

# Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad

Jerónimo Pachón, Juan de Dios Alcántara, Elisa Cordero, Carmen Lama y Antonio Rivero, por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) y la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC).

## Introducción

El presente documento tiene como finalidad ser una guía práctica del nivel de los cuidados, de los métodos de diagnóstico etiológico, del tratamiento y del seguimiento de los pacientes adultos inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), tanto en aquellos que se tratarán en su domicilio como en aquellos que necesitan tratamiento en régimen de hospitalización. Dado que se trata de que sea una guía de uso real en la práctica clínica, no pretende ser una revisión de la extensa literatura existente sobre esta cuestión ni una adaptación de las guías de práctica clínica más prestigiosas<sup>1-3</sup>, a las que remitimos al lector interesado en profundizar en los diferentes aspectos de la NAC. Esta guía está basada en la evidencia científica. Para graduarla, se han seguido los estándares de calidad propuestos por la Infectious Diseases Society of America<sup>4</sup>.

## Epidemiología de las NAC

### Morbilidad y mortalidad generales

Las NAC constituyen una causa frecuente de morbilidad y mortalidad dentro de la población general, con una incidencia de 2-10 casos/1.000 habitantes/año, de los cuales entre el 20 y el 35% requerirán ingreso hospitalario. En pacientes inmunocompetentes la mortalidad por NAC oscila entre un 1 y un 36,5%, situándose generalmente en torno al 5%. Este amplio intervalo de mortalidad viene determinado principalmente por la forma de presentación de la neumonía, la etiología de la misma y las características del paciente. Puede ser inferior al 1% en los pacientes en tratamiento extrahospitalario, entre el 2 y el 30% en los pacientes hospitalizados, y alrededor del 30% (20-54%) en los pacientes que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos.

### Factores de riesgo y etiología

Los factores de riesgo de las NAC son múltiples, y se han identificado en diversos estudios. La incidencia de la neumonía aumenta con la edad a partir de los 50 años, y es máxima en aquellos pacientes de más de 70. Otros factores que influyen en una mayor frecuencia de neumonía son la epidemia por virus influenza A, el

alcoholismo, el asma y la residencia en instituciones cerradas.

*Streptococcus pneumoniae* representa la primera causa de NAC (entre el 9,6-48,8%) de los casos de neumonía con diagnóstico etiológico. *Mycoplasma pneumoniae* es, así mismo, otro de los agentes causales de neumonía en pacientes jóvenes, sobre todo menores de 20 años. *Chlamydia pneumoniae* puede presentarse tanto en jóvenes como en adultos con enfermedades subyacentes, con una frecuencia de entre el 5 y el 15% de las NAC. Tanto *C. psittaci* como *Coxiella burnetii* son causas poco frecuentes de NAC. Con menos frecuencia, los virus influenza y el virus respiratorio sincitial (VRS) pueden causar neumonía en adultos durante los meses fríos. *Legionella pneumophila* causa entre el 2 y el 6% de las NAC en la mayoría de series de pacientes hospitalizados. *Haemophilus influenzae* es una causa infrecuente de neumonías en adultos; afectan principalmente a ancianos y a pacientes con enfermedades subyacentes, como la obstrucción crónica al flujo aéreo y el tabaquismo. *Moraxella catarrhalis* afecta sobre todo a pacientes con enfermedad broncopulmonar subyacente, como la obstrucción crónica al flujo aéreo. *Staphylococcus aureus* no es un agente frecuente de las NAC, pues representa el 1,7% de 2.145 casos de NAC<sup>5</sup>, aunque su frecuencia aumenta en aquellas de presentación grave. Una causa infrecuente de NAC son los bacilos gramnegativos aerobios, como *Klebsiella* spp. (1,2% entre 2.458 casos de NAC) y *Escherichia coli* (0,8%)<sup>5</sup>. La frecuencia de enterobacterias es mayor en NAC graves donde representan el 11,8% de las etiologías. *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno de escasa frecuencia entre las NAC: el 0,5% de aquellas sin criterios de gravedad con diagnóstico etiológico y el 3,8% de las graves<sup>5</sup>.

La frecuencia de NAC en la que están implicados microorganismos anaerobios es desconocida, aunque se estima en un 10%. Los factores predisponentes más frecuentes para este tipo de infección son la aspiración de secreciones orofaríngeas en situaciones que cursan con un deterioro del nivel de conciencia u otras circunstancias también favorecedoras, como la disfagia, la obstrucción intestinal, la amigdalectomía o extracción dental, la enfermedad periodontal o la gingivitis.

En las series de pacientes con neumonías comunitarias graves, los agentes más frecuentes son en orden decreciente los neumococos, *Legionella* spp. y *H. influenzae*<sup>6</sup>, otros bacilos gramnegativos y las neumonías aspirativas, mientras que en las series de casos que no requieren hospitalización predominan los episodios causados por neumococos, *Chlamydia* spp. y *M. pneumoniae*. La relación entre distintos agentes etiológicos y factores predisponentes se resume en la tabla 1.

Correspondencia: Dr. J. Pachón.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: jeronimo.pachon.sspa@juntadeandalucia.es

TABLA 1. Etiologías de la neumonía adquirida en la comunidad según distintos factores de riesgo

Factor de riesgo	Microorganismo
Edad > 65 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
EPOC, fumador	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Alcoholismo	<i>S. pneumoniae</i> , anaerobios, <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Residencia asistida	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , bacilos gramnegativos aerobios, anaerobios, <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hepatopatía, insuficiencia renal	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , bacilos gramnegativos aerobios
Aspiración	Anaerobios
Exposición ambiental a aves	<i>C. psittaci</i>
Gripe previa	Influenza, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Enfermedad estructural pulmonar (bronquiectasias, fibrosis quística)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Obstrucción de vía aérea	Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>

### Principales síndromes clínicos

A pesar de que existe una importante superposición en lo que respecta a las manifestaciones clínicas y radiológicas de las distintas etiologías de la NAC, es interesante intentar hacer una aproximación a la etiología de la neumonía, basada en las características clínicas, epidemiológicas y los hallazgos complementarios. De este modo, podrían diferenciarse tres grandes grupos de neumonía: neumonía con sospecha de etiología neumocócica, con sospecha de microorganismos atípicos, y neumonías en las que no existe una orientación muy definida clínicamente hacia una etiología o grupo de etiologías concretas. Un cuarto grupo sería el de la sospecha de neumonía por aspiración. Diversos autores han cuestionado esta división; sin embargo, resulta útil desde el punto de vista práctico, puesto que permite una aproximación teórica a la etiología de la neumonía y a su tratamiento.

#### Neumonía de etiología neumocócica

Se caracteriza por un cuadro agudo, de instauración brusca, que cursa con fiebre alta con escalofríos, tos productiva con expectoración purulenta o herrumbrosa, dolor de características pleuríticas y, eventualmente, herpes labial. En la exploración se encuentran signos de consolidación pulmonar (crepitantes, soplo bronquial) y suele existir leucocitosis con neutrofilia. Radiológicamente, aparece un infiltrado alveolar único con broncograma, aunque en casos graves puede existir una afectación multilobular o bilateral. La presencia de tres de estos criterios sería indicativa de neumonía neumocócica<sup>7</sup>. La visualización de cocos grampositivos en la tinción de Gram de un esputo purulento y representativo (> 25 polimorfonucleares por campo y < 10 células epiteliales) sería de valor diagnóstico añadido.

#### Síndrome indicativo de NAC por microorganismos atípicos

Esta forma clínica se diferencia de la anterior por un inicio subagudo de los síntomas, fiebre sin escalofríos y

escasa sintomatología respiratoria, consistente principalmente en tos no productiva. Con frecuencia los pacientes presentan inicialmente síntomas de afectación del tracto respiratorio superior. Predominan los síntomas extrapulmonares frente a los pulmonares, fundamentalmente cefalea, malestar general, diarrea y vómitos. Característicamente en la exploración existe una disociación clínico-radiológica. La radiografía de tórax suele mostrar un patrón intersticial, multilobular, de predominio en lóbulos inferiores, aunque en algunos casos se observa una afectación lobular alveolar. Los principales causantes de este grupo de neumonías son *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. Con menor frecuencia otros agentes causales son *C. psittaci*, *C. burnetii* y virus.

#### Neumonía por aspiración

Suele presentarse como una neumonitis con curso subagudo, aunque en ocasiones se manifiesta también de forma crónica o aguda. La mayoría de los pacientes con neumonitis presentan fiebre y tos con expectoración purulenta, copiosa, que en el 5% de los casos es fétida. Cuando el cuadro comienza de forma abrupta, éste puede superponerse a una neumonía neumocócica, aunque suele tener una duración de la clínica algo superior y, generalmente, está presente un antecedente de aspiración. Sin tratamiento, el proceso evoluciona hacia la necrosis tisular y el absceso pulmonar. En la radiografía de tórax, dependiendo del estadio evolutivo, puede o no existir cavitación.

#### Sensibilidad antimicrobiana de bacterias productoras de NAC

Los datos más recientes de nuestro país, en relación a los patrones de resistencia de *S. pneumoniae* provienen de un estudio multicéntrico realizado sobre 1.684 cepas, aisladas entre 1998 y 1999 en pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y neumonías comunitarias<sup>8</sup>. Estas cepas representan a 17 áreas sanitarias de 12 comunidades autónomas de España. El 21,7% de las cepas fueron resistentes a penicilina (concentración inhibitoria mínima

[CIM]  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ), con una CIM<sub>90</sub> de 2  $\mu\text{g/ml}$  y la CIM máxima de 4  $\mu\text{g/ml}$  (6,5% de las cepas). Amoxicilina y la combinación amoxicilina-ácido clavulánico mostraron unas cifras de resistencia del 5,1% en ambos casos, con una CIM<sub>90</sub> de 2  $\mu\text{g/ml}$  y una CIM máxima de 16  $\mu\text{g/ml}$  (1,2 y 1,1% de las cepas, respectivamente)<sup>8</sup>. El 31,4% de las cepas fueron resistentes a cefuroxima, pero con CIM<sub>90</sub> de 8  $\mu\text{g/ml}$  y CIM máxima de 16  $\mu\text{g/ml}$  (2% de las cepas). El 6,8% de las cepas mostraron resistencia a cefotaxima, con CIM<sub>90</sub> de 1  $\mu\text{g/ml}$  y CIM máxima de 8  $\mu\text{g/ml}$  (0,1% de las cepas).

Sin embargo, las elevadas concentraciones que las penicilinas alcanzan en el tracto respiratorio inferior permiten continuar tratando con este antibiótico las infecciones respiratorias, incluida la neumonía, provocadas por cepas de neumococo con CIM de hasta 2  $\mu\text{g/ml}$ <sup>9</sup>. El tiempo en el que las concentraciones plasmáticas se mantienen por encima de la CIM es el parámetro que predice el éxito terapéutico en los betalactámicos; en este sentido, las dosis de amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico de 500 mg orales cada 8 h logran unas concentraciones plasmáticas por encima de la CIM de *S. pneumoniae*, cuando ésta es de 2  $\mu\text{g/ml}$ , durante el 41% del intervalo entre las dosis, tiempo adecuado para alcanzar efecto terapéutico en modelos animales y en estudios clínicos<sup>10</sup>.

Eritromicina, claritromicina y azitromicina muestran unas cifras de resistencia frente a los neumococos de entre el 34,7 y el 34,9%, con CIM<sub>90</sub>  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  que ocurre entre el 23,9 y el 25,5% de las cepas<sup>8</sup>, lo cual impide su uso empírico si se sospecha la etiología neumocócica de una NAC. Telitromicina muestra una buena actividad antimicrobiana frente a neumococos, con CIM<sub>90</sub> de 0,016-0,06  $\mu\text{g/ml}$  para cepas sensibles a eritromicina y de 0,125-0,5  $\mu\text{g/ml}$  para cepas resistentes a eritromicina<sup>11-13</sup>.

Para los neumococos, la CIM<sub>90</sub> de levofloxacino es de 1  $\mu\text{g/ml}$ <sup>14</sup> y la de moxifloxacino de 0,12-0,25  $\mu\text{g/ml}$ <sup>15</sup>, independientemente de la sensibilidad o resistencia a penicilina y eritromicina. Se han descrito casos de fracaso de levofloxacino en el tratamiento de la neumonía neumocócica, relacionados con el aislamiento de cepas de neumococo resistentes a este antimicrobiano. En algunos de estos casos la resistencia se desarrolló durante el tratamiento de la neumonía con levofloxacino<sup>16</sup>. Las mutaciones secuenciales de varias dianas de girasa o topoisomerasa ocurren con mayor frecuencia con quinolonas menos potentes (ciprofloxacino y levofloxacino) que con moxifloxacino<sup>17</sup>.

En cuanto a *H. influenzae*, teniendo en cuenta que una considerable proporción de cepas (29-55%) son productoras de betalactamasas<sup>18,19</sup>, al igual que ocurre con *M. catarrhalis* (82%)<sup>20</sup>, el uso de penicilinas debería siempre asociarse a un inhibidor de betalactamasas, como amoxicilina-ácido clavulánico<sup>21</sup>. También son activos frente a estos dos patógenos las cefalosporinas de segunda y tercera generación<sup>19,20,22</sup>.

Eritromicina sólo es activa frente al 3-15% de las cepas de *H. influenzae*<sup>22</sup>. La actividad de azitromicina es cuatro veces superior frente a este microorganismo (CIM<sub>90</sub> 0,5-4  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>22,23</sup>. Claritromicina es algo menos activa frente a *H. influenzae* (CIM<sub>90</sub> 16  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>22</sup>. Frente a *M. catarrhalis* los macrólidos tienen una CIM<sub>90</sub> entre 0,06 y 0,5  $\mu\text{g/ml}$ <sup>24</sup>. La CIM<sub>90</sub> de telitromicina frente a *H. influenzae* y *M.*

*catarrhalis* es de 2 y 0,12  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente<sup>24-27</sup>. Levofloxacino y moxifloxacino muestran buena actividad frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*<sup>14,28,29</sup>.

Telitromicina, levofloxacino y moxifloxacino son activas frente a patógenos atípicos, incluyendo *L. pneumophila*<sup>14,30-32</sup>. En la neumonía aspirativa hay que considerar las bacterias anaerobias, mostrando amoxicilina-ácido clavulánico y moxifloxacino una buena actividad frente a estos patógenos<sup>32,33</sup>.

## Pronóstico y nivel de cuidados de las NAC

La decisión sobre el lugar donde debe ser atendido un paciente con NAC es probablemente la más importante que el clínico debe tomar en el curso de la enfermedad. Esta decisión va a condicionar las exploraciones complementarias que se soliciten, el tratamiento antimicrobiano y el coste del manejo del proceso.

El estándar actual aplicable a la valoración del riesgo de muerte de los pacientes con NAC es la *Pneumonia Patient Outcome Research Team* (PORT), regla predictiva del pronóstico de pacientes con NAC desarrollada por Fine et al<sup>34</sup>. El sistema pronóstico PORT estratifica a los pacientes con NAC en cinco grupos, con distinto riesgo de muerte, mediante un proceso que se desarrolla en dos pasos (fig. 1). Además, todo paciente con criterios de neumonía grave<sup>3,35</sup> requiere hospitalización (tabla 2). Sin embargo, la decisión de ingresar a un paciente con NAC debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta, además, aquellos factores sociales, clínicos y psicológicos relacionados con el propio paciente y con su entorno (tabla 3). Otro aspecto importante que debe considerarse en el tratamiento de un paciente con NAC es determinar qué pacientes requieren cuidados intensivos. Expresado de forma esquemática, un paciente requerirá ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) si necesita soporte ventilatorio, soporte hemodinámico o vigilancia estrecha.

## Pruebas complementarias según nivel de cuidados

Las exploraciones complementarias indicadas van a depender de la gravedad de la neumonía y, por tanto, del nivel de cuidados que requiera.

### Pruebas de laboratorio

No se han realizado estudios que identifiquen cuáles son las exploraciones analíticas necesarias para el manejo de un paciente con NAC. En pacientes clasificados en el grupo I del sistema PORT no se considera necesaria la realización de pruebas de laboratorio sistemáticas (C-III).

En aquellos pacientes con NAC no clasificados en el grupo I del sistema PORT se deberán realizar aquellas determinaciones que pongan de manifiesto la presencia de alteraciones analíticas necesarias para su clasificación por el sistema PORT (fig. 1), es decir, hemograma, electrolitos séricos, función renal y saturación de oxígeno<sup>2,36,37</sup> (A-II). En pacientes con EPOC se debe realizar una gasometría arterial, en vez de saturación de oxígeno.

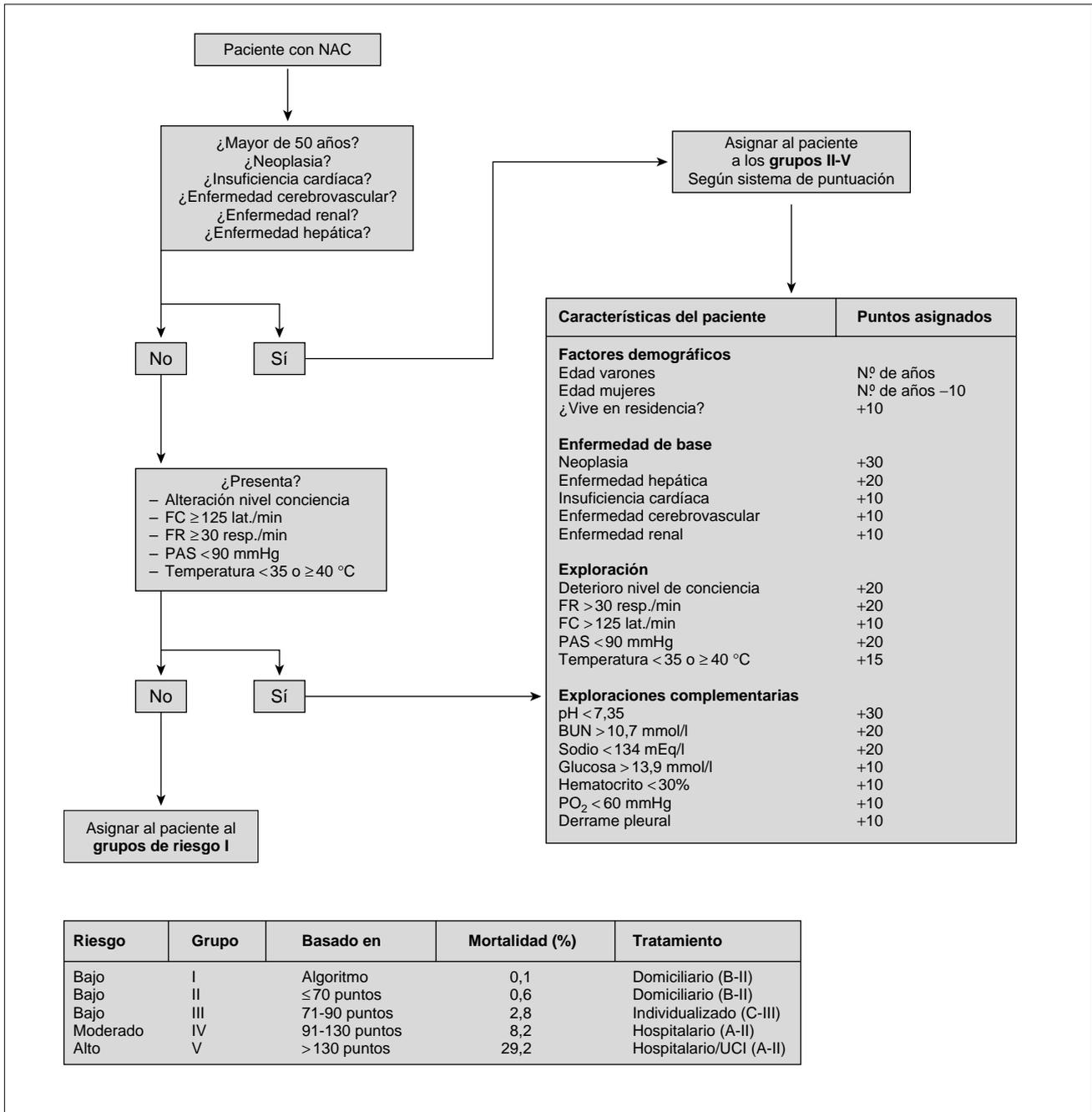


Figura 1. Modelo predictivo pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (Fine M et al, N Engl J Med 1997).

no, con el fin de poder evaluar la existencia de hipercapnia (B-III).

Estas determinaciones deben ser realizadas de forma habitual en todo paciente derivado al área de urgencias desde el medio extrahospitalario, con el fin de valorar la gravedad de la neumonía y su necesidad de hospitalización. No hay pruebas sobre la utilidad de estas determinaciones en la evaluación del paciente que, por ausencia de datos clínicos o radiológicos de gravedad, pueda seguir tratamiento domiciliario, fuere cual fuere el lugar donde se realice su primera valoración (centro de salud, consultas externas u hospital de día o área de urgencias) (B-II).

**Estudios microbiológicos**

No se recomienda la realización sistemática de estudios microbiológicos en los pacientes que puedan seguir tratamiento domiciliario. Las siguientes técnicas se realizarán en pacientes hospitalizados:

1. *Tinción de Gram y cultivo de esputo.* Pese a las limitaciones en sensibilidad y especificidad, el estudio de esputo es un método incruento, relativamente sencillo y barato, que proporciona una información muy útil en la elección del tratamiento inicial de los pacientes, por lo que se recomienda realizarlo en pacientes hospitalizados (C-III), preferentemente antes de la administración de

**TABLA 2. Criterios definitorios de neumonía adquirida en la comunidad grave**

Frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto al ingreso
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 mmHg
Afectación radiográfica bilateral
Afectación de más de dos lóbulos en la radiografía de tórax
PAS < 90 mmHg
PAD < 60 mmHg
Aumento del tamaño del infiltrado de más de un 50% en ausencia de respuesta clínica al tratamiento y deterioro clínico
Necesidad de ventilación mecánica
Necesidad de tratamiento vasopresor durante más de 4 h (shock séptico)
Creatinina sérica mayor de 2 mg/dl o incremento de más de 2 mg/dl en pacientes con insuficiencia renal previa o fallo renal agudo que requiera diálisis

PAO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

**TABLA 3. Criterios de hospitalización de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)**

NAC clasificada en grupos IV o V del sistema PORT
NAC con criterios de gravedad (v. tabla 2)
NAC con criterios de contraindicación de tratamiento domiciliario
Ausencia de soporte social y familiar
Existencia de comorbilidades asociadas a empeoramiento del pronóstico
Enfermedad neuromuscular
Drogadicción
Otras enfermedades subyacentes que, en la valoración particular del paciente, se considere que contraindican su cuidado en régimen domiciliario
Hipoxemia (pO <sub>2</sub> < 60 mmHg o SatO <sub>2</sub> < 90%, con FiO <sub>2</sub> del 21%)
Situación psicológica inadecuada
Intolerancia digestiva
Hallazgos radiológicos
Cavitación
Derrame pleural

pO<sub>2</sub>: presión de oxígeno; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno; PORT: Pneumonia Patient Outcome Research Team.

antibióticos. Se realizarán estudios específicos, como tinciones para *Pneumocystis jiroveci* o *Mycobacterium tuberculosis*, en aquellos pacientes que por sus características clínicas o epidemiológicas lo requieran.

2. *Hemocultivos*. Se ha demostrado que la realización de hemocultivos dentro de las primeras 24 h del ingreso consigue una significativa reducción de la mortalidad a los 30 días<sup>38</sup>, por lo que se recomienda llevarlos a cabo en todos los pacientes con NAC hospitalizados (A-I). Si es posible, deben realizarse antes de iniciar el tratamiento.

3. *Estudios serológicos*. Los estudios serológicos tienen un indudable valor epidemiológico en el estudio de la etiología de las NAC. Sin embargo, dado que la respuesta serológica a la mayoría de los patógenos no se produce hasta semanas después de haberse iniciado los síntomas, no resultan útiles en el tratamiento inicial de los pacientes (C-III).

4. *Antígeno de Legionella pneumophila en orina*. Se recomienda este test en toda NAC que requiera ingreso hospitalario, y en aquellos casos en los que no se obtenga respuesta al tratamiento inicial con betalactámicos (A-II). En las neumonías tratadas ambulatoriamente se realizará si se sospecha un brote de legionelosis.

5. *Toracocentesis*. Debe realizarse toracocentesis diagnóstica en todo paciente con derrame pleural de grosor superior a 1 cm en una radiografía de tórax realizada en decúbito lateral<sup>39</sup> o que se considere de cuantía significativa en las técnicas de imagen.

6. *Procedimientos invasivos*. No está recomendada la realización de procedimientos invasivos (fibrobroncoscopia o punción aspirativa pulmonar transtorácica) en el manejo de rutina de pacientes con NAC (B-II). Estos se reservarán para casos con curso fulminante o sin respuesta al tratamiento.

## Tratamiento antimicrobiano de las NAC

### Consideraciones generales

#### Tratamiento empírico

El tratamiento de las NAC es casi siempre empírico y debe instaurarse basándose en conocimientos de ensayos clínicos, microbiología, farmacocinética/farmacodinámica y estudios de modelos experimentales. Deben apoyarse en una serie de principios generales, que ayuden a conseguir los mejores beneficios clínicos para el paciente y, así mismo, minimizar el impacto en el desarrollo de resistencias bacterianas<sup>40-46</sup>:

1. Usar antimicrobianos sólo en aquellos pacientes que presenten infección bacteriana.
2. Usar pruebas diagnósticas y otras medidas que ayuden a reducir la prescripción.
3. El tratamiento debe conseguir la erradicación de la carga bacteriana.
4. Las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del antimicrobiano deben ser óptimas para conseguir la erradicación bacteriana.
5. En la decisión del antimicrobiano elegido debe intervenir los datos de resistencias locales a dicho agente.
6. Debe elegirse el antimicrobiano con menor coste de adquisición en igualdad de las características antes mencionadas.

### Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano

#### Pacientes adultos tratados en el domicilio

Tras analizar todas las variables desarrolladas en los apartados anteriores y según los resultados de numerosos ensayos clínicos controlados, en los que se demuestra una eficacia equivalente de los antimicrobianos más antiguos en comparación con los nuevos desarrollados, incluidos macrólidos y quinolonas, las recomendaciones del tratamiento de la NAC en los pacientes adultos tratados en el domicilio podrían estructurarse de la siguiente forma<sup>7,40,41,44,45,47-50</sup>:

### 1. Neumonía sugestiva de etiología neumocócica en paciente joven y sin enfermedad subyacente crónica:

a) Primera elección: amoxicilina (1 g/8 h) por vía oral durante 10 días (A-I).

b) En casos de alergia a betalactámicos o fracaso terapéutico: moxifloxacino (400 mg/24 h) o levofloxacino (500 mg/24 h), ambos por vía oral durante 7-10 días.

### 2. Neumonía sugestiva de etiología neumocócica en paciente mayor de 65 años o con enfermedad subyacente crónica. En estos casos hay que considerar, además de los neumococos, *H. influenzae*, sobre todo en los casos con clínica de bronquitis crónica:

a) Primera elección: amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mg/8 h) por vía oral durante 10 días (A-I).

b) En casos de alergia a betalactámicos o fracaso terapéutico: moxifloxacino (400 mg/24 h) o levofloxacino (500 mg/24 h), ambos por vía oral durante 7-10 días.

### 3. Neumonía sugestiva de etiología por patógenos atípicos. Puede recomendarse cualquier macrólido. Se utilizará el más adecuado según las características del paciente, como los datos de tolerancia digestiva e interacciones medicamentosas, entre otros factores (A-II):

a) Eritromicina (500 mg/6 h), claritromicina (250 mg/12 h), roxitromicina (150 mg/12 h), azitromicina (500 mg/24 h), todos ellos por vía oral durante 14 días, salvo en el caso de la azitromicina (3 días).

b) Si el contexto epidemiológico sugiere etiología por *C. burnetii* o *Chlamydia* spp., el tratamiento de elección es doxiciclina (100 mg/12 h), por vía oral durante 14 días.

### 4. En las situaciones clínicas en las que no existe orientación etiológica, sin olvidar la premisa de que el tratamiento debe ser siempre activo frente a los neumococos, se recomienda:

a) Amoxicilina (1 g/8 h) más un macrólido, ambos por vía oral durante 10 días.

b) Moxifloxacino (400 mg/24 h) o levofloxacino (500 mg/24 h), ambos por vía oral durante 7-10 días.

c) Telitromicina (800 mg/24 h) por vía oral durante 7 a 10 días.

### **Pacientes adultos tratados en el hospital**

El tratamiento debe instaurarse en las primeras 8 h del diagnóstico, puesto que se ha comprobado que un retraso en su administración determina una mayor mortalidad a los 30 días y prolonga la estancia media (A-II)<sup>51,52</sup>.

La duración del tratamiento dependerá de la evolución de la neumonía. Por regla general, las neumonías causadas por bacterias piógenas podrían tratarse 7-10 días. Las causadas por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* se tratarán entre 10 y 14 días. En los casos de infección necrosante, es recomendable mantener el tratamiento al menos 3 semanas (C-III):

### 1. Neumonía sin criterios de gravedad. La etiología más probable es *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y bacilos gramnegativos entéricos:

a) Primera elección: amoxicilina-ácido clavulánico (1.000 mg/200 mg/8 h) por vía intravenosa o ceftriaxona (1 g/24 h) por vía intramuscular o intravenosa (A-I) hasta que el paciente quede afebril, momento en que se modificaría a vía oral con amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mg/8 h), hasta completar 10 días (A-II)<sup>53,54</sup>. Los betalactámicos con mayor espectro antimicrobiano (piperacilina-tazobactam, cefepima, carbapenemes) están indicados si existe sospecha de infección por *P. aeruginosa* (anomalía estructural de vías aérea, bronquiectasias, fibrosis quística).

b) En casos de intolerancia o alergia a betalactámicos: moxifloxacino (400 mg/24 h) por vía oral o levofloxacino (500 mg/12 h) por vía oral o intravenosa (A-I)<sup>55</sup>. Teniendo en cuenta la elevada biodisponibilidad de las quinolonas<sup>56,57</sup>, éstas pueden administrarse por vía oral, siempre que no exista intolerancia digestiva o inestabilidad hemodinámica (B-II)<sup>58,59</sup>.

c) Algunas sociedades científicas (Infectious Diseases Society of America [IDSA], American Thoracic Society [ATS])<sup>1,3</sup> recomiendan la combinación de macrólidos y betalactámicos en todos los pacientes hospitalizados, basándose en estudios retrospectivos en los que se demuestra una reducción de la mortalidad<sup>60</sup> (B-II). No obstante, el carácter retrospectivo de estos estudios, el desconocimiento de la etiología de los casos incluidos, la posible existencia de sesgos de selección, la falta de datos sobre la vía de administración del fármaco y su duración hacen que no esté justificado el uso sistemático de esta asociación en las neumonías no graves.

### 2. Neumonías con criterios de gravedad. El tratamiento debe ser activo frente a *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae*, *S. aureus* y bacilos gramnegativos entéricos<sup>6,61</sup>:

a) Primera elección: ceftriaxona (1 g/24 h) más levofloxacino (500 mg/24 h), ambos por vía intravenosa. Una alternativa sería utilizar un macrólido por vía intravenosa en lugar de la fluorquinolona (B-III).

b) En caso de riesgo de *P. aeruginosa* (anomalías estructurales de la vía aérea, bronquiectasias o fibrosis quística, o tratamiento antimicrobiano previo) el tratamiento sería cefepima (2 g/8 h) más ciprofloxacino (400 mg/12 h), ambos por vía intravenosa (B-II).

c) En caso de alergia a betalactámicos: levofloxacino (500 mg/12 h) por vía intravenosa (C-III), añadiendo, si existe sospecha de *P. aeruginosa*, aztreonam (2 g/8 h) más amikacina (15 mg/kg/24 h), ambos por vía intravenosa.

### 3. Neumonía con criterios de aspiración:

a) Primera elección: amoxicilina-ácido clavulánico (2.000 mg/200 mg/8 h) por vía intravenosa más levofloxacino (500 mg/24 h) si existen criterios de neumonía grave por vía intravenosa (B-III)<sup>62</sup>.

## Seguimiento de los pacientes con NAC

*Seguimiento del paciente tratado en el domicilio.* A las 48-72 h debe comprobarse la evolución favorable de la NAC, definida como la ausencia de fiebre elevada y la esta-

bilización de los síntomas y signos clínicos, y los posibles efectos adversos<sup>44,63,64</sup>. Si a las 48-72 h existe fracaso del tratamiento se remitirá al paciente al centro hospitalario de referencia para valorarlo el mismo día. Es necesario un control clínico al finalizar el tratamiento con el fin de evaluar la mejoría o curación clínica y el cumplimiento del tratamiento (B-III). Si el paciente evoluciona satisfactoriamente desde el punto de vista clínico, se realizará un control radiológico a los 30 días, que se repetirá al mes en los casos sin resolución del infiltrado radiológico; si persistieran las alteraciones se realizarán otros estudios complementarios para descartar otras enfermedades de las vías respiratorias.

**Seguimiento del paciente que precisa hospitalización inicial.** En caso de evolución clínica favorable se realizará una radiografía al alta o al fin del tratamiento y a los 30 días. La resolución del infiltrado puede ser más tardía que en la NAC leve, en cuyo caso se repetirá periódicamente hasta la resolución completa (B-III). Los parámetros de laboratorio que hubieran resultado patológicos se repetirán según la evolución clínica del paciente, que en la mayoría de los casos suele ser satisfactoria en el plazo de 3 a 7 días<sup>48</sup>.

Si la evolución no es satisfactoria (persistencia de la fiebre, insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica) debe volverse a evaluar clínicamente al paciente, realizar nuevas técnicas radiológicas (radiografía de tórax y/o tomografía computarizada) y, tras evaluar los resultados microbiológicos disponibles, se considerarán técnicas invasivas (fibrobronoscópicas y/o punción aspirativa pulmonar transtorácica). En estos casos se individualizará el nuevo tratamiento antimicrobiano.

**Cambio del tratamiento parenteral a tratamiento oral y criterios de alta de hospitalización.** Los pacientes que precisan tratamiento por vía parenteral no necesitan continuar con esta vía durante todo el tratamiento. Una vez conseguida la estabilidad clínica, un agravamiento de la enfermedad es muy infrecuente<sup>65,66</sup>. Los síntomas y signos clínicos para considerar la estabilidad clínica son<sup>66</sup>: temperatura inferior o igual a 37 °C, presión arterial sistólica superior o igual a 90 mmHg, frecuencia cardíaca menor de 100 lat./min, frecuencia respiratoria menor de 24 resp./min, saturación de oxígeno mayor o igual al 90%, capacidad de ingesta por vía oral y desaparición de los síntomas de alteración de las funciones superiores. En este momento el cambio al tratamiento oral presenta una eficacia comparable a la continuación del tratamiento por vía parenteral, y puede procederse al alta hospitalaria<sup>65</sup>.

## Bibliografía

- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine JM. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH, and the Canadian community-acquired pneumonia working group. 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. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1730-54.
- Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan Jr JE, et al. Purpose of quality standards for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.
- Pachón J, Cordero E, Caballero FJ. Importancia de otros patógenos piógenos clásicos (*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos y otros) en la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1998;110(Supl 1):65-70.
- Pachón J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
- Zalacain R, Sobradillo V. Pacientes con neumonía comunitaria que no requieren hospitalización. *Med Clin (Barc)* 2001;(Supl 2):12-5.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3334-40.
- Pallarés R, Liñares 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: 474-80.
- Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother* 1997;9(Suppl 3):38-44.
- Davies TA, Kelly LM, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of telithromycin by agar dilution, microdilution, E test and disk diffusion methodologies. *J Clin Microbiol* 2000;38:1444-8.
- Reinert RR, Bryskier A, Lütticken R. *In vitro* activities of new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1509-11.
- Verhaegen J, Verbist L. Comparative *in vitro* activity of telithromycin and other antibiotics against 637 *S. pneumoniae*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada, September 17-20, 2000. [Abstract n° 2156].
- Perea EJ. Levofloxacin, actividad *in vitro*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17(Suppl 1):8-13.
- Dalhoff A, Krasemann C, Wegener S, Tilotson G. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: review of moxifloxacin activity. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 1):S22-9.
- Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, De Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
- Jones RN, Pfaller MA. Macrolide and fluorquinolone (levofloxacin) resistance among *Streptococcus pneumoniae* strains. Significant trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America 1997-1999). *J Antimicrob Chemother* 2000;38:4298-9.
- Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(Suppl 2):380-5.
- Doern GV, and the Alexander Project Collaborative Group. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae*: results of a 1992-1993 Western Europe and USA collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(Suppl A):59-69.
- Berck SL, Kalbfleisch JH, and the Alexander Project Collaborative Group. Antibiotic susceptibility patterns of community-acquired respiratory isolates of *Moraxella catarrhalis* in Western Europe and in the USA. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(Suppl A):85-96.
- Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monso E, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap* 2001;14:87-96.
- Ramírez de Arellano E, Perea EJ. Actividad comparada de diversos macrólidos sobre cepas de *Haemophilus influenzae*. *Rev Esp Quimioterap* 2000;13:291-6.
- Boswell FJ, Wise R. Advances in the macrolides and quinolones. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:647-68.
- Sáez-Nieto JA, Vázquez JA. *In vitro* activities of ketolides HRM 3647 and HRM 3004, levofloxacin and other quinolones and macrolides against *Neisseria* spp. and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:983-4.
- Dubois J, St-Pierre C. *In vitro* study of the minimal inhibitory concentrations (MIC) of Telithromycin (HMR 3647), macrolides and quinolones against *Haemophilus*, *Streptococcus* and *Moraxella* strains obtained from upper and lower respiratory tract infections and from maxillary sinus aspiration. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, September 17-20 2000 [Abstract n° 2152].
- Wootton M, Bowker KE, Janowska A, Holt HA, Macgowan AP. *In vitro* activity of HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and beta-haemolytic streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:445-53.

27. Biedenbach DJ, Barrett MS, Jones RN. Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:349-53.
28. Bauerfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, Clinafloxacin, Levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:639-51.
29. Fass RJ. *In vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1818-24.
30. Felmingham D. Microbiological profile of telithromycin, the first ketolide antimicrobial. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 3):2-10.
31. Schulin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1520-3.
32. Dalhoff A. *In vitro* activities of quinolones. *Exp Opin Invest Drugs* 1999;8:123-37.
33. Kleinkauf N, Ackermann G, Schaumann R, Rodloff AC. Comparative *in vitro* activities of gemifloxacin, other quinolones, and nonquinolone antimicrobials against obligately anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1896-9.
34. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
35. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
36. British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992;86:7-13.
37. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1005-12.
38. Arbo MDJ, Snyderman DR. Influence of blood culture results on antibiotic choice in treatment of bacteremia. *Arch Intern Med* 1994;154:2641.
39. Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978;74:170-3.
40. Oteo J, Alos JL, Gómez-Garcés JL. Sensibilidad *in vitro* actual de los patógenos respiratorios bacterianos más frecuentes: Implicaciones clínicas. *Med Clin (Barc)* 2001;116:541-9.
41. Bertrán MJ, Trilla A, Codina C, Carné X, Ribas M, Asenjo MA. Análisis de la relación coste-efectividad del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior adquiridas en la comunidad. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2000;18:445-51.
42. Torres A, Soler N. Revisión de las diferentes normativas sobre el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 2001;Monogr 2:80-6.
43. Ben-David D, Rubinstein E. Appropriate use of antibiotics for respiratory infections. Review of recent statement and position papers. *Curr Op Infect Dis* 2002;15:151-6.
44. Dorca Sargatal J, Bello Dronda S, Blanquer Olivas JM, Celis Valeri MR, Molinos Martí L, Verano Rodríguez A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Recomendaciones SEPAR. 1997.
45. Read RC. Evidence-based medicine: Empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect* 1999;39:171-8.
46. File TM. Judicious use of antibiotics to treat respiratory tract infections. *Curr Op Infect Dis* 2002;15:149-50.
47. Torres A, Soler N. Evaluación de la etiología y del abordaje terapéutico de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 2001;116:179-81.
48. European Study on Community-Acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. Protocolos diagnósticos terapéuticos para las infecciones extrahospitalarias del tracto respiratorio inferior en el adulto. *Eur Respir J* 1998;11:986-91.
49. Metersky ML. Community-acquired pneumonia: Process of care studies. *Curr Op Infect Dis* 2002;15:69-174.
50. Pachón J, Cordero E, Rodríguez MJ. Neumonía de la comunidad. En: Programa de Aproximación al Diagnóstico: Enfermedades Infecciosas en Atención Primaria. Unidad 3. Año 2.000. Patrocinado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Edit. Drug Farma. Madrid; 37-52.
51. Meehan TP, Fine MJ, Kruhlz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcome in elderly with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
52. Battleman DS, Callahan M, Thaller HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162:682-8.
53. Rosón B, Carratalá J, Tubau F, Dorca J, Linares J, Pallarés R, et al. Usefulness of beta-lactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb Drug Resist* 2001;7:75-85.
54. Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: A prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2449-54.
55. Finch R, Collins O, Kubin R. Iv/po moxifloxacin compared with iv/po amoxicillin/clavulanate +/- clarithromycin in the treatment of community acquired pneumonia admitted to hospital. 11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Estambul, Turquía, April 1-4, 2001. [Abstract P862].
56. Chien SC, Rogge MC, Gliscon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500 -miligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2256-60.
57. Sullivan JT, Woodruff M, Lettieri J, Agarwal V, Krol GJ, Leese PT, et al. Pharmacokinetics of once-daily oral dose of moxifloxacin (Bay 12-8039) a new enantiomerically pure 8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2793-7.
58. Kalbmatter V, Bagilet D, Diab M, Jaikin E. Levofloxacin oral frente a ceftriaxona y a amoxicilina-ácido clavulánico intravenoso en el tratamiento de la neumonía de adquisición comunitaria que requiere hospitalización. *Med Clin (Barc)* 2000;115:561-3.
59. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez AL, Soler-Simón S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company V, Peñarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early switch to therapy for community-acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Am J Med* 2001;111:367-74.
60. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562-72.
61. Torres A, Serra-Batiles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia: Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:3128.
62. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, Guerin JC, Benard Y, Boutin C, et al. Monotherapy using amoxicillin/clavulanic acid as treatment of first choice in community-acquired lung abscess: A propos of 57 cases. *Rev Pneumol Clin* 1993;49:137-41.
63. Pachón J, Falguera M, Gudíol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma F, Cordero E. Infecciones del tracto respiratorio inferior. Protocolos clínicos SEIMC. 2000.
64. Marrie T, Lau C, Wheeler S, Wong C, Vandervoort M, Feagan B. A controlled trial of a clinical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial. *JAMA* 2000; 283:749-55.
65. Rhew DC, Weingarten SR. Achieving a safe and early discharge for patients with community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1427-40.
66. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 717-43.