INFECTOLOGÍA PRÁCTICA

Prevención y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos: Un enfoque para la atención primaria

ALBERTO FICA C.¹

PREVENTION AND TREATMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULT PATIENTS: FOCUS IN PRIMARY CARE

*Community-acquired pneumonia is a frequent cause of morbidity, hospitalization and death especially among patients with risk factors. Several agents can provoke this condition and their relevance change according to specific epidemiological exposures, time of the year and comorbidity, being **Streptococcus pneumoniae** the most frequent etiological agent followed by **Mycoplasma pneumoniae**, **Chlamydia pneumoniae**, respiratory viruses and **Haemophilus influenzae**. Management requires proper identification of the most vulnerable patients and prompt admittance and X-ray confirmation to analyze extension, complications or differential diagnosis. Etiological studies are limited by the low sensitivity and specificity of the sputum Gram stain, the invasive nature of some techniques or the high cost of a comprehensive study. Nonetheless, etiological studies are relevant on severe cases, immunosuppressed patients or those without response to an empirical treatment. New diagnostic tests include serological studies for atypical pathogens, direct detection of viral agents or pneumococcal antigens on sputum samples and **Legionella pneumophila** serotype 1 antigen detection in urine. Penicillin resistant pneumococcal (PRP) isolates associated to pneumonia or bacteremia as well as isolates with resistance to third generation cefalosporins or macrolides are still infrequently observed among adult patients in Chile. Notwithstanding, worldwide experience indicates that patients affected by PRP isolates and treated with penicillin do not evolve with a higher risk for treatment failure, except for those cases where the MIC for penicillin is equal or higher than 4 µg/mL.*

Key words: Community acquired pneumonia, Therapy, Prevention.

¹ Sección de Infectología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile.

El manejo de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), sigue siendo básicamente un problema de enfoque empírico y buen juicio clínico, al que deben agregarse en ciertos casos, pruebas diagnósticas o estudios invasores adicionales, especialmente en pacientes hospitalizados. El manejo inicial rara vez cuenta con un respaldo etiológico y debe considerar la diversidad de agentes posibles y los potenciales mecanismos de resistencia presentes en los microorganismos involucrados. Este artículo de revisión ha sido diseñado para guiar al médico clínico en las decisiones terapéuticas considerando los diferentes tipos de pacientes, la evidencia publicada sobre las alternativas terapéuticas y algunas medidas profilácticas.

GRUPOS TERAPÉUTICOS

El manejo actual de la NAC tiene tres características: el reconocimiento y hospitalización oportuna de aquellos pacientes con mayor riesgo de morbilidad, la necesidad de un tratamiento empírico en la mayor parte de los casos y la definición de grupos terapéuticos con el propósito de mejorar la elección antimicrobiana inicial.

Que el tratamiento de la NAC sea básicamente empírico, se debe a que las técnicas diagnósticas tienen limitaciones derivadas de la diversidad de agentes posibles, su limitada sensibilidad o especificidad, su demora relativa, la necesidad de muestras pareadas para un estudio serológico, el costo involucrado o el carácter invasor de algunos procedimientos. Debido a que la morbilidad de la NAC está estrechamente asociada a factores como la edad del paciente, patologías asociadas y la severidad del cuadro, una identificación adecuada de los pacientes en riesgo permite racionalizar los recursos hospitalarios. Finalmente, la necesidad impostergable de iniciar un tratamiento en pacientes con NAC en ausencia de un diagnóstico microbiológico de certeza, ha fomentado una serie de recomendaciones terapéuticas que pretenden disminuir el margen de error. Tanto las estrategias diagnósticas como los criterios de hospitalización para pacientes con mayor riesgo de morbilidad, fueron publicadas

en una revisión previa (A. Fica, Rev Chil Infectol 2002; 19: 156-66), enfocando este artículo hacia el problema de los grupos terapéuticos y la prevención de la NAC.

Una gran diversidad de proposiciones terapéuticas se encuentra actualmente disponible en la literatura médica internacional¹⁻⁵. Ellas varían en su respaldo científico, forma de elaboración, complejidad terapéutica, énfasis microbiológico, vía de administración preferente y periodicidad de sus actualizaciones¹⁻⁴. En algunos países, diferentes sociedades científicas han propuesto recomendaciones con resultados algo discordantes^{1,3}. La selección *a priori* de alguna de ellas se complica por la diversidad de propuestas, el aumento en los costos que han generado algunos de estos esquemas, sin mejorar la eficacia del tratamiento⁶ y las diferencias epidemiológicas entre diferentes zonas geográficas. Muchas propuestas discriminan entre pacientes ambulatorios y hospitalizados en salas generales o unidades de cuidados intensivos, pacientes leves o graves e incluso especifican esquemas para pacientes provenientes de casas de reposo u hogares de internación para pacientes neurológicos.

Las diferentes propuestas se presentan en una forma escalonada, reconociendo la importancia progresiva de diferentes agentes etiológicos a medida que aumenta la comorbilidad o severidad del paciente y la consiguiente complejidad en los mecanismos de resistencia antimicrobiana. En otras palabras, las exigencias terapéuticas aumentan con la complejidad del paciente.

Pacientes ambulatorios, sin comorbilidad cardiopulmonar o factores de riesgo para adquirir bacilos Gram negativos, anaerobios o *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina

En general las necesidades terapéuticas son más sencillas en pacientes sin un cuadro severo y sin comorbilidad cardiopulmonar (denominado grupo ATS I en algunas proposiciones) ya que los principales agentes involucrados corresponden a *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y algunos virus respiratorios. En estos casos, el uso de macrólidos tradicionales como eritromicina u otros de última genera-

ción, constituyen alternativas de amplio espectro y que cubren además en nuestro medio cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Las quinolonas de tercera generación, tales como levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, o cetólidos como telitromicina, representan también buenas alternativas terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes es en general por vía oral y la mortalidad no supera el 0,1%³. Las recomendaciones disponibles en la literatura difieren respecto al compuesto de primera elección abarcando desde amoxicilina hasta doxiciclina^{1,4}. El uso de penicilina, amoxicilina, ampicilina, o cefalosporinas de diferentes generaciones, a pesar de no cubrir adecuadamente a los agentes atípicos *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*, mantiene una buena cobertura empírica para más de 60% de los casos.

Numerosas publicaciones han dado cuenta de que la eficacia terapéutica del tratamiento de infecciones extrameningeas por *S. pneumoniae* resistentes a penicilina no se ve afectada por esta menor susceptibilidad. La eficacia sólo parece disminuir cuando la CIM supera los 4 µg/mL. Esta cifra (> 4 µg/ml) constituye un factor de muerte independiente por NAC después del cuarto día de tratamiento con β-lactámicos⁷.

Pacientes de manejo ambulatorio, portadores de comorbilidad cardiopulmonar (con o sin consideración de factores de riesgo para adquirir bacilos Gram negativos específicos o *S. pneumoniae* resistente a penicilina)

Este grupo, también denominado ATS II, está asociado a los mismos agentes del primer grupo. Sin embargo, la presencia de microorganismos productores de β-lactamasas tales como *H. influenzae* y en menor grado *M. catarrhalis*, introduce nuevos requerimientos terapéuticos y obliga a contrarrestar este mecanismo de resistencia, o en su defecto, utilizar un antimicrobiano no β-lactámico activo contra ellos. Las principales alternativas corresponden a β-lactámicos con inhibidores de β-lactamasas, β-lactámicos estables ante β-lactamasas (cefalosporinas de segunda o tercera generación), macrólidos activos contra estas especies (claritromicina o azitromicina pero no eritromicina) o quinolonas de tercera generación. Las alternativas de ma-

yor espectro corresponden a los macrólidos señalados o a quinolonas de tercera generación. Al igual que las neumonías del grupo anterior, en general estos pacientes pueden ser tratados en forma ambulatoria y por vía oral. La mortalidad se aproxima a 0,6%¹⁻³.

Algunas proposiciones incluyen o distinguen dentro de este grupo, pacientes con factores de riesgo para adquirir *S. pneumoniae* resistente a penicilina, bacilos Gram negativos o anaerobios^{1,2}. Los factores de riesgo para adquirir *S. pneumoniae* resistente a penicilina son: edad mayor de 65 años, uso de β-lactámicos en los últimos 3 meses, alcoholismo, terapia inmunosupresora, comorbilidad múltiple o exposición a niños en salas cunas o jardines infantiles¹. Los factores mencionados para adquirir bacilos Gram negativos son: residencia en un hogar de ancianos, enfermedad cardiopulmonar, comorbilidad múltiple y terapia antimicrobiana reciente. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* se mencionan la existencia de bronquiectasias, terapia corticoesteroidal, uso de antimicrobianos de amplio espectro durante más de una semana en el mes precedente y desnutrición¹. Algunos autores han demostrado una correlación positiva entre la magnitud del daño pulmonar en pacientes con EPOC y la presencia de *P. aeruginosa* en la microbiota bronquial^{8,9}. Sin embargo, se debe recordar al lector, que la importancia de estos factores no ha sido explorada en Chile, que algunas de las etiologías mencionadas son aún infrecuentes en nuestro medio y que para valores menores a 4 µg/ml de resistencia a penicilina, esta resistencia no afecta el pronóstico del paciente.

Neumonías adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización en sala general

Este grupo es similar al anterior en su perfil etiológico, tipo de pacientes y mecanismos de resistencia presentes. La diferencia queda constituida por la presencia de criterios de hospitalización y por ende, de un mayor riesgo de complicaciones o muerte. Las consideraciones terapéuticas del grupo anterior son aplicables a este grupo aunque se prefiere tratar a estos pacientes inicialmente por vía parenteral y posteriormente efectuar el cambio a terapia oral. Es conveniente utilizar al máximo los estudios

etiológicos disponibles en la institución para eventualmente ajustar la terapia antimicrobiana o incluir fármacos antivirales. Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para detectar complicaciones. La mortalidad en este grupo puede alcanzar a 8%^{1-3,10}.

Las recomendaciones de la ATS distinguen en este grupo a dos tipos de pacientes. Por una parte aquellos que tienen una comorbilidad cardiopulmonar o factores de riesgo para adquirir especies o resistencias específicas y por otra parte, aquellos que sin estas condiciones son hospitalizados por la severidad intrínseca de la NAC. De esta manera, incluyen pacientes equivalentes al grupo I y pacientes propios del grupo II, y por ello plantean alternativas terapéuticas diferenciadas y similares a las señaladas previamente, aunque de uso parenteral¹⁻³.

Pacientes que requieren ingreso a una unidad de cuidados intensivos

El cuarto y último grupo representa a aquellos pacientes que se presentan con una neumonía grave o evolucionan hacia ella en pocas horas. Aproximadamente un tercio de estos pacientes fallecerá, aunque no necesariamente por una causa directamente atribuible a la neumonía. El espectro etiológico incluye en primer lugar a *S. pneumoniae* y luego a *L. pneumophila* o *M. pneumoniae* y posteriormente *H. influenzae* y otros bacilos Gram negativos. La severidad de la condición clínica y el alto riesgo de muerte obligan a indicar un esquema de máxima cobertura desde el inicio. La diferencia básica con el grupo anterior es que se debe asegurar el control de *L. pneumophila* y *M. pneumoniae* con terapias específicas y al mismo tiempo cubrir *S. pneumoniae* y agentes productores de β -lactamasas tales como *H. influenzae*. En estos pacientes el estudio etiológico es prioritario y debe incluir la detección de agentes virales como virus influenza o VRS en épocas epidémicas. Las alternativas terapéuticas considerarán el uso de esquemas combinados para asegurar el espectro deseado. Teóricamente, las quinolonas de tercera generación podrían ser utilizadas como monoterapia en estas condiciones; sin embargo, no se dispone aún de suficiente experiencia acumulada. Estos mismos compuestos son propuestos en lugar de eritro-

micina para el tratamiento de *L. pneumophila* en este grupo de pacientes. Diferentes recomendaciones subdividen a estos pacientes según la presencia de factores de riesgo para *P. aeruginosa*^{1,2}. En la Tabla 1 se resumen los agentes y requerimientos terapéuticos asociados a estas clasificaciones y en la Tabla 2 las propiedades de los diferentes antimicrobianos potencialmente utilizables.

Análisis de las diferentes opciones terapéuticas en neumonías adquiridas en la comunidad

La diversidad de opciones terapéuticas para el manejo de la NAC introduce confusión sobre la eficacia, seguridad o costos comparativos. Esta sección revisa alguno de estos aspectos.

Utilidad de penicilina y sus derivados en el manejo de pacientes con NAC. La importancia de penicilina en el manejo de la neumonía neumocócica fue establecida históricamente luego de su aparición. La utilidad de este antimicrobiano para el manejo de esta patología incluye a todas las formulaciones disponibles de penicilina o moléculas derivadas en diferentes esquemas. Los tratamientos con penicilina o amoxicilina oral han resultado equivalentes clínicamente a esquemas parenterales con penicilina G o ampicilina en el manejo de pacientes con neumonía¹¹⁻¹⁴. Aunque la penicilina G tiene un bajo costo de adquisición, su administración parenteral ambulatoria debe en general ser asumida por el propio paciente, aumentando los costos globales del tratamiento. Sin considerar además las incomodidades de la aplicación intramuscular, esta alternativa está desprovista de actividad contra agentes atípicos o microorganismos productores de β -lactamasas que son importantes agentes etiológicos en la NAC. La dosis "histórica" empleada en Chile (1 millón de UI cada 12 horas por vía intramuscular) no tiene respaldo científico y su uso debe ser discontinuado. El uso de penicilina ha resultado también ser inferior en algunos estudios ante nuevos compuestos disponibles para el tratamiento de pacientes con neumonía, tales como ceftriaxona¹⁵. Sin embargo, en otros estudios, amoxicilina ha resultado ser clínicamente comparable a cefaclor, sparfloxacin o grepafloxacin cuando ha sido utilizada en pacientes

Tabla 1. Grupos terapéuticos y agentes etiológicos asociados a la neumonía adquirida en la comunidad

Pacientes ambulatorios, sin comorbilidad cardiopulmonar o factores de riesgo para adquirir bacilos Gram negativos, anaerobios o *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

- Agentes habituales: *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*
- Requerimientos terapéuticos: mínimos, ausencia de β -lactamasas.
- Opciones terapéuticas de mayor espectro: eritromicina, nuevos macrólidos, telitromicina, quinolonas de 3ª generación

Pacientes de manejo ambulatorio, portadores de comorbilidad cardiopulmonar (con o sin consideración de factores de riesgo para adquirir bacilos Gram negativos entéricos o *S. pneumoniae* resistente a penicilina).

- Agentes habituales: *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*
- Factores de riesgo para adquirir bacilos Gram negativos entéricos: residencia en un hogar de ancianos, enfermedad cardiopulmonar, comorbilidad múltiple y/o terapia antimicrobiana reciente
- Requerimientos terapéuticos: más complejos, necesidad de eludir β -lactamasas presentes en *H. influenzae* (30%) o *M. catarrhalis* (90%) o en bacilos Gram negativos entéricos. La utilidad de amoxicilina se mantiene si la CIM en aislamientos de *S. pneumoniae* es $< 4 \mu\text{g/ml}$ pero su uso aislado no es planteable por la presencia de β -lactamasas en otros microorganismos
- Opciones terapéuticas de mayor espectro: nuevos macrólidos*, telitromicina, quinolonas de 3ª generación, amoxicilina/ácido clavulánico**
- Sospecha de macroaspiración: cobertura contra anaerobios (sensibles a penicilina) y bacilos Gram negativos (β -lactamasas presentes). Alternativas posibles: amoxicilina/ácido clavulánico $\pm$ (macrólidos, quinolonas de 3ª generación) + (metronidazol o clindamicina).

Neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización en sala general

- Agentes habituales: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, enterobacterias
- Con presencia o ausencia de comorbilidad o factores de riesgo para bacilos Gram negativos, *S. pneumoniae* resistente a penicilina o *P. aeruginosa*
- Requerimientos y opciones terapéuticas en pacientes sin comorbilidad o factores de riesgo: similares al primer grupo de pacientes, pero la gravedad del caso condiciona asegurar niveles plasmáticos mediante la administración parenteral inicial del compuesto: quinolonas de 3ª generación.
- Requerimientos y opciones terapéuticas en pacientes con comorbilidad o factores de riesgo para bacilos Gram negativos o *S. pneumoniae* resistente a penicilina: similares al segundo grupo de pacientes: quinolonas de 3ª generación o cefalosporinas de 2ª o 3ª generación más nuevos macrólidos orales.

Pacientes graves que requieren ingreso a una UCI***

- Agentes probables: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, bacilos Gram negativos entéricos
- Requerimientos y opciones terapéuticos: Además de asegurar una cobertura similar al segundo grupo y optar por la utilización parenteral de antimicrobianos, se debe asegurar una cobertura contra *L. pneumophila*. Las alternativas actuales incluyen sólo terapias combinadas: cefalosporinas de 3ª generación más quinolona de 3ª generación, β -lactámicos con inhibidor β -lactamasa más quinolona de 3ª generación

*Eritromicina no es activa contra *H. influenzae* o *M. catarrhalis*; **Inactivo contra *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*;

***Esta tabla no cubre los esquemas potenciales ante la sospecha de *P. aeruginosa*

con sospecha de neumonía neumocócica¹⁶⁻¹⁸. Los porcentajes de respuesta clínica con amoxicilina superan en general el 75%.

Los problemas de costo e incomodidades asociados a la aplicación parenteral de penicilina, la relevancia de las etiologías atípicas como causantes de NAC donde estos compuestos no tienen actividad y los resultados de algunos trabajos que señalan una menor eficacia clínica en comparación con otros compuestos, explican por qué las pautas de manejo de algunos

países no incluyen penicilinas como una alternativa de primera línea en los esquemas empíricos de tratamiento inicial de los pacientes con neumonía¹⁻³. No obstante, amoxicilina sigue siendo una alternativa equivalente a otros compuestos en el tratamiento de neumonías con fuerte sospecha de una etiología neumocócica y algunos países europeos la incluyen como una opción en pacientes con NAC no severa de manejo ambulatorio⁴. Como se ha mencionado, la prescripción de penicilina intramuscular en

Tabla 2. Ventajas y desventajas de diferentes antimicrobianos en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad

Amoxicilina

Compuesto de muy bajo costo, eficaz contra > 60% de NAC, activo contra anaerobios orales, su absorción no se interfiere con alimentos

No cubre agentes atípicos ni bacilos Gram negativos productores de β -lactamasas

Amoxicilina/ácido clavulánico

Compuesto de costo superior, activo contra *S. pneumoniae*, anaerobios orales y contra especies productoras de β -lactamasas, su absorción no es interferida por los alimentos

No es activo contra *M. pneumoniae*, *M. pneumoniae* o *L. pneumophila*

Eritromicina

Compuesto de muy bajo costo, activo contra *S. pneumoniae* (incluye en Chile cepas resistentes a penicilina), *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

No tiene actividad contra *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ni contra bacilos Gram negativos entéricos productores de β -lactamasas. La mayor parte de los preparados de eritromicina debe ser administrado sin alimentos

Azitromicina-claritromicina

Compuestos de mayor costo y espectro que eritromicina, activos contra *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*

No son activos contra bacilos Gram negativos entéricos. Azitromicina debe administrarse sin alimentos y claritromicina con alimentos

Telitromicina

Nuevo antimicrobiano de la familia de los cetólidos, de mayor costo y espectro que eritromicina, activo contra *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Su absorción no es interferida por alimentos. No es un compuesto activo contra anaerobios

Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación

Compuestos de mayor costo que amoxicilina, activos contra *S. pneumoniae* (resistencia cruzada sólo en 25% de los casos), bacilos Gram negativos entéricos, *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productores de β -lactamasas (compuestos estables a β -lactamasas presentes en estos microorganismos). No son activos contra *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* o anaerobios.

Quinolonas de 3ª generación (“quinolonas respiratorias”)

Compuestos de mayor costo y amplio espectro. Activos contra *S. pneumoniae* (incluso resistente a penicilina), *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y bacilos Gram negativos entéricos. Sólo algunos compuestos tienen actividad contra anaerobios (gatifloxacina y moxifloxacina)

las dosis tradicionales aplicadas en nuestro país, no es recomendada. La participación de penicilina en el manejo de adultos con neumonías con abscesos pulmonares ha revelado ser inferior al uso de clindamicina¹⁹.

Tratamiento con inhibidores de β -lactamasas o compuestos estables a β -lactamasas. Las intervenciones en este rubro involucran asociaciones entre β -lactámico e inhibidores de β -lactamasas o el uso de compuestos que resisten la acción degradativa de las β -lactamasas presentes en microorganismos de la comunidad y que incluyen a las cefalosporinas de segunda o tercera generación. Los resultados clínicos tien-

den a ser similares entre este tipo de compuestos al igual que sus reacciones adversas, ya sea si se utilizan por vía oral durante todo el tratamiento o luego de un tratamiento inicial parenteral. Los ensayos han respaldado el uso de cefuroxima, cefaclor, cefprozilo, cefixima y amoxicilina/ácido clavulánico para estos propósitos²⁰⁻²⁶.

Macrólidos. Las nuevas generaciones de macrólidos representadas por claritromicina y azitromicina se caracterizan por su amplio espectro de acción contra agentes causales de infecciones respiratorias. A diferencia de eritromicina, tienen actividad sobre *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, los que les permite ser utiliza-

das en pacientes con diferentes tipos de NAC de manejo ambulatorio. Su actividad contra *Legionella* spp les permite ser incluidas como terapia asociada en pacientes con neumonía severa (Tabla 2). Azitromicina posee además un perfil farmacocinético mejorado con una larga vida media y altas concentraciones tisulares que le permite ser utilizada en esquemas abreviados. El tratamiento con macrólidos ha sido validado en numerosos estudios que han demostrado su equivalencia terapéutica con esquemas combinados de amplio espectro o ante eritromicina. En estos ensayos, la tasa de reacciones adversas ha sido similar o inferior a los comparadores. Los estudios han incluido también pacientes con indicación de hospitalización en sala con neumonías atípicas o típicas²⁷⁻³⁷. Meta-análisis de estudios con azitromicina y diferentes comparadores para neumonía demuestran la eficacia de este compuesto en esquemas de 3 o 5 días en NAC de manejo ambulatorio³⁸ y actualmente, diferentes recomendaciones incluyen a azitromicina o claritromicina como alternativas ante pacientes con estas condiciones¹⁻³. No obstante, se debe mencionar que el uso de claritromicina o azitromicina se ha asociado a fracasos terapéuticos frente a casos de neumonía bacterémica por *S. pneumoniae*. Los casos reportados se han asociado a cepas con multiresistencia o resistencia de bajo nivel a macrólidos^{39,40}.

Cetólidos. Este nuevo grupo de antimicrobianos se ha incorporado recientemente al arsenal disponible para infecciones respiratorias. Los ensayos han demostrado su utilidad en el manejo de NAC⁴¹.

Quinolonas de tercera generación. Diferentes quinolonas de tercera generación tales como levofloxacin, moxifloxacin, grepafloxacin o sparfloxacin, han sido extensivamente investigadas en diferentes estudios, demostrando su eficacia en el tratamiento de estos pacientes^{17,37,42,43}. Ello se debe a la actividad mejorada de estos compuestos contra diferentes patógenos respiratorios, que los diferencia de las quinolonas de segunda generación tales como ciprofloxacina, que tiene un rol limitado en esta área. Ciprofloxacina no es una alternativa adecuada para el tratamiento de pacientes con NAC debido a su limitada actividad contra

S. pneumoniae y porque su eficacia en neumonías está asociada a su uso en altas dosis, que por el costo limita su prescripción⁴⁴. En nuestro país moxifloxacin, gatifloxacin y levofloxacin están disponibles dentro de este grupo terapéutico.

Duración del tratamiento y cambio de terapia parenteral a oral

En general las neumonías por *S. pneumoniae* deben ser tratadas durante 7 a 10 días, las neumonías por *M. pneumoniae* durante 10 a 14 días y las debidas a *Legionella* al menos por 14 días. Las terapias en pacientes inmunocomprometidos deberían extenderse hasta 21 días. Los tratamientos abreviados con azitromicina durante 3 ó 5 días han sido aplicados a pacientes ambulatorios y por 10 días en pacientes hospitalizados^{27,38}.

El cambio de terapia parenteral a oral es posible y facilita un alta precoz y la disminución de los costos del tratamiento. Puede plantearse cuando el paciente se encuentre estable, en recuperación y se haya descartado posibles complicaciones. En varios casos, el cambio de terapia puede efectuarse hacia un antimicrobiano semejante como por ejemplo cefuroxima parenteral por axetil cefuroxima oral, amoxicilina/ácido clavulánico parenteral por la molécula homóloga oral, ceftriaxona intravenoso por una cefalosporina oral o levofloxacin por su homóloga oral. El tránsito a terapia oral puede plantearse hacia medicamentos no relacionados que incluyen los requerimientos del grupo terapéutico. El cambio desde una terapia endovenosa inicial a una terapia oral ha sido estudiado para varios compuestos y no ha demostrado un perjuicio en la evolución clínica de los pacientes²².

Selección apropiada de un tratamiento antimicrobiano

La mejor opción terapéutica para los pacientes con NAC debe considerar las potenciales ventajas en eficacia clínica de un producto, su perfil de seguridad o tasa de reacciones adversas y finalmente, diferencias en el costo del tratamiento. Como hemos señalado previamente, en general las alternativas disponibles no se diferencian significativamente en cuanto a su eficacia clínica o tolerabilidad.

Las reacciones adversas constituyen una limitante importante en el cumplimiento del tratamiento debido a que por su frecuencia o severidad, estas manifestaciones impedirán obtener los beneficios esperados, generando una mayor morbilidad, nuevos costos y un fracaso del tratamiento. Las reacciones adversas asociadas a la aplicación de antimicrobianos son variadas y ellas incluyen tanto problemas relacionados con la selección de cepas resistentes, como el desarrollo de infecciones fúngicas, diarrea, vómitos u otras manifestaciones gastrointestinales, incluyendo diarrea por *Clostridium difficile*. También incluyen alergias de diferente magnitud y localización, cefalea y otras manifestaciones como flebitis.

Cada grupo terapéutico está asociado de alguna manera a reacciones específicas. Por ejemplo, los β -lactámicos están asociados a reacciones alérgicas y estos mismos compuestos con o sin inhibidores de β -lactamasas y los macrólidos, se asocian a manifestaciones gastrointestinales. Sin embargo, y tal como se señaló en la sección precedente, las diferencias de reacciones adversas entre los varios antimicrobianos analizados, con excepción de las reacciones alérgicas, no son significativas y no distinguen o discriminan mayormente a los diferentes compuestos en juego. Más aún, estas reacciones rara vez han sido lo suficientemente severas como para obligar a la interrupción del tratamiento.

Las diferencias marginales en eficacia o reacciones adversas asociadas a las alternativas terapéuticas para NAC hacen descansar la decisión médica mayoritariamente sobre un problema de costo. Estudios desarrollados en otros países han permitido aclarar algunos de estos puntos, estableciendo alternativas costo-efectivas. Por ejemplo, un esquema basado en la administración de ceftriaxona 1 g ev al día en lugar de cefuroxima para el tratamiento de pacientes hospitalizados con NAC, ha resultado más económico, con una eficacia clínica igual o superior y una tasa de reacciones adversas similar. La diferencia económica resultó ser al menos 25% inferior para ceftriaxona (aproximadamente US\$ 100), considerando incluso los costos en recursos humanos para administrar el medicamento, el estudio de laboratorio y los exámenes radiológicos⁴⁵. Conclusi-

siones similares han sido alcanzadas por otros investigadores que han evaluado el costo y la efectividad de ceftriaxona en relación a cefuroxima ev y luego oral o amoxicilina/ácido clavulánico ev y luego oral⁴⁶. Otros estudios desarrollados para evaluar las mejores alternativas costo-efectivas en el manejo de pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior (exacerbaciones de bronquitis crónica o neumonía), han señalado a claritromicina como la mejor alternativa para el manejo de estas condiciones, secundada por cefixima, luego amoxicilina/ácido clavulánico, eritromicina, cefuroxima, ampicilina y finalmente cefaclor. Los costos asociados al manejo clínico (incluyendo fracasos terapéuticos) y al manejo de efectos adversos, contribuyeron significativamente al costo total, más que el propio costo de adquisición⁴⁷. Cabe destacar que estos estudios se desarrollaron en forma previa a la aparición de azitromicina o de las quinolonas de tercera generación. Este tipo de estudios no ha sido desarrollado aún en nuestro país.

Si se toma en cuenta sólo el costo de adquisición de los antimicrobianos utilizables en el tratamiento de los pacientes con neumonía, se observa en nuestro país una importante diferencia de precios. Por ejemplo, la variación del costo de adquisición de los antimicrobianos necesarios para el tratamiento de neumonías del denominado grupo ATS I, oscilaba el año 2000 entre 1.040 y 50.000 pesos al considerar cualquier alternativa o entre 1.800 y 27.000 pesos al considerar sólo macrólidos y quinolonas (Tabla 3). Para el grupo ATS II este rango variaba entre 6.000 y 26.000 pesos al considerar estos mismos compuestos (Tabla 4). De esta manera, se observa un gran contraste entre las diferencias marginales en eficacia o reacciones adversas y los costos de adquisición de los medicamentos involucrados en nuestro medio. Aunque no se disponga de estudios nacionales de costo-efectividad, algunas orientaciones son importantes para el clínico en la contención de costos. Estas incluyen el uso de preparados genéricos (bioequivalentes) en lugar del original si ellos estuviesen disponibles, la selección de monoterapias en lugar de terapias combinadas, el uso de esquemas orales o el cambio precoz hacia la vía de administración oral⁴⁸.

Tabla 3. Esquemas terapéuticos para el manejo ambulatorio de neumonía adquirida en la comunidad en un paciente sin comorbilidad, sin factores de riesgo para adquirir agentes infrecuentes o *S. pneumoniae* resistente a penicilina

Antimicrobiano	Dosis y vía	Costo aproximado año 2000 en pesos*
Eritromicina	500 mg c/ 6h oral por 10 días etilsuccinato base estolato	1.800 15.965 2.950
Amoxicilina	500 mg c/ 8h oral por 7 a 10 días	1.040
Penicilina G sódica	1 millón UI c/12h im por 7 a 10 días <i>No recomendado**</i>	2.920 (sin costos de administración)
Cefadroxilo***	500 mg c/12h oral por 7 a 14 días	4.866 - 13.403
Cefradina	500 mg c/ 6h oral por 7 a 14 días	29.815 - 41.741
Cefuroxima axetil	500 mg c/12h oral por 7 a 14 días	38.625 - 51.500
Cefprozilo	500 mg c/12h oral por 7 a 10 días	21.956
Claritromicina***	250 mg c/12h oral por 10 días 500 mg c/12h oral por 10 días	14.190 - 19.731 29.284 - 32.854
Azitromicina***	500 mg/día oral por 3 días o 500 mg primer día y luego 250 mg al día por 4 días	5.993 9.866 7.613 - 19.732
Telitromicina	800 mg/día oral por 7 a 10 días	****
Levofloxacina	500 mg oral al día por 7 a 14 días	12.180 a 24.360
Moxifloxacina	400 mg oral al día por 10 días	26.200

*Valores calculados según datos aparecidos en revista Kayros, año X, N°13, diciembre del 2000 y considerando el número de cajas necesarias para cubrir el tratamiento; **el uso de penicilina G sódica en las dosis señaladas no tiene respaldo científico, es antieconómico y provoca dolor; ***incluye valores de compuesto original y alternativa bioequivalente. No se consideraron antimicrobianos que no fueran originales o bioequivalentes con excepción de los datos relativos a penicilina, amoxicilina o eritromicina. No se incluyó telitromicina por incorporarse con posterioridad al año 2000; ****fármaco sólo disponible desde el año 2002, precio aproximado actual para 7-10 días 18.000 pesos.

Imunización activa en la profilaxis de neumonía adquirida en la comunidad

Al menos dos vacunas se encuentran disponibles para la prevención de etiologías específicas de NAC. Ellas corresponden a la vacuna anti neumocócica y la vacuna anti influenza.

Vacuna anti neumocócica. Esta vacuna está construida por polisacáridos capsulares provenientes de diferentes serotipos de *S. pneumoniae*. En Chile se encuentra disponible la vacuna Pneumo 23® que contiene polisacáridos de 23 serotipos. Los serotipos contenidos en esta vacuna contemplan 8 de los 9 serotipos más prevalentes en Chile (1, 5, 14, 3, 7F, 6B, 19A, 23 F) sin incluir al serotipo 6A (Datos obtenidos de la ficha técnica de la vacuna y datos aportados por Subdepartamento de Mi-

crobiología, ISP de Chile). Los aislamientos del serotipo 6A constituyen menos del 1% de las casi 1000 cepas analizadas por el ISP entre 1994 y 1999 (Datos ISP y referencia 49).

Las recomendaciones actuales de la vacuna anti neumocócica varían según las fuentes y referencias utilizadas^{50,51}. Las indicaciones más establecidas en adultos corresponden a pacientes portadores de anemia de células falciformes, esplenectomizados, pacientes mayores de 60 años portadores de cardiopatía, enfermedad pulmonar, asma, alcoholismo o que se encuentran institucionalizados, pacientes > 70 años y mineros o reclutas en condiciones epidémicas^{51,52}. La duración de la protección se extiende aproximadamente por 5 años.

Vacuna anti influenza. La influenza es una

Tabla 4. Esquemas terapéuticos y costos de adquisición para el manejo ambulatorio de neumonía adquirida en la comunidad en un paciente con comorbilidad

Antimicrobiano	Dosis y vía	Costo aproximado año 2000 en pesos*
Amoxicilina/ácido clavulánico	500/125 mg c/8h oral por 10 días	21.780
Amoxicilina/ácido clavulánico**	875 mg/125mg c/12 h oral por 10 días	16.000 - 20.300
Cefuroxima axetil	500 mg c/ 12 h oral por 7 a 14 días	38.625 - 51.500
Cefprozilo	500 mg c/12h oral por 7 a 10 días	21.956
Claritromicina**	250 mg c/12h oral por 10 días	14.190 - 19.731
	500 mg c/12h oral por 10 días	29.284 - 32.854
Azitromicina**	500 mg oral al día por 3 días	5.993 - 9.866
	500 mg primer día y luego 250 mg al día por 4 días	7.613 - 19.732
Telitromicina	800 mg/día oral por 7 a 10 días	***
Levofloxacina	500 mg oral al día por 7 a 14 días	12.180 a 24.360
Moxifloxacina	400 mg oral al día por 10 días	26.200

*Valores calculados según datos aparecidos en revista Kayros, año X, N° 13, diciembre del 2000 y considerando el número de cajas necesarias para cubrir el tratamiento; **incluye valores de compuesto original y alternativa bioequivalente. No se consideraron antimicrobianos que no fueran originales o bioequivalentes; ***fármaco sólo disponible desde el año 2002, precio aproximado actual para 7-10 días 18.000 pesos.

infección aguda viral que se asocia a complicaciones respiratorias o cardiovasculares en pacientes vulnerables. Puede provocar la muerte en ciertos pacientes por la infección viral o por favorecer sobreinfecciones bacterianas pulmonares. Una estrategia tradicional para impedir esta infección es la aplicación anual de la vacuna preparada con virus inactivos en grupos de riesgo seleccionados. Estos grupos están conformados por todos aquellos pacientes mayores de 65 años y por pacientes, que sin tener esta edad, son portadores de cardiopatía, enfermedades pulmonares crónicas, asma, diabetes mellitus, infección por VIH o inmunosuprimidos por cualquier otra causa. También se incluyen pacientes internados en hogares de reposo. La efectividad de la vacuna ha sido bien establecida en estudios individuales y meta-análisis⁵³⁻⁵⁵. Desafortunadamente, la vacuna anti influenza es una estrategia subutilizada en nuestro medio y muchas veces indicada en forma tardía⁵⁶.

CONCLUSIONES

El tratamiento de los pacientes con NAC continúa siendo un problema de buen juicio

clínico y enfoque empírico. Para facilitar el reconocimiento de los probables agentes causales y para focalizar apropiadamente la hospitalización hacia aquellos pacientes en riesgo, se han diseñado criterios de hospitalización más precisos y grupos terapéuticos específicos. Estos últimos, están conformados por un conjunto de características clínicas y epidemiológicas y separan básicamente a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo a la presencia de comorbilidad, severidad clínica y factores de riesgo para agentes causales infrecuentes o resistentes. Estos grupos implican diferentes demandas terapéuticas, aunque en todos ellos predomina *S. pneumoniae*. En los pacientes sin comorbilidad, factores de riesgo y de manejo ambulatorio se recomienda el uso de antimicrobianos con cobertura para *S. pneumoniae* y microorganismos atípicos. En los otros pacientes es necesario cubrir bacterias resistentes a β -lactámicos, además de especies atípicas. La cobertura contra *L. pneumophila* es imperativa en los pacientes más graves.

Diferentes antimicrobianos pueden ser utilizados en cada grupo, no apreciándose grandes diferencias en su eficacia clínica o en la tasa de reacciones adversas dentro de los requerimien-

tos de cada grupo terapéutico. Estos medicamentos pueden ser administrados en general, por vía oral y difieren notoriamente en sus costos de adquisición. Las alternativas actuales están representadas por β -lactámicos con o sin inhibidores de β -lactamasas, macrólidos de diferente espectro antimicrobiano, cetólidos y quinolonas de tercera generación.

Las estrategias preventivas forman una parte integral del manejo de los pacientes con NAC. La aplicación anual de la vacuna contra la influenza y cada 5 años de la vacuna anti neumocócica, tiene un gran impacto en la reducción de los eventos de NAC o en sus complicaciones, especialmente en los grupos de mayor riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
- 2.- MANDELL L A, MARRIE T J, GROSSMAN R F, CHOW A W, HYLAND R H 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.
- 3.- BARTLETT J G, DOWELL S F, MANDELL L A, FILE T M JR, MUSER D M, FINE M J. 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.
- 4.- WOODHEAD M. Community-acquired pneumonia guidelines-an international comparison: a view from Europe. *Chest* 1998; 113 (3 Suppl): 183S-7S.
- 5.- MANDELL L A. Guidelines for community-acquired pneumonia: A tale of two countries. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 422-5.
- 6.- GLEASON P P, KAPOOR W N, STONE R A et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 32-9.
- 7.- FEIKIN D R, SCHUCHAT A, KOLCZAK M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.
- 8.- ELLER J, EDE A, SCHABERG T, NIEDERMAN M S, MAUCH H, LODE H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-8.
- 9.- MIRAVITLLES M, ESPINOZA C, FERNÁNDEZ-LASO E, MARTOS J A, MALDONADO J A, GALLEGO M. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6.
- 10.- KOHLER R B. Severe pneumonia. When and why to hospitalize. *Postgrad Med* 1999; 105: 117-24.
- 11.- DEIVANAYAGAM N, NEDUNCHELIAN K, ASHOK T P, MALA N, SHEELA D, RATHNAM S R. Effectiveness of ampicillin and combination of penicillin and chloramphenicol in the treatment of pneumonias: randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 1996; 33: 813-6.
- 12.- FREDLUND H, BODIN L, BACK E, HOLMBERG H, KROOK A, RYDMAN H. Antibiotic therapy in pneumonia: a comparative study of parenteral and oral administration of penicillin. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 459-66.
- 13.- TSAROUHAS N, SHAW K N, HODINKA R L, BELL L M. Effectiveness of intramuscular penicillin versus oral amoxicillin in the early treatment of outpatient pediatric pneumonia. *Emerg Care* 1998; 14: 338-41.
- 14.- ROA JR C C, DANTES R B. Clinical effectiveness of a combination of bromhexine and amoxycillin in lower respiratory tract infection. *Drug Res* 1995; 45: 267-72.
- 15.- BAUMGARTNER J D, GLAUSER M P. Tolerance study of ceftriaxone compared with amoxicillin in patients with pneumonia. *Am J Med* 1984; 77(4C): 54-8.
- 16.- LEUENBERGER P, VRANTCHEV S. Cefaclor versus amoxicillin in the treatment of bacterial pneumonia: a comparative double-blind study. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2: 11-6.
- 17.- AUBIER M, VERSTER R, REGAMEY C, GESLIN P, VERCKEN J B. Once-daily sparflaxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Sparflaxacin European Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1312-20.
- 18.- O'DOHERTY B, DUTCHMAN D A, PETTIT R, MAROLI A. Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxycillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 Suppl. A: 73-81.
- 19.- LEVISON M E, MANGURA C T, LORBER B et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983; 98: 466-71.
- 20.- OH H M, NG A W, LEE S K. Cefuroxime compared to amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia. *Singapore Med J* 1996; 37: 255-7.
- 21.- HIGUERA F, HIDALGO H, FERIS J, GIGUERE G, COLLINS J J. Comparison of oral cefuroxime axetil and oral amoxycillin/clavulanate in the

- treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 555-64.
- 22.- SIEGEL R E, HALPERN N A, ALMENOFF P L, LEE A, CASHIN R, GREENE J G. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotic for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110: 965-71.
- 23.- VAN DEN BRANDE P, VONDRA V, VOGEL F, SCHLAEFFER F, STALEY H, HOLMES C. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997; 112: 406-15.
- 24.- YANGCO B G, LOWE J, NOLEN T M, SCHLEUPNER C, TAN J S, ANTHONY W. A multicenter trial comparing the efficacy and safety of cefuroxime axetil and cefaclor in pneumonia of adults. *Clin Ther* 1990; 12: 440-6.
- 25.- BALL P. Efficacy and safety of cefprozil versus other beta-lactam antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 851-6.
- 26.- AMIR J, HAREL L, EIDLITZ-MARKUS T, VARSANO I. Comparative evaluation of cefixime versus amoxicillin-clavulanate following ceftriaxone therapy of pneumonia. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35: 629-33.
- 27.- PLOUFFE J, SCHWARTZ D B, KOLOKATHIS A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796-802.
- 28.- VERGIS E N, INDORF A, FILE T M JR et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1294-300.
- 29.- SCHONWALD S, GUNJACA M, KOLACNY-BABIC L, CAR V, GOSEV M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 Suppl. A: 123-6.
- 30.- ROORD J J, WOLF B H, GOSSENS M M, KIMPEN J L. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a 10-day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2765-8.
- 31.- SCHONWALD S, BARSIC B, KLINAR I, GUNJACA M. Three-day azithromycin compared with ten-day roxithromycin treatment of atypical pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 706-10.
- 32.- HARRIS J A, KOLOKHATIS A, CAMPBELL M, CASSELL G H, HAMMERSCHLAG M R. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 865-71.
- 33.- SCHONWALD S, KUZMAN I, ORESKOVIC K et al. Azithromycin: single 1.5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome- a randomized study. *Infection* 1999; 27: 198-202.
- 34.- ROVIRA E, MARTINEZ-MORAGON E, BELDA A, GONZALVO F, RIPOLLES F, PASCUAL J M. Treatment of community-acquired pneumonia in outpatients: randomized study of clarithromycin alone versus clarithromycin and cefuroxime. *Respiration* 1999; 66: 413-8.
- 35.- O'DOHERTY B, MULLER O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Azithromycin Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 828-33.
- 36.- RIZZATO G, MONTEMURRO L, FRAIOLI P et al. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1995; 8: 398-402.
- 37.- LODE H, GARAU J, GRASSI C et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparflaxacin, amoxycillin-clavulanic acid and erythromycin. *Eur Respir J* 1995; 8: 1999-2007.
- 38.- CONTOPOULOS-IOANNIDIS D G, IOANNIDIS J P A, CHEW P, LAU J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrobial Chemother* 2001; 48: 691-703.
- 39.- KELLEY M A, WEBER D J, GILLIGAN P, COHEN M S. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1008-11.
- 40.- FOGARTY C, GOLDSCHMIDT R, BUSH K. Bacteremic pneumonia due to multidrug-resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 613-5.
- 41.- BALFOUR J A, FIGGIT D P. Telithromycin. *Drugs* 2001; 61: 815-29.
- 42.- FILE T M JR, SEGRET I, DUNBAR L et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965-72.
- 43.- BARMAN J A, LAMB H M. Moxifloxacin. A review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. *Drugs* 2000; 59: 115-39.
- 44.- MOUNTON Y, BEUSCART C, LEROY O, AJANA F, CHARREL J. Evaluation of ciprofloxacin versus amoxicillin plus clavulanic acid or erythromycin for the empiric treatment of community-acquired pneumonia. *Pathol Biol (Paris)* 1991; 39: 34-7.
- 45.- DIETRICH E S, JOSEPH U, VOGEL F et al. Cost-effectiveness of ceftriaxone 1 g vs second-generation cephalosporins in the treatment of pneumonia in

- general medical wards in Germany. *Infection* 1999; 27: 148-54.
- 46.- WESSELS F, ANDERSON AN, EBRAHIM O. Cost-effectiveness of ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia in adult hospital patients. A pharmacoeconomic study based on a meta-analysis. *S Afr Med J* 1998; 88: 471.
- 47.- QUENZER R W, PETTIT K G, ARNOLD R J, KANIECKI D J. Pharmacoeconomic analysis of selected antibiotics in lower respiratory tract infection. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1027-36.
- 48.- GARRELTS J C, HERRINGTON A M. Cost-effective treatment of lower respiratory tract infections. *Pharmacoeconomics* 1996; 10: 36-58.
- 49.- HEITMANN I. Epidemiología nacional de las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Infect* 1999; 16: 133-6.
- 50.- CANADIAN TASK FORCE ON THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION. Periodic Health examination, 1991 update: 2. Administration of pneumococcal vaccine. *CMAJ* 1991; 144: 665-71.
- 51.- HUTCHISON B G, OXMAN A D, SHANNON H S, LLOYD S, ALTMAYER C A, THOMAS K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999; 45: 2381-93.
- 52.- KOIVULA I, STEN M, LEINONEN M, MAKELA P H. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: A randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103: 281-90.
- 53.- GROSS P A, HERMOGENES A W, SACKS H S, LAU J, LEVANDOWSKI R A. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: A meta-analysis an review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123: 518-27.
- 54.- NICHOL K L, MARGOLIS K L, WUORENMA J, VON STERNBERG T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-84.
- 55.- NICHOL K L, GOODMAN M. The health and economic benefits of influenza vaccination for healthy and at-risk persons aged 65 to 74 years. *Pharmacoeconomics* 1999; 16 Suppl 1: 63-71.
- 56.- FICA A, ANTÚNEZ M, CUEVAS K, RODRÍGUEZ A, ARAVENA P. Prescripción de la vacuna anti influenza por médicos institucionales y estudiantes de especialidades médicas de un hospital docente. *Rev Chil Infect* 2001; 18: 20-7.

Correspondencia:

Alberto Fica Cubillos

Email: afica@ns.hospital.uchile.cl