado a cabo en pacientes hospitalizados con aislamientos positivos a neumococo se encontró que la edad, la severidad de la enfermedad y la inmunosupresión eran factores de riesgo de mortalidad, pero no la resistencia a penicilinas<sup>27</sup>. En concordancia con estos resultados, otros trabajos tampoco han detectado asociación entre la resistencia a penicilinas y la mortalidad<sup>25-27</sup>.

Ante estos hechos, el **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)** ha modificado los valores de corte de sensibilidad a la penicilina en **aislamientos de *S. pneumoniae* no obtenidos de meningitis** y actualmente considera: **sensibilidad disminuida a la penicilina si la CMI es de 4  $\mu\text{g/ml}$  y resistente si es  $\geq$  8  $\mu\text{g/ml}$** <sup>28</sup>. Estos cambios son una consecuencia de la reducción de la resistencia a la penicilina, descrita a nivel mundial, que hace que las penicilinas sean consideradas de nuevo como una buena alternativa en el tratamiento de pacientes con neumonía neumocócica. Es por tanto evidente, la necesidad de conocer el diagnóstico clínico para hacer una adecuada interpretación de las sensibilidades antimicrobianas por el método de la CMI.

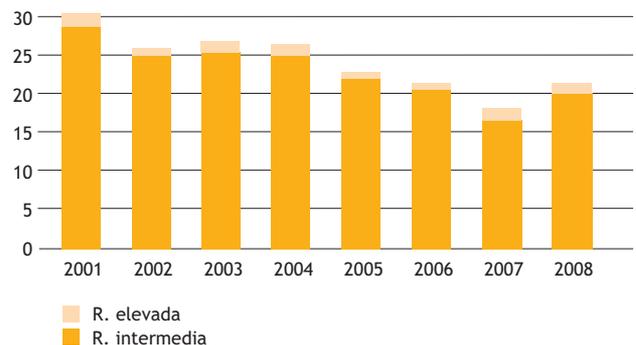
Las resistencias a **macrólidos** son más prevalentes que las resistencias a penicilinas y en general, debido a los mecanismos por los que se producen, no se superan al aumentar la dosis. Según los registros del EARSS las sensibilidades a eritromicina han disminuido del 29% al 20% de 2001 a 2008 (gráfico 2).

En la población global la prevalencia de resistencias a **fluoroquinolonas** continúa siendo baja. En los últimos años, se ha observado una estabilización en los niveles de resistencias, pasando de 2,6% en 2002 a 2,3% en 2006 para ciprofloxacino y de 2,2% a 1,7% para levofloxacino. En mayores de 64 años el descenso ha sido más marcado, de 7,2% a 4,7% para ciprofloxacino<sup>29</sup>. Habitualmente se utiliza el ciprofloxacino como marcador de resistencia a fluoroquinolonas, aunque en las infecciones del tracto respiratorio inferior su uso no está recomendado, siendo preferible utilizar levofloxacino o moxifloxacino. La actividad de estas dos fluo-

**Gráfico 1. Porcentaje de *S. pneumoniae* con resistencia intermedia y elevada a penicilina. España (EARSS)**



**Gráfico 2. Porcentaje de *S. pneumoniae* con resistencia intermedia y elevada a eritromicina. España (EARSS)**



roquinolonas frente a la mayoría de patógenos que causan infecciones respiratorias ha hecho que su uso esté muy extendido. Sin embargo, recientes estudios han asociado la utilización de estos antibióticos con el incremento de *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes, de *Clostridium difficile*, de enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>2,30</sup> y de resistencias a *Mycobacterium tuberculosis*<sup>31</sup>. Hay una clara correlación entre el uso de fluoroquinolonas y la prevalencia de resistencias, en especial en pacientes sujetos a múltiples regímenes de antibióticos, como son los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>32</sup>.

**El orden de prevalencia de las resistencias a antibióticos en aislamientos de *S. pneumoniae* es: macrólidos > penicilinas > fluoroquinolonas.**

**España es uno de los países europeos con mayor número de neumococos resistentes. No obstante, las resistencias a penicilinas y macrólidos se han reducido en los últimos años.**

**Aunque la sensibilidad del neumococo a quinolonas es muy alta, lo más prudente es reservar estos antibióticos para situaciones especiales (alérgicos, fracaso terapéutico, pacientes con EPOC, etc.).**

## 4.2 Selección del antibiótico

### 4.2.1 Tratamiento empírico

En el abordaje de la NAC hay que tener en cuenta ciertos aspectos como: factores de riesgo del paciente, la gravedad del proceso, el patógeno más probable, su perfil de resistencias y las características propias del antibiótico (farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicidad). Las recomendaciones internacionales sobre el tratamiento de la NAC

son muy dispares y en ocasiones hasta contradictorias. La variabilidad encontrada no solo se debe a las diferencias geográficas y a las sensibilidades de los patógenos responsables, sino también a las propias costumbres de prescripción en cada área, a la disponibilidad del antibiótico, patentes, etc<sup>2</sup>. A veces, se basan más en opiniones de expertos y en datos "in vitro" que en la evidencia clínica.

En general, las guías de práctica clínica de EEUU<sup>33</sup> y Canadá<sup>34</sup>, recomiendan cubrir los patógenos atípicos en el tratamiento empírico inicial y sugieren emplear macrólidos, reservando las fluoroquinolonas para situaciones especiales (comorbilidad asociada, inmunosupresión, expuestos a tratamiento antimicrobiano en los últimos meses, etc.). En cambio, muchas guías europeas con la finalidad de reducir la aparición de resistencias y apoyándose en su alta efectividad promueven el uso de betalactámicos<sup>2,35</sup>.

En un metaanálisis que incluye 18 estudios en pacientes con NAC no severa, la curación o mejoría clínica con antibióticos activos frente a patógenos atípicos (quinolonas, macrólidos y cetólidos), no fue significativamente superior a la observada con betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas). El número necesario de pacientes a tratar con antibióticos frente a patógenos atípicos para evitar un fracaso clínico adicional fue de 185. En el análisis por subgrupos, llevado a cabo en pacientes con un diagnóstico específico que implicaba patógenos atípicos, los fracasos clínicos se dieron mayoritariamente en pacientes con legionela tratados con betalactámicos. En los casos identificados con *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae* no se observaron diferencias entre ambos regímenes. Los autores sugieren que salvo en brotes de legionela, los betalactámicos deberían ser el tratamiento de elección inicial en NAC leve o moderada<sup>36</sup>, recomendaciones que coinciden con las publicadas en la guía BTS<sup>2</sup>.

Aunque se han publicado varios estudios en relación a la NAC y a su tratamiento, no es fácil hacer recomendaciones basadas en ensayos clínicos ya que no se dispone de estudios aleatorizados con un número importante de pacientes tratados con diferentes antibióticos. En una revisión reciente publicada en la Cochrane, los autores concluyen que no hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones sobre la elección del antibiótico en el tratamiento de la NAC en pacientes am-

bulatorios<sup>37</sup>. Sin embargo, en otra revisión se expone que utilizar regímenes antibióticos empíricos que cubren a los patógenos atípicos en pacientes con neumonía no aporta ningún beneficio en cuanto a eficacia y supervivencia, en comparación con los regímenes que no cubren estos patógenos<sup>38</sup>.

A pesar de la evidencia limitada, es necesario establecer unas estrategias generales en el tratamiento de la NAC que garanticen un **uso racional de los antibióticos**, que contribuyan a reducir las resistencias y a preservar ciertas alternativas para los fracasos terapéuticos. La situación epidemiológica de España dista de la de EEUU y por lo tanto, no podemos adoptar sus recomendaciones. Tampoco, podemos seguir las recomendaciones de la nueva guía de la SEPAR<sup>39</sup> (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) que propone como tratamiento empírico de primera línea alternativas terapéuticas que deberían reservarse para situaciones especiales, como las fluoroquinolonas o las cefalosporinas de tercera generación. La publicación de esta guía ha desencadenado cierta polémica y sus recomendaciones han sido duramente criticadas por el Grupo de Enfermedades Infecciosas de la SemFyc (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria) y por otros grupos de trabajo<sup>40,41</sup>.

Tras revisar las principales guías internacionales, documentos consenso de sociedades científicas, distintos metaanálisis y examinar la prevalencia de los patógenos principales, y el patrón de resistencias más frecuente en España, se han elaborado las siguientes recomendaciones que son básicamente las recogidas en la Guía Terapéutica SACYL<sup>20</sup> y que son concordantes con las recogidas en la guía BTS, con las establecidas por la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica y con las elaboradas por el Grupo de Enfermedades Infecciosas de la SemFYC.

En la siguiente tabla se indica el tratamiento de primera y segunda elección, así como la terapia dirigida a ciertos subgrupos de pacientes.

**Tabla 3. Tratamiento recomendado en la NAC**

	TRATAMIENTO DE ELECCION	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
<b>NAC adulto inmunocompetente</b>	Amoxicilina 1 g/8 h vo, 7 días	
<b>Pacientes institucionalizados o con comorbilidad asociada (DM,IR,IC,EPOC, alcoholismo, hepatopatía)</b>	Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg/8 h vo, 7 días	
<b>Elevada sospecha clínico epidemiológica de neumonía atípica</b>	Azitromicina 500 mg/24 h vo 3 días o azitromicina 500 mg primer día seguido de 250 mg/24 h vo, 4 días más	Claritromicina 250-500 mg/12 h vo, 6-14 días
<b>Alergia a penicilina o falta de respuesta en 48-72 h (todas las situaciones anteriores), paciente recurrente tratado con betalactámicos en los 3 últimos meses.</b>	Levofloxacin 500 mg/12-24 h vo (máx. 500 mg/12 h), 7 días	Moxifloxacin 400 mg/24 h vo, 7 días
<b>Adultos con bronquiectasias asociadas</b>	Ciprofloxacino 500-750 mg/12 h vo, 7-14 días	
<b>Sospecha etiológica de <i>C. burnetti</i> o <i>Chlamydomphila</i></b>	Doxiciclina 100 mg/12 h vo, 10-14 días	
<b>Neumonía en embarazo o lactancia</b>	Amoxicilina 1 g/8 h vo, 7 días	Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg/8h vo, 7 días

- El tratamiento inicial de la NAC suele ser empírico, la identificación del agente etiológico a nivel ambulatorio no está recomendada y en caso de realizarse, el tratamiento se iniciará antes de tener los resultados microbiológicos.
- En cuanto al momento de **iniciar el tratamiento** se han hecho varias especulaciones. El consenso en las sospechas de **NAC grave es instaurarlo lo antes posible** pero siempre una vez confirmado del diag-

- nóstico. Si el paciente va a ser derivado al hospital, administrar la primera dosis antes de que deje el centro sanitario en el que está siendo atendido. En las neumonías leves el inicio del tratamiento no es tan crucial; no obstante, conviene no retrasarlo excesivamente.
- El **tratamiento empírico** primario en adultos inmunocompetentes debe **cubrir a *S. pneumoniae***, ya que es el patógeno más prevalente y grave.

Los **antibióticos betalactámicos** son efectivos frente a *S. pneumoniae*, incluso frente a cepas con sensibilidad reducida a la penicilina cuando el antibiótico es dado a **dosis altas**.

Cuando se sospeche que el germen *H. influenzae* está implicado en la neumonía, el tratamiento de elección es un **betalactámico asociado a un inhibidor de betalactamasas**.

**Tabla 4. Penicilinas de amplio espectro**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL	COSTE TTO. 7 DÍAS (€)
Amoxicilina	1 g/8 h	Clcr<30 ml/min	3,9
Amoxicilina/ác.clavulánico	875/125 mg/8 h	Clcr<30 ml/min	7,2
	2.000/125 mg/12 h. Liberación retardada (Augmentine plus®)		32

Fuente: Remedios y Micromedex (sep 2010)

El empleo de **fluoroquinolonas** en NAC debe ser prudente para evitar la diseminación de neumococos resistentes, su uso **debe restringirse a los fracasos terapéuticos y a las formas más graves de neumonía**.

En un metaanálisis<sup>42</sup>, donde se analiza el tratamiento de la NAC con quinolonas (levofloxacin, moxifloxacin o gemifloxacin) frente a distintos antibióticos (betalactámicos, macrólidos, cetólidos y betalactámicos+macrólidos), se observó que las fluoroquinolonas fueron más efectivas que la combinación betalactámico+macrólido (OR=1,30; IC95%:1,02-1,90). En pacientes con neumonía severa también se detectó mayor eficacia con las fluoroquinolonas (OR=1,84; IC95%:1,02-3,29). Por el contrario, en las neumonías menos severas (leves a moderadas o moderadas-severas) la utilización de fluoroquinolonas no aportó ventajas frente a los antibióticos con los que se comparó.

Algunos aspectos a considerar en el tratamiento con fluoroquinolonas son:

- Ciprofloxacino es la quinolona más activa frente a *P. aeruginosa*, por lo tanto, en pacientes con bronquiectasias es el tratamiento de primera elección. Sin embargo, esta quinolona no tiene buena actividad frente al neumococo.
- Levofloxacino y moxifloxacino son las quinolonas recomendadas en las infecciones respiratorias por su actividad frente a *S. pneumoniae* y otros patógenos habituales. Su eficacia parece similar, aunque con levofloxacino existe mayor experiencia de uso.
- En 2008, la AEMPS publicó una alerta en la que moxifloxacino se asociaba con hepatitis fulminante, con reacciones cutáneas ampollosas de tipo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, que podían poner en peligro la vida del paciente<sup>43</sup>.
- Los antiácidos con Mg o Al y los medicamentos con Fe y Zn reducen la absorción de las quinolonas. Estos medicamentos deben administrarse separados de las quinolonas al menos 2 horas.

**Tabla 5. Quinolonas**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL	COSTE TTO. 7 DÍAS (€)
Ciprofloxacino	500-750 mg/12 h	Clcr<50 ml/min	2,6 (500 mg/12 h)
Levofloxacino	500 mg/24 h (máx. 500 mg/12 h)	Clcr<50 ml/min	13,8 (500mg/24 h)
Moxifloxacino	400 mg/24 h	Evitar si Clcr<30 ml/min. Poca experiencia de uso	31,7

Fuente: Remedios y Micromedex (sep 2010)

Los **macrólidos** deben **restringirse a las sospechas de neumonías causadas por gérmenes atípicos**. El uso de macrólidos de primera elección en la NAC ha contribuido a la aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes. Los mecanismos de resistencia no se vencen al aumentar la dosis, por lo que no son de elección en el tratamiento de la NAC por neumococo en España.

A la hora de seleccionar el macrólido más adecuado hay que tener en cuenta lo siguiente:

- No se han demostrado diferencias de eficacia entre eritromicina, claritromicina y azitromicina.
- Las tres alternativas tienen una alta penetración a nivel tisular y alcanzan altas concentraciones en pulmón, superiores a las concentraciones plasmáticas. Azitromicina es la que consigue concentraciones tisulares más altas con concentraciones séricas más bajas<sup>44</sup>.
- *In vitro* la azitromicina es más activa frente a *H. influenzae* y es la única

aprobada por la FDA para el tratamiento de neumonías producidas por este germen.

- La duración del tratamiento es más corta con azitromicina, y a diferencia de las otras dos, no necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal. Azitromicina debe tomarse sin alimentos (1 h antes de las comidas o 2 h después) para mejorar su absorción. Eritromicina y claritromicina (formulación normal) se pueden tomar con o sin alimentos. La claritromicina formulada para liberación prolongada debe tomarse con alimentos.
- Claritromicina y eritromicina actúan como inhibidores enzimáticos, a nivel del citocromo P450 y están implicadas en interacciones clínicamente significativas con otros fármacos que utilizan el metabolismo hepático. La azitromicina no produce este tipo de interacciones.
- La toxicidad es similar entre las tres alternativas, aunque azitromicina y claritromicina son mejor toleradas que eritromicina.

**Tabla 6. Macrólidos.**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL	COSTE TTO. 7 DÍAS (€)
Eritromicina	250-500 mg/6 h (máx. 4 g/día)	Clcr<10 ml/min	10,9 (500 mg/6 h)
Claritromicina	250-500 mg/12 h	Clcr<30 ml/min	13,5 (500 mg/12 h)
	1 g/24 h (liberación retardada)	Evitar si Clcr<30 ml/min	28,8
Azitromicina	500 mg/24 h (máx. 500 mg/12 h)	No es necesario	8,7 6 (3 días de tto.)

Fuente: Remedios y Micromedex (sep 2010)

- La **duración del tratamiento** dependerá del paciente, de la severidad de la infección y de la evolución del proceso. En neumonías de baja o moderada severidad, tanto si son tratadas ambulatoriamente como en el hospital, se recomienda antibioticoterapia durante no más de 7 días<sup>45,2</sup>. En un ensayo clínico se encontró que en adultos hospitalizados con neumonía moderada de buena evolución no había diferencias entre suspender la amoxicilina a los 3 días y continuar hasta los 7<sup>46</sup>. En pacientes hospitalizados graves el tratamiento puede extenderse a 10 días e incluso a 14 o 21 días según juicio clínico.
- En **pacientes institucionalizados** la evidencia sobre el tratamiento de la neumonía es escasa. En las formas leves el tratamiento recomendado son los betalactámicos junto con inhibidores de betalactamasas<sup>47</sup>. La utilización inadecuada de antibióticos puede favorecer la emergencia de cepas resistentes dentro de la institución. La administración de fluoroquinolonas se reservará para los fracasos terapéuticos, pacientes recurrentes y formas graves. Es importante considerar la adecuada hidratación del paciente.

#### 4.2.2. Fracaso terapéutico

- La **evolución de la neumonía debe ser vigilada en 48-72 h**. Se considera favorable, si hay ausencia de fiebre alta y estabilización de los síntomas clínicos. En caso de mala evolución, se recomienda la revisión clínica y confirmar la adecuada prescripción y adherencia al tratamiento. En función de la gravedad y la comorbilidad asociada, se va-

lorará la modificación del régimen antibiótico y/o la necesidad de ingreso hospitalario.

- Las **fluoroquinolonas son el tratamiento propuesto** si no hay mejoría clínica en 48-72 h.
- En pacientes institucionalizados con mala evolución seguir las pautas anteriores. No obstante considerar la sospecha de otras etiologías a la hora de modificar el régimen antibiótico.

#### 4.2.3. Tratamiento dirigido

Raramente se dispone de resultados microbiológicos en los pacientes con NAC tratados a nivel ambulatorio. En caso que se tengan datos microbiológicos considerar:

- Si no ha comenzado el tratamiento, seleccionar un antibiótico cuyo espectro de acción cubra ese patógeno.
- Si se ha iniciado tratamiento empírico y el paciente evoluciona favorablemente, no modificar el régimen antibiótico, aunque los resultados microbiológicos sugieran otro diferente.
- Tener en cuenta que un 10% de las infecciones son polimicrobianas con participación de flora mixta; muchos copatógenos son virales.
- Existen *S. pneumoniae* altamente resistentes a penicilinas que pueden responder a éstas. Las concentraciones de penicilinas alcanzadas a nivel pulmonar son elevadas y persistentes.
- Si el paciente no evoluciona bien, modificar el tratamiento en base a los test de sensibilidad microbiológica.

## 5 Prevención

La vacunación contra el neumococo en Castilla y León se recomienda a **los mayores de 60 años** y a las personas que ingresan en instituciones cerradas y centros geriátricos que no la hayan recibido previamente. También está recomendada en adultos y niños mayores de dos años que padezcan alguna **enfermedad crónica de riesgo** (pulmonar excepto asma, cardiovascular, renal, diabetes, etc.), transplantados, etc.

La vacuna comercializada para adultos es una vacuna polisacárida formada por 23 serotipos (PPV23). Los datos de eficacia y eficiencia de la PPV23 son contradictorios, varían según las poblaciones estudiadas y los resultados buscados. Ante la controversia existente la propia OMS, en 2007, encargó un metaanálisis y una revisión de los ensayos clínicos hasta entonces realizados. Los resultados son coherentes con un efecto protector frente a las neumonías invasivas (NI), frente a las neumonías por cualquier causa entre los adultos jóvenes sanos y en menor medida frente a las NI en las personas mayores de 65 años. No se ha demostrado eficacia frente a la NI o las neumonías por cualquier causa en personas inmunodeprimidas de cualquier edad. Según este metaanálisis, los ensayos clínicos de calidad no prueban un efecto protector en adultos de alto riesgo; no obstante, la vacuna se sigue recomendando en pacientes que tienen un elevado riesgo de padecer una enfermedad grave.

Además, existe controversia en cuanto a la durabilidad de la inmunidad. Se ha visto que la protección de la vacuna disminuía con la edad y con el tiempo transcurrido desde la vacunación (3-5 años)<sup>48</sup>. Al parecer, no está clara la relación entre el título de anticuerpos y la protección frente a la enfermedad invasiva, por lo que la capacidad de definir la necesidad de revacunación basándose exclusivamente en la serología es limitada. Como no se ha demostrado una mayor protección con dosis múltiples de vacuna antineumocócica, no se recomienda la revacunación sistemática

de las personas inmunocompetentes, pero sí de las de alto riesgo.

Los 23 serotipos cuyos polisacáridos constituyen la vacuna fueron seleccionados por ser los responsables de la mayoría de los casos (85-90%) de neumonías invasivas (NI) en la población adulta de los Estados Unidos y de algunos otros países industrializados, mucho antes de que se introdujera la inmunización de los niños con la vacuna antineumococo heptavalente (PCV7). Estudios recientes han demostrado que la circulación de clones de neumococo más agresivos y con resistencias más altas a antibióticos ha cambiado<sup>48</sup>. La introducción de la vacuna PCV7 en los programas de vacunación infantil de muchos países podría haber modificado la epidemiología de la NAC en la población por efectos directos e indirectos (inmunidad colectiva). Por lo tanto, estaría justificado reevaluar la relación coste-efectividad de la PPV23 en los países con una alta tasa de uso de la PCV7 en menores de un año.

En los últimos años en España, se ha observado una reducción de los clones de neumococo relacionados con los serotipos incluidos en las vacunas (PPV23 y PCV7), mientras que otros nuevos han emergido<sup>29,49</sup>. Recientemente, se ha sustituido la vacuna de niños PCV7 por la PPV13, cuyos efectos epidemiológicos a largo plazo se desconocen y que además está siendo probada en adultos de alto riesgo. Sin embargo, la vacuna PPV23, a pesar de su dudosa eficacia no ha sido modificada. El posicionamiento de la OMS es que se necesitan vacunas conjugadas más eficaces que cubran la mayoría de los serotipos neumocócicos que causan enfermedades graves y que con frecuencia son responsables de la resistencia a los antimicrobianos de uso común<sup>50</sup>.

Por otra parte, y aunque no está clara la relación entre la gripe estacional y la NAC, se ha observado que ésta es una complicación frecuente de las pandemias de gripe y su prevención podría reducir la aparición de nuevos casos de neumonía.

Para más información sobre la vacunación del neumococo y de la gripe estacional consultar:  
<http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/ciudadanos>

#### Agradecimientos:

Cristina Ruíz Sopena y Alberto Pérez Rubio del Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación.

## Bibliografía

- Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
- British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64;iii1-iii55. Disponible en [http://thorax.bmj.com/content/64/Suppl\\_3/iii1.extract](http://thorax.bmj.com/content/64/Suppl_3/iii1.extract)
- Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, et al. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Respiratory Medicine* 2006;100:46-55.
- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.
- Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2003;Vol 27;Nº1. Disponible en: [http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol27\\_neumonia.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol27_neumonia.pdf)
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin\\_semanal/bes2297.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin_semanal/bes2297.pdf)
- Vila Córcoles A, Rodríguez Blanco T, Ochoa Gondar O, et al. Incidencia y características clínicas de las neumonías tratadas ambulatoriamente en las personas mayores de 65 años del área de Tarragona-Valls, 2002-2005 (\*). *Rev Esp Salud Pública* 2009;83:321-9.
- Boletín Epidemiológico de Castilla y León 2007;Vol 23;Nº2. Disponible en: [http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/tkContent?idContent=395541&locale=es\\_ES&textOnly=false](http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/tkContent?idContent=395541&locale=es_ES&textOnly=false)
- Trotter CI, Stuart JM, George R, et al. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14(5):727-33.
- Fry A, Shay D, Holman R, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA* 2005;294:2712-9.
- Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Cinta de Diego VA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study. *BMC Public Health* 2008;8:222. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/222>
- 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.
- Leroy O, Mikolajczyk D, Devos P, et al. Validation of a prediction rule for prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118(4):384-92.
- Fine MJ, Stone RA, Singer DE, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159(9):970-80.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20(36):20-7.
- Arnold FW, Summersgill JT, LaJoie AS, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1086-93.
- Instituto de salud carlos III. Situación de las enfermedades de declaración obligatoria. Disponible en: <http://www.isciii.es>
- Ricketts KD, Joseph CA. Legionnaires' disease in Europe: 2005-2006. *Euro Surveill* 2007;12(12):pii=753. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=753>
- Up to date. Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Gerencia Regional de Salud. Guía terapéutica Sacyl. Problemas de salud prevalentes en Medicina Familiar. Valladolid; 2009. Disponible en: <http://intranet.sacyl.es/web/urm/guiaterapeutica/medicinafamiliar>
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2005;41(5):272-89.
- 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.
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Disponible en <http://www.rivm.nl/earss/database>
- Vallés X, Marcos A, Pinart M, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia due to Streptococcus pneumoniae: Has resistance to antibiotics decreased?. *Chest* 2006;130:800-6.
- Vila-Córcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E, et al. Drug-resistance in Streptococcus pneumoniae isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2009;9(36):1-7.
- Yu VL, Chiou CC, Fledman C. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:230-7.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. <http://enews.clsi.org/clsi/issues/2008-01-02/6.html>
- De la Campa AG, Ardanuy C, Balsalobre L, et al. Changes in fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae after 7-valent conjugate vaccination, Spain. *Emerging Infectious Diseases* 2009;15:905-11.
- LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1398-405.
- Long R, Chong H, Hopepner V. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolones-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1354-60.
- Pérez-Trallero E, Marimón JM, González A. In vivo development of high-level fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:560-4.
- Mandell LA, 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. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:S27-72. Disponible en: <http://inf-diseases.ru/2010/1400/1404.pdf>
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, 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. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31. Disponible en: [http://www.ups.edu/bugdrug/antibiotic\\_manual/canadcap.pdf](http://www.ups.edu/bugdrug/antibiotic_manual/canadcap.pdf)
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/26/6/1138>
- Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;330:456-62.
- Bjerrø LM, Verheij TJM, Kochen MM. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002109. DOI: 10.1002/14651858.CD002109.pub3. Disponible en: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002109/frame.html>
- Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004418. DOI: 10.1002/14651858.CD004418.pub3. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD004418/frame.html>
- Menéndez R, Torres A, Aspa J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010;46(10):543-58.
- Blog del comprimido (3 noviembre 2010). Disponible en: <http://elcomprimido-ibsalut.blogspot.com/>
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas. Disponible en: [http://www.semfiyc.es/grupos\\_trabajo/infecciosas/noticias\\_grupo/detalle/normativa\\_SEPAR\\_NEUMONIA\\_2010/](http://www.semfiyc.es/grupos_trabajo/infecciosas/noticias_grupo/detalle/normativa_SEPAR_NEUMONIA_2010/)
- Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:1269-77.
- Moxifloxacino (Actira®, Proflox®, Octegra®): Riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves. Nota informativa 2008/04 de la AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/moxifloxacino-feb08.htm>
- Up to date. Azitromycin, clarithromycin, and telithromycin. Version 18.2. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Li JZ, Winston LG, Moore DH, et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:783-90.
- Moussaoui RE, de Borgie CAJM, Van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;333:1355-61.
- Alberta clinical practise. Guideline for the diagnosis and management of nursing home acquired pneumonia. 2008. Disponible en: [http://www.topalbertadoctors.org/informed\\_practice/cpgs/pneumonia\\_nursinghome\\_acquired.html](http://www.topalbertadoctors.org/informed_practice/cpgs/pneumonia_nursinghome_acquired.html)
- Kyaw MH, Lynfield R, Shaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. *N Engl J Med* 2006;354:1455-63.
- Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Susceptibility of recently collected Spanish Pneumococci nonsusceptible to oral penicillin from serotypes not included in the 7-valent conjugate vaccine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010;54 (6):2696-98.
- OMS. Vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente. Documento de posición de la OMS. 2008. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>

Acceso a las fuentes bibliográficas noviembre 2010.



Depósito Legal: LE - 883 - 2003  
ISSN 1696-103X  
Imprime: Gráficas CELARAYN, s.a.

**Comité de Redacción:** Belén Calabozo Freile, Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz.

**Revisores:** M.<sup>a</sup> Inmaculada García García y José Elías García Sánchez (Servicio de Microbiología, H. Clínico de Salamanca); Andrés Julián Plata Izquierdo (Servicio de Medicina Interna, H. Clínico de Salamanca); Elvira Callejo Giménez (Médico de Familia); Andrés Plata Alonso (Farmacéutico de Atención Primaria)

**Comité Editorial:** Judit Ceruelo Bermejo, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales



Disponible en [http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/farmacia/uso\\_racional\\_del\\_medicamento](http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/farmacia/uso_racional_del_medicamento)

Sacyl ITE es una Publicación gratuita dirigida a los profesionales sanitarios para facilitar información objetiva que contribuya al Uso Racional del Medicamento. Suscripciones: Gerencia Regional de Salud, Dirección Técnica de Farmacia. Paseo de Zorrilla, 1 - 47007. [prestacion@saludcastillayleon.es](mailto:prestacion@saludcastillayleon.es). Valladolid. Teléfono: 983 412415