

TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA DEL ADULTO.

Drs. Alejandro Díaz Fuenzalida, Jaime Labarca Labarca, Mauricio Ruiz Carmona.

I. Introducción

El tratamiento antibiótico apropiado reduce la duración de la sintomatología asociada a la neumonía, el riesgo de complicaciones y la mortalidad¹. En la mayoría de los casos, no es posible identificar el agente microbiológico que ocasiona la infección y por esto el tratamiento antibiótico se prescribe en forma empírica. Esto constituye la práctica habitual en el manejo de los pacientes ambulatorios y hospitalizados por NAC, el tratamiento empírico rara vez se modifica sobre la base de los resultados microbiológicos. En los últimos años varias sociedades científicas han elaborado guías clínicas para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto¹⁻⁴. Algunos estudios sugieren que la implementación de las guías clínicas para el tratamiento de la NAC acorta el tiempo de hospitalización⁵, el uso de tratamiento antibiótico endovenoso⁵ y disminuye el riesgo de complicaciones y muerte^{6,7}. En una comunicación reciente, cerca de la mitad de los pacientes internados en un hospital universitario por NAC fueron manejados siguiendo las recomendaciones de la guía clínica de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias⁸. De este modo, es necesario destacar la importancia de la difusión de las guías clínicas actualizadas en el medio ambulatorio y hospitalario de nuestro país, considerando la información epidemiológica y los estudios clínicos realizados en el medio nacional.

Los antecedentes epidemiológicos, la presencia de comorbilidad y la estimación de la gravedad son los principales factores que determinan el pronóstico del paciente con neumonía comunitaria y por lo tanto deben ser considerados para decidir el lugar de manejo y la elección del tratamiento antimicrobiano empírico^{2,9}. Otra variable a considerar, es el conjunto de patógenos posibles que pueden ocasionar el episodio de neumonía, y esto es especialmente relevante en determinados contextos epidemiológicos para orientar el tratamiento (ej: brote de Influenza en el periodo otoño-invierno, infección por hantavirus en el sur de Chile o por *Legionella* en determinados ambientes).

II. Resistencia a los antibióticos de *Streptococcus pneumoniae*.

La resistencia a antibióticos de *Streptococcus pneumoniae*, el patógeno más frecuente que causa neumonía, ha ido en aumento en todo el mundo. Según el estudio Sentry realizado en el periodo 1997-2001, en Chile un tercio de las cepas de *S pneumoniae* muestra susceptibilidad disminuida a penicilina y en el 18% de los casos la resistencia es alta (concentración inhibitoria mínima (CIM) ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$); mientras que la resistencia a eritromicina es cercana al 12% y a cefotaximo 2%¹⁰. En un estudio reciente, el patrón de resistencia de *S pneumoniae* aislado de muestras invasivas y no invasivas en un hospital universitario de Santiago mostró susceptibilidad disminuida a penicilina en 31% de los casos, a macrólidos en 21% y a cefotaximo en 16%¹¹. La evolución temporal de la resistencia de *S pneumoniae* a antimicrobianos se describe en la figura 1. En 1999 no se encontraron cepas de neumococo resistente a levofloxacino¹², sin embargo en un informe del año 2003 la resistencia alcanzó a 9%¹³. En adultos con neumonía neumocócica, las cepas con susceptibilidad disminuida a penicilina han fluctuado entre 5%¹⁴ y 16%¹⁵; la resistencia a eritromicina entre 1,3%¹⁵ y 15%¹⁴; y a cefalosporinas de tercera generación entre 0%¹⁴ y 8%¹⁵. El patrón de resistencia a antimicrobianos de *S pneumoniae* varía según el área geográfica, población (infantil o adulta) y tipo de muestras (invasivas y no invasivas) examinados.

La implicancia clínica de la resistencia a antibióticos de *S pneumoniae* es controvertida, ya que algunos estudios demostraron un incremento significativo de la mortalidad^{16,17}, pero cuando estudios posteriores ajustaron la letalidad a otros factores de riesgo, la resistencia a penicilina con niveles de CIM entre 0,1 y 2 $\mu\text{g/ml}$ no implicaron un mayor riesgo de complicaciones y muerte^{17,18}. El estudio de Feikin y cols. encontró un aumento de la letalidad en pacientes con neumonía neumocócica con CIM ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁸. Afortunadamente, no se han comunicado cepas con este nivel de resistencia en la población adulta de nuestro país¹⁰⁻¹⁵.

Varios estudios extranjeros han demostrado la eficacia de los agentes β -lactámicos^{16,17,19} en el tratamiento de la neumonía neumocócica con CIM para penicilina inferior a 4 $\mu\text{g/ml}$ [Ib]. Los escasos estudios efectuados en el medio nacional en muestras pequeñas de pacientes corroboran los hallazgos de las grandes series^{15,20}.

El conjunto de la información sugiere que la resistencia a antimicrobianos en pacientes adultos con neumonía neumocócica aún no es un hecho muy frecuente en nuestro

medio, los agentes β -lactámicos siguen siendo efectivos y no hay certeza que exista mayor riesgo de muerte o falla clínica asociado a la resistencia¹⁰⁻¹⁷. Sin embargo, la emergencia de cepas de *S pneumoniae* resistentes a antimicrobianos en nuestro medio es una realidad, se ha asociado al uso indiscriminado de antibióticos en la patología respiratoria de origen viral especialmente en la población pediátrica, y consideramos que es responsabilidad de los médicos educar a la población sobre este tema y prescribir los antimicrobianos racionalmente, para evitar el incremento sostenido de este problema en nuestro medio [D].

III. Impacto de la elección de los antibióticos en la resistencia.

El uso amplio de agentes β -lactámicos y nuevas fluoroquinolonas se ha asociado a un aumento de la resistencia a antimicrobianos de los principales patógenos respiratorios, especialmente en el medio hospitalario. El incremento de la prescripción de cefalosporinas de tercera generación se ha asociado a un aumento de la diarrea por *Clostridium difficile*²¹, la aparición de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro expandido²², y el desarrollo de cepas resistentes a cefotaxima (62%) y ceftazidima (45%)²³. El uso de fluoroquinolonas y aminoglucósidos constituyen factores de riesgo independiente para el desarrollo de cepas de *E coli* y *K pneumoniae* resistentes en el medio hospitalario. La exposición a fluoroquinolonas se ha asociado a un riesgo 3-4 veces mayor de desarrollar bacteremias nosocomiales por *S aureus* metilino-resistente (SAMR)²⁴.

El impacto negativo que conlleva el uso inapropiado de antimicrobianos, especialmente en el ambiente ambulatorio, es básicamente responsabilidad de los médicos y se recomienda tomar medidas con el propósito de racionalizar la prescripción de antibióticos, y así reducir la selección de cepas resistentes [C].

IV. Nuevos antibióticos para las infecciones respiratorias.

Las nuevas quinolonas o fluoroquinolonas están siendo utilizadas en el manejo de diversas infecciones respiratorias²⁵ y no fueron mencionadas en la primera guía clínica de la Sociedad Chilena Enfermedades Respiratorias⁹. Las fluoroquinolonas son muy activas contra *Streptococcus pneumoniae* sensible o resistente a β -lactámicos y macrólidos; además, son activas frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, y contra los bacilos Gram negativos entéricos. Estos antibióticos

tienen alta biodisponibilidad oral y la mayoría pueden administrarse una vez al día por vía oral o endovenosa²⁵. En Chile, se encuentran disponibles para la administración oral: Levofloxacino, Moxifloxacino y Gatifloxacino. Las dos primeras también se encuentran en forma inyectable y ambas se indican una vez al día y pueden inyectarse por una vía periférica. En nuestro medio se ha observado un rápido incremento de la resistencia a levofloxacino asociado a su prescripción indiscriminada¹³, y existe escasa información acerca de las otras fluoroquinolonas. Varias guías clínicas han incluido a estos agentes en sus recomendaciones y la razón fundamental ha sido la alta tasa de resistencia de *S pneumoniae* a penicilina y macrólidos observada en algunas áreas geográficas y el espectro de cobertura antimicrobiano que incluye a los gérmenes atípicos¹⁻⁴. Sin embargo, este grupo de antibióticos altamente efectivos debiera reservarse para pacientes hospitalizados con NAC grave y sólo se recomendaría su uso en casos muy seleccionados [C]. Esta recomendación se basa en los siguientes antecedentes: a) la resistencia de *S pneumoniae* a agentes β -lactámicos con CIM inferior a 4 $\mu\text{g/ml}$ no se ha asociado a mayor riesgo de complicaciones y muerte; b) en nuestro medio, no se han detectado cepas resistentes a penicilina con CIM $>4 \mu\text{g/ml}$ en adultos con neumonía comunitaria, c) en nuestro medio, el manejo con agentes β -lactámicos y macrólidos de la NAC neumocócica ocasionada por cepas resistentes en adultos sigue siendo una conducta segura y eficaz [B], y d) en el medio ambulatorio se considera apropiado racionalizar la prescripción de antibióticos de amplio espectro con el propósito de reducir la selección de cepas resistentes.

V. Fundamentos de las recomendaciones de tratamiento.

Las recomendaciones de esta guía se han basado en información actualizada acerca de la resistencia a antibióticos de los principales patógenos respiratorios, especialmente de *S pneumoniae*, tanto en el medio nacional como extranjero; el posible impacto de los antimicrobianos, especialmente los agentes de amplio espectro, sobre la selección de cepas resistentes; la información disponible sobre agentes antimicrobianos individuales, estudios de costo-efectividad y la disponibilidad de medicamentos en el medio nacional.

Las recomendaciones de tratamiento se han formulado clasificando a los pacientes con NAC en cuatro categorías de riesgo de acuerdo a las siguientes variables clínicas: a) la edad del enfermo (se considera adulto mayor a aquellos de 65 años o más), b) la presencia

de comorbilidades específicas, c) la estimación de la gravedad en el momento de la evaluación inicial, y d) el lugar de manejo (ambulatorio, sala de cuidados generales o UCI) [C]. Para cada categoría se describen los principales agentes etiológicos de la neumonía (ver capítulo de etiología)⁹ y las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano de primera elección y esquemas alternativos.

Los pacientes con neumonía comunitaria se han agrupado en cuatro categorías de riesgo:

Grupo 1: pacientes menores de 65 años sin comorbilidad de manejo ambulatorio.

Grupo 2: pacientes mayores de 65 años y/o con comorbilidad de manejo ambulatorio.

Grupo 3: pacientes hospitalizados en sala de cuidados generales que tienen criterios de gravedad moderada.

Grupo 4: pacientes con neumonía comunitaria grave que deben ser manejados en la Unidad de Cuidados Intermedios o Intensivos.

Si un paciente presenta criterios de neumonía grave (ver capítulo de NAC grave), aunque no pueda hospitalizarse en una unidad de cuidado crítico, debe manejarse como un paciente de alto riesgo debido a que la letalidad en esta categoría es superior al 20%²⁶ [C].

1. Tratamiento antimicrobiano de la neumonía comunitaria ambulatoria.

Los pacientes seleccionados apropiadamente para manejo ambulatorio tienen bajo riesgo de complicaciones y la letalidad es inferior al 1-2%²⁷, pero en Chile no existe información epidemiológica específica acerca de este grupo. En esta categoría se reconoce a dos grupos de pacientes: a) Grupo 1: adultos menores de 65 años sin comorbilidad y, b) Grupo 2: adultos mayores con o sin comorbilidad asociada. Los agentes etiológicos más frecuentes son *S pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y los virus respiratorios²⁸⁻³⁰ [Ib]. Existe una amplia variedad de antibióticos que son eficaces en pacientes con neumonía comunitaria manejados en el medio ambulatorio y esta respuesta parece ser independiente del agente etiológico. La eficacia clínica de la amoxicilina oral en dosis elevadas (mayor a 2 g/día)³¹⁻³⁵ [Ib], los agentes β-lactámicos asociados a un inhibidor de la betalactamasa³⁶ [Ib], los macrólidos y azálidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina)³⁷⁻⁴¹ [Ib] y las cefalosporinas de 2^{da} generación (cefuroximo)⁴²⁻⁴⁴ [Ib], ha sido demostrado en varios

estudios clínicos que incluyen pacientes ambulatorios y hospitalizados. Además, un meta-análisis reciente ha confirmado que el tratamiento de la neumonía ambulatoria con eritromicina, claritromicina y una nueva fluoroquinolona tienen eficacia similar⁴⁴ **[Ia]**.

Basados en estos antecedentes, se recomienda que el tratamiento antibiótico empírico de la neumonía ambulatoria deba cubrir fundamentalmente a *S pneumoniae*, y ocasionalmente sea necesario cubrir los llamados agentes atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*) **[C]**. Los antibióticos recomendados se describen en la Tabla 1. En pacientes del grupo 1 se recomienda el uso de amoxicilina en dosis elevada (3 g/día) y como alternativa, o en caso de alergia a β -lactámicos, prescribir un macrólido o azólido tales como eritromicina, claritromicina o azitromicina **[C]**. En el grupo 2, que tiene mayor riesgo de complicaciones, se recomienda el uso de amoxicilina-ácido clavulánico o cefuroximo. Como régimen alternativo, o en caso de alergia a los β -lactámicos, se recomienda prescribir un macrólido o azólido tales como eritromicina, claritromicina o azitromicina **[D]**.

Recomendaciones para pacientes de bajo riesgo de manejo ambulatorio.

1. Ante la sospecha clínica de una neumonía se sugiere confirmar el diagnóstico con una radiografía de tórax; si no es posible obtener una radiografía, se sugiere tratar al paciente como si tuviera una infección pulmonar porque el pronóstico del paciente empeora cuando se retrasa el inicio del tratamiento antibiótico **[C]**.
2. Es importante aplicar una evaluación objetiva de la gravedad y determinar si existe algún criterio de hospitalización (ver capítulo de evaluación de la gravedad). El manejo ambulatorio de un paciente con neumonía implica la ausencia de criterios clínicos y/o sociales de riesgo que recomienden su hospitalización **[C]**.
3. Cuando sea factible, la evaluación del paciente debe considerar la medición de la saturación arterial de oxígeno mediante oximetría de pulso, y si la SaO₂ es inferior a 90%, se recomienda derivar el enfermo al hospital para corregir la insuficiencia respiratoria **[C]**.
4. El antibiótico prescrito debe ser administrado precozmente, idealmente antes de 8 horas de realizado el diagnóstico **[D]**.
5. El paciente debe ser enviado a su domicilio con indicación de reposo, control de temperatura, hidratación oral e inicio del tratamiento antimicrobiano vía oral **[D]**.

6. El paciente debe acudir a control al finalizar el tratamiento antimicrobiano o inmediatamente en caso de evolución desfavorable: persistencia de la fiebre por más de tres días, aumento de la dificultad respiratoria o compromiso del estado general, aparición de criterios de gravedad (ver capítulo de evaluación de la gravedad) [C].

7. El tratamiento antimicrobiano prescrito debe durar siete días, excepto cuando se indica azitromicina que bastarían cinco días [C].

2. Tratamiento antimicrobiano de la neumonía comunitaria manejada en el hospital en la sala de cuidados generales.

Los pacientes con neumonía comunitaria admitidos al hospital manejados en la sala de cuidados generales tienen un riesgo intermedio de complicaciones y muerte comparado con aquellos tratados en el medio ambulatorio y los internados en unidades de cuidado crítico¹⁻⁴. En Chile, la letalidad de los pacientes con NAC del grupo 3 varía entre 3% y 20%^{45,46}. Los patógenos respiratorios más relevantes en esta categoría son el *S pneumoniae*, *H influenzae*, los gérmenes atípicos (*M pneumoniae*, *C pneumoniae* y *Legionella sp*), los bacilos Gram negativos entéricos y los anaerobios¹⁻⁴. En un estudio reciente realizado en Santiago, se demostró que *S pneumoniae* era el agente más frecuente seguido de los virus Influenza y Parainfluenza¹⁵ [II]. Los gérmenes atípicos representaron cerca del 15% de los casos con etiología demostrada.

El tratamiento de la neumonía comunitaria que requiere hospitalización con cefalosporinas de 2^{da} y 3^{ra} generación (cefuroximo, cefotaximo, ceftriaxona), y los agentes β -lactámicos con inhibidor de betalactamasa (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam), han demostrado ser costo-efectivos^{36,42,43,47} [II]. Aun persiste la controversia sobre cuando los pacientes con neumonía comunitaria de gravedad intermedia hospitalizados en sala deben recibir tratamiento con un agente β -lactámico, la combinación de un β -lactámico y un macrólido, o una fluoroquinolona. Algunos estudios retrospectivos han demostrado que la terapia combinada o con fluoroquinolonas reduciría la tasa de complicaciones, la estadía en el hospital y la letalidad comparado con el tratamiento con un agente β -lactámico. En un meta-análisis reciente se examinaron ocho artículos que comparaban el tratamiento con un agente β -lactámico solo o asociado a macrólidos o una nueva fluoroquinolona sola en adultos hospitalizados por neumonía comunitaria⁴⁸. En seis

estudios se encontró una reducción significativa de la letalidad en el hospital, en dos estudios disminuyó la estadía hospitalaria y en otro no hubo beneficio de la terapia combinada o fluoroquinolona sola sobre la monoterapia con betalactámicos. El diseño de todos los estudios fue descriptivo observacional no experimental, la mayoría fueron retrospectivos y los resultados podrían estar influenciados por factores de riesgo no controlados y por error en la selección de los pacientes para indicar un régimen u otro. Además, las variables clínicas medidas demostraron algunas inconsistencias entre los distintos estudios. En conclusión, aún está pendiente la ejecución de un ensayo clínico controlado que permita superar las fallas metodológicas de los actuales estudios. De este modo, la prescripción de macrólidos o fluoroquinolonas en pacientes de esta categoría debiera basarse en información clínica prospectiva controlada de mayor validez y confiabilidad **[Ib]**. Después de este meta-análisis, un estudio retrospectivo que examinó cerca de 2.500 pacientes hospitalizados con neumonía comunitaria no encontró beneficio significativo de la terapia combinada o el uso de una fluoroquinolona sobre los agentes β -lactámicos⁴⁹ **[III]**. Basados en estos antecedentes, consideramos que aún se necesita más evidencia clínica que avale la superioridad de la terapia combinada o una fluoroquinolona sobre el tratamiento con agentes β -lactámicos en pacientes hospitalizados con neumonía comunitaria de gravedad moderada **[D]**.

En la Tabla 2 se describen las recomendaciones de antimicrobianos para pacientes hospitalizados por neumonía en la sala de cuidados generales (grupo 3). El esquema antibiótico debe ser administrado por vía endovenosa. En esta categoría, el tratamiento antimicrobiano de elección es una cefalosporina de 3^{ra} generación sola (cefotaximo o ceftriaxona) **[A-]**. El régimen alternativo es amoxicilina-ácido clavulánico o ampicilina-sulbactam. Cuando en el hospital se ha demostrado un incremento en la tasa de patógenos nosocomiales resistentes a antimicrobianos asociado al empleo de cefalosporinas, se recomienda utilizar aminopenicilinas asociado a un inhibidor de la betalactamasa **[D]**. La adición de eritromicina, claritromicina o azitromicina se debe reservar para los pacientes que no responden al tratamiento empírico inicial en el hospital, aquellos con riesgo epidemiológico conocido o que tienen una neumonía comunitaria grave **[D]**.

Dos estudios descriptivos han demostrado una reducción de la letalidad cuando el tratamiento antibiótico es administrado antes de las 8 horas de la admisión al hospital^{53,54}

[III]; también se ha comunicado una reducción de la estadía hospitalaria cuando el antibiótico se administra en el Servicio de Urgencia⁵⁵ [III]. De este modo, se recomienda iniciar la terapia antibiótica precozmente, idealmente dentro de las 8 horas de ingresado el enfermo al hospital, y esto se logra fácilmente cuando el antibiótico se administra en el Servicio de Urgencia. Los hemocultivos deben tomarse antes de la administración de cualquier antibiótico y no deben retrasar el inicio del tratamiento [D].

En dos estudios etiológicos realizados en el medio nacional se ha comunicado la participación de los virus respiratorios en pacientes con neumonía comunitaria^{15,50} [II]. Sobre la base de esta información, se recomienda la búsqueda sistemática de agentes virales durante las épocas de alta circulación de estos microorganismos en la comunidad [D]. En la práctica clínica se recomienda que los pacientes infectados por virus Influenza A o B sean aislados en cohorte para evitar la propagación nosocomial. En la infección por virus Influenza A se recomienda el uso de Amantadina 100 mg cada 12 horas durante una semana⁵¹ [C]. En los mayores de 65 años y portadores de insuficiencia renal crónica la dosis se debe reducir a 100 mg por día. Además, los inhibidores de la neuraminidasa (Zanamivir, Oseltamivir) se recomiendan para el tratamiento de la Influenza A y B⁵² [C]. Para los otros virus respiratorios aun no se dispone de un tratamiento antiviral eficaz.

Recomendaciones para pacientes con NAC de riesgo moderado hospitalizados en sala.

1. En el servicio de urgencia se debe evaluar la gravedad del enfermo y medir la saturación arterial de oxígeno con oximetría de pulso, si la SaO₂ es inferior a 90% se debe corregir la insuficiencia respiratoria administrando oxígeno por naricera o mascarilla y se debe efectuar la medición de gases arteriales [C].
2. Solicitar dos hemocultivos aeróbicos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano [C].
3. Realizar detección rápida de virus respiratorios de hisopado nasofaríngeo durante la época de alta circulación de virus en la comunidad [D].
4. El antibiótico prescrito debe ser administrado precozmente, idealmente antes de 8 horas de realizado el diagnóstico [C].
5. Si se detecta infección por virus Influenza A o B se debe indicar aislamiento respiratorio en cohorte y prescribir terapia antiviral [C].

6. La duración del tratamiento antimicrobiano en la neumonía comunitaria de gravedad moderada que requiere hospitalización, de etiología desconocida, es 7 a 10 días [C].

3. Tratamiento antimicrobiano de la neumonía comunitaria grave.

En esta categoría se concentran los pacientes de alto riesgo de complicaciones y muerte¹⁻⁴. La letalidad de la neumonía comunitaria grave manejada en la UCI fluctúa entre 17% y 50%^{26,56}. Los patógenos más importantes aislados en pacientes con NAC grave son *S pneumoniae*, bacilos Gram negativos entéricos, *Legionella sp*, *S aureus*, *H influenzae*, anaerobios, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y los virus respiratorios^{26,56}. En pacientes con daño pulmonar crónico (EPOC y bronquiectasias), especialmente si tienen el antecedente de infección o colonización previa por *P aeruginosa*, debe considerarse este microorganismo en el tratamiento empírico inicial; este patógeno se asocia a mayor riesgo de muerte y se recomienda cubrir con la combinación de ceftazidima asociado a ciprofloxacino (ver tabla 3). Se debe evitar el uso de aminoglucósidos porque no alcanzan concentraciones elevadas en el tejido pulmonar, se inactivan en medio ácido y su perfil de efectos adversos es desfavorable comparado con ciprofloxacino.

Se dispone de escasa información acerca del tratamiento de la NAC grave (grupo 4)^{57,58} [III]; sin embargo, algunos estudios sugieren que el tratamiento empírico inicial inapropiado se asocia a un incremento de la letalidad⁵⁹ [II]. Debido a la elevada tasa de complicaciones y letalidad asociados a la NAC grave, se recomienda la administración de tratamiento antibiótico combinado vía endovenosa con prontitud una vez establecido el diagnóstico²⁶ [D].

Un trabajo retrospectivo que evaluó varios esquemas antibióticos en adultos hospitalizados por NAC grave en UCI, demostró que la inclusión de un macrólido en el tratamiento empírico inicial parece ser segura y efectiva. El tratamiento con fluoroquinolonas en un reducido grupo de pacientes también fue examinado en este estudio y no incrementó el riesgo de complicaciones y muerte⁵⁸.

Basados en estos antecedentes, se recomienda el tratamiento combinado de un agente β -lactámico o un β -lactámico con inhibidor de betalactamasa asociado a macrólidos o fluoroquinolonas vía endovenosa (cefotaximo, ceftriaxona o amoxicilina-ácido clavulánico asociado a eritromicina, moxifloxacino o levofloxacino vía endovenosa) [C].

Se recomienda restringir el empleo de las nuevas fluoroquinolonas a pacientes con neumonía comunitaria grave para evitar el desarrollo de cepas resistentes y tiene ventajas sobre la eritromicina ya que se puede administrar en una o dos dosis diarias por una vena periférica y tiene menos efectos adversos asociados al uso endovenoso (flebitis)²⁵.

Recomendaciones para pacientes hospitalizados con neumonía comunitaria grave.

1. El tratamiento antibiótico empírico deber ser combinado y administrado por vía parenteral [C].
2. El antibiótico prescrito debe ser administrado precozmente, idealmente antes de 4 horas de realizado el diagnóstico [C].
3. En general, la duración del tratamiento antimicrobiano fluctúa entre los 10 y 14 días, dependiendo de la evolución clínica y el agente causal de la neumonía [C].

VI. Tratamiento antibiótico específico.

1. Neumonía por agente conocido.

En la práctica clínica, sólo en 20 a 30% de los casos de neumonía comunitaria que requieren hospitalización se logra identificar el agente causal^{1-3,15,45}. De acuerdo al patógeno respiratorio identificado se recomienda el tratamiento antimicrobiano específico (Tabla 4). Sin embargo, la elección del esquema antibiótico y la vía de administración deben basarse no sólo en la información microbiológica, sino además debe considerar el resultado del antibiograma, la condición general y gravedad del paciente y la posibilidad de una infección polimicrobiana.

2. Neumonía aspirativa.

El diagnóstico clínico de neumonía aspirativa se plantea cuando existe un infiltrado radiográfico en un lóbulo o segmento pulmonar dependiente (principalmente el lóbulo inferior derecho) asociado a factores de riesgo de broncoaspiración. Se estima que representa entre el 5% y 15% de los casos de neumonía comunitaria, siendo más frecuente en adultos mayores que viven en centros geriátricos. Las condiciones clínicas de riesgo para aspirar incluyen la disfagia neurológica (ej: enfermedad de Parkinson o accidente cerebrovascular con compromiso de la musculatura orofaríngea), trastornos de la unión

gastroesofágica y alteraciones anatómicas del tracto aerodigestivo superior⁶⁰. Los pacientes con neumonía aspirativa están en riesgo de desarrollar cavitación y abscesos pulmonares. Los principales patógenos involucrados son gérmenes anaerobios (*Bacteroides sp*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium sp*, *Peptostreptococcus sp*) asociado a bacterias aeróbicas como *S pneumoniae*, *S aureus*, *H influenzae* y Enterobacterias⁶¹⁻⁶³. De acuerdo a esta información, se recomienda que el tratamiento cubra los bacilos Gram negativos entéricos y no es necesario el uso rutinario de agentes antianaeróbicos. En la mayoría de los pacientes con neumonía y riesgo de aspiración se recomienda emplear cefalosporinas de 3^{ra} generación (cefotaximo o ceftriaxona) [C]. El uso de clindamicina aumenta los costos del tratamiento y se ha asociado a diarrea por *C difficile*. La adición de un fármaco antianaeróbico se reserva para pacientes con neumonía aspirativa y enfermedad periodontal severa; alcoholismo; expectoración pútrida, o la presencia de una cavitación o absceso pulmonar en la radiografía de tórax⁶⁰ (Tabla 3) [C].

VII. Criterios de cambio a tratamiento antibiótico oral y egreso hospitalario.

La mayoría de los pacientes con neumonía se estabilizan clínicamente entre el segundo y tercer día en el hospital. La estabilización clínica se produce cuando se normalizan los signos vitales, el estado mental es normal o retorna a la condición basal y mejora el intercambio gaseoso disminuyendo los requerimientos de oxígeno^{2,64,65}. Se ha enfatizado que la estabilidad clínica debe mantenerse por lo menos durante 24 horas. Una vez que se alcanza la estabilidad clínica y el paciente puede comer o alimentarse por una sonda nasointestinal o gastrostomía se recomienda realizar el cambio de la terapia antibiótica parenteral a la vía oral (Tabla 5). Esto ocurre en la mayoría de los casos entre el tercer y quinto día de tratamiento. Se han reconocido grupos de pacientes que suelen demorar más en alcanzar la estabilidad clínica sin que esto implique una falla del tratamiento empírico inicial. En esta categoría se encuentran los adultos mayores, los pacientes con neumonía grave, insuficiencia cardíaca descompensada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada^{2,64,65} [Ib]. La bacteremia no parece ser un factor determinante para decidir prolongar el tratamiento antibiótico endovenoso si se cumplen los criterios de estabilidad clínica⁶⁵ [Ib].

La aplicación correcta de los criterios de estabilidad clínica para realizar el cambio a la vía oral permite disminuir la duración de la hospitalización sin aumentar los riesgos para el enfermo^{64,65} [II]. Se recomienda que una vez cumplidos los criterios de estabilidad clínica y cambio a la vía oral se pueda indicar el alta hospitalaria durante el mismo día o a más tardar al día siguiente. Los pacientes que son dados de alta con uno o dos signos vitales inestables tienen mayor riesgo de rehospitalización o muerte en el seguimiento a los 30 días⁶⁶ [Ib]. Por lo anterior, se recomienda asegurar que el paciente cumpla los criterios de estabilidad clínica y cambio a la vía oral previo a decidir el egreso hospitalario [C].

Los antimicrobianos disponibles en nuestro medio que han sido evaluados en el cambio a la vía oral son: amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroximo, claritromicina y levofloxacino⁶⁴ (Tabla 5).

VIII. Falla clínica.

En esta guía se ha adoptado la definición de falla clínica o fracaso de tratamiento modificada⁶⁷. Se considera que tienen falla clínica o falta de respuesta al tratamiento empírico inicial los pacientes con neumonía, que luego de 72 a 96 horas de tratamiento antibiótico, no presentan mejoría significativa de los síntomas respiratorios, persisten con fiebre (Temp >38 °C), presentan deterioro progresivo del intercambio gaseoso con necesidad de ventilación mecánica, desarrollan shock o sepsis grave, o presentan progresión rápida de los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Este grupo de pacientes tiene alto riesgo de complicaciones y muerte por lo que deben ser evaluados cuidadosamente por el clínico, y suelen requerir manejo multiprofesional con la participación de especialistas en enfermedades infecciosas y enfermedades respiratorias.

Las principales causas que pueden llevar a la falla clínica y su enfrentamiento son las siguientes:

1. **Retardo en la resolución clínica:** Se han identificado algunas condiciones como la edad avanzada, alcoholismo, insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, y la gravedad inicial de la enfermedad que se han asociado a retardo en la resolución clínica de la neumonía.
2. **Uso de antibióticos inapropiados.** Se recomienda revisar el espectro antibacteriano, la vía y dosis de los antibióticos prescritos en cada caso particular.

3. **Presencia de un patógeno resistente.** Se recomienda revisar el antibiograma de los gérmenes aislados en los cultivos, especialmente considerando la presencia de *S pneumoniae* resistentes a β -lactámicos y macrólidos, *H influenzae* productor de betalactamasa, *S aureus* meticilino resistente y bacilos gram negativos entéricos multiresistentes.
4. **Patógeno no cubierto por el tratamiento empírico inicial:** Se recomienda modificar el esquema antibiótico de acuerdo a los resultados de los exámenes microbiológicos, especialmente en la infección por gérmenes atípicos (solicitar serología para *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*, y antígeno urinario de *Legionella pneumophila*), *S aureus* o *P aeruginosa* (solicitar cultivos de muestras respiratorias en grupos de riesgo), *Mycobacterium tuberculosis* (solicitar baciloscopias y cultivo de Koch).
5. **Sospecha de inmunosupresión:** En pacientes con factores de riesgo de inmunosupresión (ej: tratamiento esteroidal, infección por VIH, quimioterapia, trasplante, etc), se recomienda la búsqueda sistemática de patógenos oportunistas tales como *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Nocardia asteroides* y *Rhodococcus equi*. La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial es un procedimiento diagnóstico útil cuando se sospecha infección por patógenos oportunistas o inusuales.
6. **Complicaciones de la neumonía:** En el paciente que se demora en alcanzar la estabilidad clínica se recomienda la búsqueda activa de complicaciones, tales como cavitación o absceso pulmonar, empiema pleural, síndrome de distrés respiratorio agudo o infección extrapulmonar. Repetir la radiografía de tórax y/o solicitar una tomografía axial computada de tórax puede ser útil cuando se sospechan estas complicaciones en el curso de la evolución.
7. **Causas no infecciosas:** Existen múltiples condiciones clínicas que pueden simular una neumonía tales como la insuficiencia cardíaca descompensada, tromboembolismo pulmonar, bronquiolitis obliterante con neumonía en organización, neumonía postobstructiva asociada a tumor, carcinoma bronquioloalveolar, hemorragia alveolar, linfoma, neumonía eosinofílica, sarcoidosis, daño pulmonar por drogas, neumonitis

alérgica extrínseca, neumonitis actínica y neumonitis intersticial aguda. La tomografía axial computada de tórax es útil en el diagnóstico diferencial de estas condiciones.

Cuando el paciente evoluciona mal y se cumplen los criterios de falla clínica, se recomienda la búsqueda sistemática de las posibles causas y ampliar la cobertura antibiótica, ya que en esta categoría aumenta significativamente el riesgo de muerte⁶⁷. De este modo, si la terapia inicial ha sido un agente β -lactámico, se recomienda adicionar un macrólido o fluoroquinolona para cubrir los gérmenes atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*), si se sospecha aspiración de contenido gástrico o existe cavitación o absceso pulmonar se recomienda adicionar un agente antianaeróbico (metronidazol o clindamicina) [D].

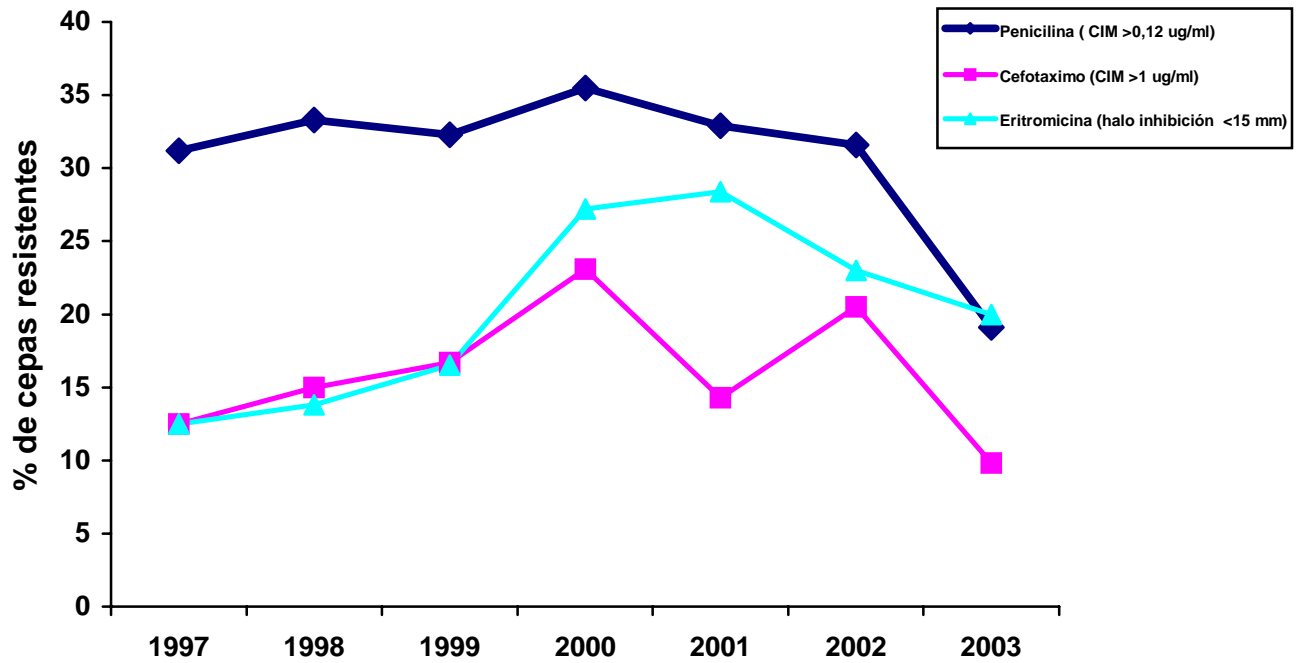
IX. Manejo de las complicaciones de la neumonía.

Las complicaciones específicas asociadas a la neumonía comunitaria son el derrame pleural, empiema y absceso pulmonar. El 20-60% de los episodios de neumonía presentan derrame pleural, la mayoría evolucionan favorablemente con el tratamiento antibiótico, y se estima que cerca del 10% de los casos se complican con infección del espacio pleural o empiema, requiriendo drenaje^{45,68} [II]. En los pacientes con derrame pleural paraneumónico se recomienda realizar siempre una toracocentesis diagnóstica e idealmente evacuadora, ya que la infección del espacio pleural aumenta la morbilidad y letalidad del enfermo⁶⁸ [D]. La presencia de líquido pleural purulento, pH < 7,2, presencia de gérmenes en la tinción Gram o cultivo, y un lactato > 4 mmol/l permiten establecer el diagnóstico de derrame pleural complicado o empiema, lo cual requiere un rápido y efectivo drenaje del espacio pleural. Los principales patógenos aislados en el empiema son flora mixta que incluye a *S pneumoniae*, *S aureus*, bacilos Gram negativos entéricos, y gérmenes anaerobios (*Bacteroides melaninogenicus*, *Peptostreptococcus sp*, *Fusobacterium nucleatum*). Se recomienda tratar estos casos con una cefalosporina de 3^{ra} generación (cefotaximo o ceftriaxona) asociado a un agente antianaeróbico (metronidazol o clindamicina) [D].

La neumonía cavitada o absceso pulmonar es una complicación poco frecuente en nuestros días, que se asocia al antecedente de alcoholismo, factores de riesgo de aspiración, obstrucción bronquial por neoplasia o cuerpo extraño, y mala higiene bucal. Los

principales microorganismos aislados son bacterias anaeróbicas, *S aureus* y bacilos Gram negativos entéricos. La terapia antimicrobiana debe ser prolongada y se extiende hasta lograr la resolución o estabilidad radiológica. Algunos estudios sugieren que la clindamicina es más efectiva que la penicilina en el manejo del absceso pulmonar^{70,71} [**Ib**], y recientemente se ha demostrado la efectividad de amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de la infección pulmonar por anaerobios⁷² [**Ib**]. Se recomienda tratar el absceso pulmonar con clindamicina 600 mg cada 6-8 horas vía endovenosa durante 7-10 días, seguido de clindamicina 300 mg cada 6 horas vía oral o amoxicilina-ácido clavulánico 1000/125 mg cada 8 horas vía oral durante 4-6 semanas y/o hasta haber obtenido estabilidad de las imágenes radiográficas [**B**]. Examinar el papel de la fibrobroncoscopia, drenaje percutáneo y cirugía en el manejo del absceso pulmonar está fuera del alcance de esta guía clínica.

Figura 1. Resistencia a penicilina, eritromicina y cefotaximo de 901 cepas de *S pneumoniae*, Santiago de Chile, 1997-2003*.



* Referencia: Saldías y cols. Rev Méd Chile, 2005¹¹.

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano empírico para pacientes con neumonía comunitaria manejados en el medio ambulatorio.

Categoría de la neumonía	Antibiótico de elección, dosis, vía y duración del tratamiento.	Régimen alternativo
<u>Grupo 1</u> : menores de 65 años sin comorbilidad y factores de riesgo.	Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas vía oral por 7 días.	Eritromicina 500 mg cada 6 horas vía oral por 7 días, Claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral por 7 días, o Azitromicina 500 mg/día vía oral por 5 días.
<u>Grupo 2</u> : mayores de 65 años o de cualquier edad con comorbilidad específica.	Amoxicilina-ácido clavulánico 500/125 mg cada 8 horas o 875/125 mg cada 12 horas vía oral por 7 días, o Cefuroximo 500 mg cada 12 horas vía oral por 7 días.	Eritromicina 500 mg cada 6 horas vía oral por 7 días, Claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral por 7 días, o Azitromicina 500 mg/día vía oral por 5 días.

* En caso de alergia a β -lactámicos se recomienda usar macrólidos.

** En pacientes con intolerancia digestiva a eritromicina, se sugiere utilizar claritromicina o azitromicina.

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano empírico para pacientes con neumonía comunitaria manejados en el hospital.

Categoría de la neumonía comunitaria	Antibiótico de elección, dosis, vía y duración del tratamiento.	Régimen alternativo
<p><u>Grupo 3:</u> pacientes de cualquier edad, con criterios de gravedad moderada, hospitalizados en sala de cuidados generales.</p>	<p>Ceftriaxona 1-2 gramos/día EV, o Cefotaximo 1 gramo cada 8 horas EV.</p> <p><u>En presencia de:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Falta de respuesta inicial a los β-lactámicos (definición en el texto). - Serología positiva para <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i> o <i>Legionella sp.</i> <p><u>Se recomienda agregar:</u></p> <p>Eritromicina 500 mg cada 6 h EV o VO, Claritromicina 500 mg cada 12 h VO, o Azitromicina 500 mg/día VO.</p>	<p>Amoxicilina-ácido clavulánico 1000/200 mg c/8 h EV,</p> <p>Amoxicilina-sulbactam 1000/500 mg cada 8 h EV, o</p> <p>Ampicilina-sulbactam 1000/500 mg cada 8 h EV.</p> <p><u>En presencia de:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Falta de respuesta inicial a los β-lactámicos (definición en el texto). - Serología positiva para <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i> o <i>Legionella</i>. <p><u>Se recomienda agregar:</u></p> <p>Eritromicina 500 mg cada 6 h EV o VO, Claritromicina 500 mg cada 12 h VO, o Azitromicina 500 mg/día VO.</p>
<p><u>Grupo 4:</u> pacientes con neumonía comunitaria grave hospitalizados en la Unidad de Intermedio o UCI.</p>	<p>Ceftriaxona 2 gramos/día EV, o Cefotaximo 1 gramo cada 8 horas EV.</p> <p>Asociado a:</p> <p>Eritromicina 500 mg cada 6 h EV, Levofloxacino 1g/día EV, o Moxifloxacino 400 mg/día EV.</p>	<p>Amoxicilina-ácido clavulánico 1000/200 mg cada 8 h EV, o</p> <p>Amoxicilina-sulbactam 1000/500 mg cada 8 h EV, o</p> <p>Ampicilina-sulbactam 1000/500 mg cada 8 h EV.</p> <p>Asociado a:</p> <p>Eritromicina 500 mg cada 6 h EV, Levofloxacino 1 g/día EV, o Moxifloxacino 400 mg/día EV.</p>

* La elección de la vía de administración de los antibióticos, oral (VO) o endovenosa (EV), depende de la gravedad de la infección y funcionamiento del tracto digestivo del enfermo.

Tabla 3. Tratamiento antimicrobiano empírico en situaciones especiales.

1. Pacientes con sospecha de neumonía aspirativa.

- **Régimen de elección:** Ceftriaxona 1-2 gramos/día vía EV o Cefotaximo 1 gramo cada 8 horas vía EV.

- **Régimen especial:** Agregar Clindamicina 600 mg cada 8 horas vía EV o Metronidazol 500 mg cada 8 horas vía EV en las siguientes situaciones clínicas:
 - Presencia de expectoración pútrida
 - Enfermedad periodontal severa
 - Alcoholismo
 - Sospecha de aspiración gástrica mayor
 - Cavitación o absceso pulmonar en la radiografía de tórax

En el cambio a la vía oral se recomienda: Clindamicina 300 mg c/6 horas o Amoxicilina-Acido clavulánico 500/125 mg cada 8 horas o 875/125 mg cada 12 horas.

Duración del tratamiento: 10-14 días

2. Factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

- Bronquiectasias
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Tratamiento esterooidal crónico (prednisona o equivalente >10 mg/día)

Régimen de elección:

Ceftazidima 2 gramos cada 8 h EV o Piperacilina/Tazobactam 4,5 gramos cada 8 h EV, asociado a Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas EV o VO.

Régimen alternativo: Imipenem 500 mg cada 6 horas EV o Cefepime 1-2 gramos cada 12 horas EV, asociado a Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas EV o VO.

* La elección de la vía de administración de los antibióticos, oral (VO) o endovenosa (EV), depende de la gravedad de la infección y funcionamiento del tracto digestivo del enfermo.

Tabla 4. Tratamiento antimicrobiano específico según agente causal de la neumonía comunitaria.

Streptococcus pneumoniae: Amoxicilina 750-1.000 mg cada 8 h VO, Eritromicina 500 mg cada 6 h VO o EV, Claritromicina 500 mg cada 12 h VO, Cefuroximo 750 mg cada 8 h EV, Ceftriaxona 1-2 g/día EV, o Cefotaximo 1 g cada 8 h EV.

Duración del tratamiento: 7-10 días.

Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae: Eritromicina 500 mg cada 6 h VO o EV, o Claritromicina 500 mg cada 12 h VO, Tetraciclina 500 mg cada 6 h VO.

Duración del tratamiento: 14 días.

***Legionella* sp**: Claritromicina 500 mg cada 12 h VO, Levofloxacino 500 mg cada 12 h VO o 1g/día EV, Moxifloxacino 400 mg/día VO o EV, o Gatifloxacino 400 mg/día VO, asociado a Rifampicina 600 mg cada 12 h VO.

Duración del tratamiento: 14-21 días.

***Haemophilus influenzae* no productor de betalactamasa**: Amoxicilina 750-1.000 mg cada 8 h VO

***Haemophilus influenzae* productor de betalactamasa**: Amoxicilina-ácido clavulánico 500/125 mg cada 8 h o 875/125 mg cada 12 h VO, Cefuroximo 750 mg cada 8 h EV, Ceftriaxona 1-2 g /día EV; o Cefotaximo 1 g cada 8 h EV.

Duración del tratamiento: 10-14 días.

Bacilos Gram negativos entéricos: Cefotaximo 1-2 g cada 8 h EV, o Ceftriaxona 1-2 g/día EV.

Duración del tratamiento: 14-21 días.

Pseudomonas aeruginosa: Ceftazidima 2 g cada 8 h EV o Piperacilina/Tazobactam 4,5 g cada 8 h EV, asociado a Ciprofloxacino 500 mg cada 12 h VO o EV.

Duración del tratamiento: 14-21 días.

***Staphylococcus aureus* meticilino sensible**: Cloxacilina 500-1.000 mg cada 6 horas VO o EV.

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente**: Vancomicina 1 gramo cada 12 horas EV.

Duración del tratamiento: 14-21 días.

* El tratamiento puede modificarse según el antibiograma. La elección de la vía de administración de los antibióticos depende de la gravedad de la infección y funcionamiento del tracto digestivo del enfermo.

Tabla 5. Criterios de estabilidad clínica para decidir el cambio del tratamiento antibiótico a la vía oral y el egreso hospitalario*.

Criterios de estabilidad clínica para decidir el cambio del antibiótico a la vía oral.

1. Signos vitales estables durante 24 horas: Frecuencia cardiaca ≤ 100 lat/min, presión arterial sistólica ≥ 90 mmHg, frecuencia respiratoria ≤ 24 resp/min, temperatura $< 37,8$ °C.
2. Mejoría significativa y/o resolución de los síntomas respiratorios.
3. Ausencia o disminución de los requerimientos de oxígeno.
4. Estado mental normal o retorno a la condición basal.
5. Tubo digestivo funcionando o capaz de ingerir el antibiótico vía oral.

Criterios de estabilidad clínica para decidir el alta hospitalaria.

1. Haber cumplido los criterios de cambio a la vía oral.
2. SaO₂ $\geq 90\%$ respirando aire ambiente o con bajo flujo de oxígeno.
3. Las comorbilidades deben estar compensadas.
4. Ausencia de factores psicosociales que contraindiquen el manejo ambulatorio.

Antibióticos prescritos en el cambio a la vía oral.

Amoxicilina-Acido clavulánico 500/125 mg cada 8 horas o 875/125 mg cada 12 horas.

Cefuroximo 500 mg cada 12 horas.

Claritromicina 500 mg cada 12 horas.

Levofloxacino 500 mg/día.

* Referencias: Rhew y cols⁶⁴ y Niederman y cols².

Referencias

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl IV): 1-64.
2. NIEDERMAN MS, MANDELL LA, ANZUETO A, BASS JB, BROUGHTON WA, CAMPBELL GD, et al. 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.
3. MANDELL LA, BARTLETT JG, DOWELL SF, FILE TM, Jr., MUSHER DM, WHITNEY C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
4. Update to the Latin American Thoracic Association (ALAT) recommendations on community acquired pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 364-74.
5. MARRIE TJ, LAU CY, WHEELER SL, WONG CJ, VANDERVOORT MK, FEAGAN BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000; 283: 749-55.
6. MENENDEZ R, FERRANDO D, VALLES JM, VALLTERRA J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 612-7.
7. MALONE DC, SHABAN HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1180-5.
8. DIAZ A, KUZMANIC G, PLATZER L, SANFUENTES F, ESPINOZA MA, SALDIAS F. Utilidad clínica del tratamiento antibiótico de la guía de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias para la neumonía comunitaria en adultos hospitalizados. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 847-56.
9. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Consenso Nacional en Neumonías Adquiridas en la Comunidad en Adultos y Niños. *Rev. Chil. Enf. Respir.* 1999; 15: 67-136.
10. CASTANHEIRA M, GALES AC, MENDES RE, JONES RN, SADER HS. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America: results from

five years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 645-51.

11. SALDIAS F, FLORES LJ, TORRES C, GARCIA P, DIAZ A. Susceptibilidad a antimicrobianos de *Streptococcus pneumoniae* en población infantil y adulta de Santiago. Periodo 1997-2003. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 42-9.

12. GIGLIO MS, PORTE L, HERVE B, ULLOA MT. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacina y otros antimicrobianos. *Rev Chil Infectol* 2000; 17: 18-24.

13. PRADO V, DURAN C, SALDIAS F, DIAZ A, GARCIA P, UNDURRAGA A, et al. Estudio multicéntrico de susceptibilidad a antimicrobianos de cepas de *Sptreptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* aisladas de adultos hospitalizados por neumonía comunitaria o EPOC reagudizado (abstract). *Rev Chil Enf Respir* 2003; 19: 274.

14. SOLER T, SALAMANCA L, ARBO G, MOLINA E. Estudio de susceptibilidad in vitro de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de infecciones respiratorias bajas en el Instituto Nacional del Torax (INT). *Rev Méd Chile* 2002; 130: 304-8.

15. DIAZ A, FUENTES G, COUBLE B, URIBE R, MERCADO G, SOZA A, et al. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados en Chile: implicancias para las guía clínicas. *Rev Chil Enf Respir* 2005 (en prensa).

16. PALLARES R, GUDIOL F, LINARES J, ARIZA J, RUFÍ G, MURGUI L, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317: 18-22.

17. PALLARES R, LINARES J, VADILLO M, CABELLOS C, MANRESA F, VILADRICH PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-80.

18. FEIKIN DR, SCHUCHAT A, KOLCZAK M, BARRETT NL, HARRISON LH, LEFKOWITZ L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.

19. ROSON B, CARRATALA J, TUBAU F, DORCA J, LINARES J, PALLARES R, et al. Usefulness of betalactam 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: 85-96.

20. DIAZ A, TORRES C, FLORES LJ, GARCIA P, SALDIAS F. Neumonía neumocócica adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 505-14.
21. IMPALLOMENE M, GALLETLY NP, WORT SJ, STARR JM, ROGERS TR. Increased risk of diarrhoea caused by *Clostridium difficile* in elderly patients receiving cefotaxime. *BMJ* 1995; 311: 1345-6.
22. WINOKUR PL, CANTON R, CASELLAS JM, LEGAKIS N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): S94-103.
23. BANTAR C, FAMIGLIETTI A, GOLDBERG M. Three-year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. The Antimicrobial Committee; and the National Surveillance Program (SIR) Participants Group. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 85-90.
24. FRIDKIN SK, STEWARD CD, EDWARDS JR, PRYOR ER, MCGOWAN JE, Jr., ARCHIBALD LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-52.
25. KUHNKE A, LODE H. Fluoroquinolones and lower respiratory tract infections. *European Respiratory Monograph* 2004; 9: 94-112.
26. EWIG S, TORRES A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 575-87.
27. 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.
28. BERNTSSON E, LAGERGARD T, STRANNEGARD O, TROLLFORS B. Etiology of community-acquired pneumonia in out-patients. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5: 446-7.
29. ALMIRALL J, BOLIBAR I, VIDAL J, SAUCA G, COLL P, NIKLASSON B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
30. BOCHUD PY, MOSER F, ERARD P, VERDON F, STUDER JP, VILLARD G, et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 75-87.

31. CARBON C, LEOPHONTE P, PETITPRETZ P, CHAUVIN JP, HAZEBROUCQ J. Efficacy and safety of temafloxacin versus those of amoxicillin in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 833-9.
32. TREMOLIERES F, DE KOCK F, PLUCK N, DANIEL R. Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 447-53.
33. AUBIER M, VERSTER R, REGAMEY C, GESLIN P, VERCKEN JB. Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Sparfloxacin European Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1312-20.
34. PETITPRETZ P, ARVIS P, MAREL M, MOITA J, URUETA J. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119: 185-95.
35. JARDIM JR, RICO G, DE LA ROZA C, OBISPO E, URUETA J, WOLFF M, et al. A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in Latin America: results of a multicenter clinical trial. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 387-93.
36. CHAN R, HEMERYCK L, O'REGAN M, CLANCY L, FEELY J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995; 310: 1360-2.
37. ANDERSON G, ESMONDE TS, COLES S, MACKLIN J, CARNEGIE C. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl A): 117-24.
38. CHIEN SM, PICHOTTA P, SIEPMAN N, CHAN CK. Treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. Canada-Sweden Clarithromycin-Pneumonia Study Group. *Chest* 1993; 103: 697-701.
39. 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.

40. ROVIRA E, MARTINEZ-MORAGON E, BELDA A, GONZALVO F, RIPOLLES F, PASCUAL JM. Treatment of community-acquired pneumonia in outpatients: randomized study of clarithromycin alone versus clarithromycin and cefuroxime. *Respiration* 1999; 66: 413-8.
41. VERGIS EN, INDORF A, FILE TM, Jr., PHILLIPS J, BATES J, TAN J, 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.
42. FILE TM, Jr., SEGRETI J, DUNBAR L, PLAYER R, KOHLER R, WILLIAMS RR, 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. 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.
44. BJERRE LM, VERHEIJ TJ, KOCHEN MM. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002109.
45. SALDIAS F, MARDONEZ JM, MARCHESSE M, VIVIANI P, FARIAS G, DIAZ A. Neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado. Cuadro clínico y factores pronósticos. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1373-82.
46. RIOSECO ML, RIQUELME R. Neumonía neumocócica bacterémica en 45 adultos inmunocompetentes hospitalizados. Cuadro clínico y factores pronósticos. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 588-94.
47. FERNANDEZ P, SAN MARTIN L. Neumonía adquirida en la comunidad: Terapia secuencial de cefalosporina intravenosa a cefalosporina oral. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 267-72.
48. OOSTERHEERT JJ, BONTEN MJ, HAK E, SCHNEIDER MM, HOEPELMAN IM. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 555-63.

49. FREI CR, KOELLER JM, BURGESS DS, TALBERT RL, JOHNSRUD MT. Impact of atypical coverage for patients with community-acquired pneumonia managed on the medical ward: results from the United States Community-Acquired Pneumonia Project. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1167-74.
50. RABAGLIATI R, BENITEZ R, FERNANDEZ A, GAETE P, GUZMAN AM, GARCIA P, et al. Reconocimiento de influenza-A como etiología de síndrome febril e insuficiencia respiratoria en adultos hospitalizados durante brote en la comunidad. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 317-24.
51. DOUGLAS RG, Jr. Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990; 322: 443-50.
52. GUBAREVA LV, KAISER L, HAYDEN FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-35.
53. HOUCK PM, BRATZLER DW, NSA W, MA A, BARTLETT JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44.
54. MEEHAN TP, FINE MJ, KRUMHOLZ HM, SCINTO JD, GALUSHA DH, MOCKALIS JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080-4.
55. BATTLEMAN DS, CALLAHAN M, THALER HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162: 682-8.
56. DIAZ A, ÁLVAREZ M, CALLEJAS C, ROSSO R, SCHNETTLER K, SALDIAS F. Cuadro clínico y factores pronósticos de la neumonía comunitaria grave en adultos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Arch Bronconeumol* 2005 (en prensa).
57. ROMANELLI G, CRAVAREZZA P, POZZI A, FRANCHINO L, RAVIZZOLA G, ZULLI R, et al. Carbapenems in the treatment of severe community-acquired pneumonia in hospitalized elderly patients: a comparative study against standard therapy. *J Chemother* 2002; 14: 609-17.

58. RELLO J, CATALAN M, DIAZ E, BODI M, ALVAREZ B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1030-5.
59. TORRES A, SERRA-BATLLES J, FERRER A, JIMENEZ P, CELIS R, COBO E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
60. MARIK PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344: 665-71.
61. CASSIERE HA, M N. Aspiration pneumonia, lipoid pneumonia, and lung abscess. In Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinky JD eds. *Textbook of pulmonary diseases*. 6th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998: 645-655.
62. MIER L, DREYFUSS D, DARCHY B, LANORE JJ, DJEDAINI K, WEBER P, et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 1993; 19: 279-84.
63. MARIK PE, CAREAU P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999; 115: 178-83.
64. RHEW DC, TU GS, OFMAN J, HENNING JM, RICHARDS MS, WEINGARTEN SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 722-7.
65. RAMIREZ JA, BORDON J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 848-50.
66. HALM EA, FINE MJ, KAPOOR WN, SINGER DE, MARRIE TJ, SIU AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1278-84.
67. ARANCIBIA F, EWIG S, MARTINEZ JA, RUIZ M, BAUER T, MARCOS MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-60.

68. VARKEY B, ROSE HD, KUTTY CP, POLITIS J. Empyema thoracis during a ten-year period. Analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967). *Arch Intern Med* 1981; 141: 1771-6.
69. WEHR CJ, ADKINS RB, Jr. Empyema thoracis: a ten-year experience. *South Med J* 1986; 79: 171-6.
70. LEVISON ME, MANGURA CT, LORBER B, ABRUTYN E, PESANTI EL, LEVY RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983; 98: 466-71.
71. GUDIOL F, MANRESA F, PALLARES R, DORCA J, RUFÍ G, BOADA J, et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2525-9.
72. FERNANDEZ-SABE N, CARRATALA J, DORCA J, ROSON B, TUBAU F, MANRESA F, et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 185-7.