

Artículo original

Neumonía aguda del adulto adquirida en la comunidad. Ensayo terapéutico controlado. Uruguay. Community-Acquired Acute Pneumonias in the Adult. Controlled Therapeutic Study. Uruguay.

Dra. Mariela Vacarezza Consani
Profesora Adjunta de Clínica Médica.
Profesora Adjunta de la Cátedra de
Enfermedades Infecciosas. Facultad
de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dr. Rodolfo Vázquez Pedrouzo
Profesor Agregado del Departamento
de Medicina Preventiva y Social.
Magíster en Epidemiología. Facultad
de Medicina. UDELAR. Montevideo.

Dra. Lucia Bartesaghi
Asistente de Clínica Médica. Facultad
de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dra. Marlene Sicca
Internista. Montevideo.

Dra. Verónica Lerena
Asistente Clínica Médica. Facultad de
Medicina. Montevideo.

Dr. Jorge Perdomo
Asistente de Clínica Médica. Facultad
de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dr. Álvaro Tondo
Asistente Clínica Médica. Facultad de
Medicina. Udelar. Montevideo.

Dra. Eva Eugui
Asistente de Clínica Médica. Facultad
de Medicina. Udelar. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2010 - XXXII (2-3):31-35

El objetivo de la presente investigación consiste en comparar la eficacia y tolerancia en el tratamiento de las aminopenicilinas de las neumonías agudas comunitarias, asistidas ambulatoriamente y en el medio hospitalario, con otros agentes habitualmente presentes en Uruguay. Del universo de pacientes que consultaron por neumonía aguda comunitaria entre el 1 de mayo y el 31 de octubre del 2004 en el Hospital de Clínicas en Montevideo, y aplicando los criterios de exclusión, se conformó una población de 100 individuos mayores de 18 años. La estrategia de incorporación fue acumulativa. Se diseñó un ensayo terapéutico controlado, aleatorizado, mono ciego (para los pacientes hospitalizados) y doble ciego (para los pacientes ambulatorios), en un solo centro asistencial. Se compararon las posibles diferencias de las medias independientes de variables clínicas entre dos grupos de pacientes hospitalizados, unos tratados con ceftriaxona y otros con amoxicilina-clavulánico. La misma comparación se realizó entre los dos grupos de pacientes ambulatorios, unos tratados con claritromicina y otros con amoxicilina. El nivel de significación estadística fijado fue $p<0.05$. Las diferencias entre los mismos grupos en las variables "cura clínico-radiológica a los treinta días" e "intolerancias medicamentosas" fueron analizadas utilizando pruebas de significación estadística de diferencia de dos proporciones independientes. Tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios se alcanzó la cura clínico-radiológica a los treinta días de iniciados los tratamientos, no existiendo diferencias significativas en los resultados finales de los mismos. En el caso de los pacientes hospitalizados, los tratados con amoxicilina-clavulánico alcanzaron una mejoría clínica superior al tercer día que los tratados con ceftriaxona. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las intolerancias medicamentosas, tanto en los ambulatorios como en los hospitalizados.

Palabras clave: Neumonía aguda comunitaria adultos; Tratamiento; Aminopenicilinas.

SUMMARY: Arch Med Interna 2010 - XXXII (2-3):31-35

The objective of the current research was to investigate the efficacy of and tolerance to aminopenicillins, compared with other agents usually prescribed in Uruguay for the treatment of Community-Acquired Acute Pneumonias in outpatients and inpatients. After applying due exclusion criteria, an accumulative strategy was used to enroll a population of 100 subjects older than 18 years from all the patients that presented with community-acquired acute pneumonias from May 1 to October 31 2004 at the Clínicas Hospital in Montevideo. It was a controlled, randomized single blind trial (for inpatients) and double blind (for outpatients), in one hospital alone. We compared the potential differences of the means independent of the clinical variables between two groups of inpatients, some treated with ceftriaxone and others with amoxicillin-clavulanic acid. The same comparison was made between the two groups of outpatients, some treated with clarithromycin and others with amoxicillin. The level set for statistical significance was $p<0.05$. We analyzed

the differences between the same groups in the variables “clinical-radiological cure at thirty days” and “drug intolerances”, using statistical significance tests for differences of two independent proportions ($p < 0.05$). Clinical and radiological cure was achieved both in inpatients and outpatients within thirty days of having started therapy, with no significant differences in the final outcomes. In the case of the inpatients, those treated with amoxicillin – clavulanic acid reached a better clinical improvement at the third day than those on ceftriaxone ($P < 0.05$). No statistically significant differences were found for drug intolerance, either in outpatients or in inpatients.

Keywords: Adult Community-Acquired Acute Pneumonia; Therapy; Aminopenicillins.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias bajas son un frecuente motivo de consulta en el primer nivel de atención. La neumonía es la primera causa de muerte por causa infecciosa en el mundo desarrollado y la sexta causa de muerte en general⁽¹⁾. Tiene un gran impacto económico para el sector salud por los gastos que ocasiona en medicación y eventualmente en internación⁽²⁾. Entre 22 y 42% de los pacientes adultos a los que se les hace diagnóstico de Neumonía Aguda Comunitaria (NAC), requieren ingreso hospitalario⁽³⁾. De ellos, 5 a 10% requieren asistencia en una unidad de cuidados intensivos⁽⁴⁾.

En Uruguay el tratamiento de las NAC se realiza generalmente de acuerdo al criterio del médico tratante, siguiendo pautas nacionales, internacionales o una combinación de las mismas. En las patologías infecciosas es prioritario guiarse por pautas locales, teniendo en cuenta la epidemiología de la región, realizando la elección del tratamiento según los microorganismos más probables y considerando los patrones de sensibilidad de los gérmenes planteados.

El antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía neumocócica es la penicilina⁵. En la última década, hubieron múltiples notificaciones de aparición de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina (DRSP)⁶, principalmente procedentes de Europa, Japón y Estados Unidos, en un rango de 5 a 54%. Esto condujo a la incorporación de distintos fármacos intentando cubrir las posibles cepas resistentes.

La mortalidad en la NAC se afecta en forma adversa cuando la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la penicilina es mayor o igual a 4 mg/l^(7,8). No se ha encontrado una relación directa entre falla clínica o mortalidad cuando la resistencia bacteriana tiene una CIM<4mg/l. Con niveles de CIM>4 mg/l en el caso de penicilina, y mayor de 2mg/l para cefotaxima, comienza a darse una correlación entre riesgo de muerte y concentraciones inhibitorias mínimas^(9,10).

En Uruguay, según los estudios etiológicos realizados por grupos de trabajo en infecciones respiratorias en adultos, si bien la resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina ha aumentado aun se mantiene en niveles bajos y no se han hallado cepas con alta resistencia es decir CIM igual o superior a 4 mg/l⁽¹¹⁾.

Las comunicaciones internacionales de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina han ido condicionado un abandono de la misma en el inicio de la terapia empírica de la NAC¹² por otros antibióticos.

Es fundamental jerarquizar el impacto que producen los antibióticos de ampliado espectro en la resistencia bacteriana. El uso generalizado e inapropiado de antibióticos contribuye a la selección y persistencia de microorganismos multi-resistentes a nivel hospitalario y comunitario⁽¹³⁾.

El objetivo de la presente investigación consiste en com-

parar la eficacia y tolerancia del tratamiento con aminopenicilinas de las NAC, asistidas ambulatoriamente y en el medio hospitalario, en comparación con el resultado de otros tratamientos habitualmente prescritos en Uruguay.

MATERIAL Y MÉTODOS

El universo del que se extrajeron los datos estuvo conformado por todos los pacientes con diagnóstico clínico radiológico de NAC que consultaron en el Hospital Universitario, “Dr. Manuel Quintela”, entre el 1 de mayo y el 30 de octubre de 2004. La estrategia de incorporación fue acumulativa. Fueron criterios de exclusión del estudio: ser menor de 18 años, requerir ingreso a Centro de Tratamiento Intensivo (CTI), estar cursando embarazo, antecedentes de alergia a alguno de los fármacos utilizados, incapacidad intelectual e imposibilidad de seguimiento a los 30 días. Los reclutados fueron informados de las características del ensayo y para su inclusión se requirió el consentimiento escrito. Se incorporaron 127 pacientes, de los cuales se logró el seguimiento de 100. A cada paciente se le realizó una valoración inicial completando formulario con síntomas y signos clínicos, comorbilidades, hallazgos radiológicos, y de laboratorio. Luego de la cual se estratificó al paciente según el índice de severidad y riesgo: Pneumonia Patients Outcome Research Team (PORT⁽¹⁴⁾) en clase 1, 2 o 3. Las clases 1 y 2 se asignaron al tratamiento ambulatorio y la clase 3 se asignó al hospital.

Fueron distribuidos de acuerdo a un modelo de aleatorización por estratos, en uno de cuatro grupos posibles: Grupo 1A: pacientes hospitalizados con el tratamiento A (28 pacientes), Grupo 1B: pacientes hospitalizados con el tratamiento B (30 pacientes), Grupo 2A: pacientes ambulatorios con el tratamiento A (24 pacientes), Grupo 2B: pacientes ambulatorios con el tratamiento B (18 pacientes).

En el Grupo 1 (pacientes hospitalizados):

- el tratamiento A (1A) consistió en amoxicilina más ácido clavulánico, 3,6 gramos por día, intravenoso, en tres dosis diarias.
- el tratamiento B (1B) consistió en ceftriaxona 2 gramos por día, intravenoso, en una dosis diaria.

En el Grupo 2 (pacientes ambulatorios):

- el tratamiento A (2A) consistió en amoxicilina 3 gramos por día, vía oral, en dos tomas diarias.
- el tratamiento B (2B) consistió en claritromicina 1 gramo por día, vía oral, en dos tomas diarias.

Se diseñó un ensayo terapéutico controlado, aleatorizado, mono ciego (para los pacientes hospitalizados) y doble ciego (para los pacientes ambulatorios), en un solo centro asistencial.

Las evaluaciones subsiguientes se realizaron 1) al tercer

día de iniciado el tratamiento (entrevista telefónica a los pacientes ambulatorios y personalmente a los hospitalizados), 2) a los diez días de iniciado el tratamiento (entrevista personal), y 3) a los treinta días de iniciado el tratamiento (entrevista y control radiológico). Se consideró curación clínico-radiológica cuando el paciente carecía totalmente de signos y síntomas, y la radiografía mostraba una resolución del foco o una remisión igual o mayor de 50% respecto a la de basal.

Se realizaron tablas y gráficas y las correspondientes medidas de resumen para cada una de las variables. Para la variable "Evolución clínica postratamiento al tercer día" se ponderaron los síntomas con puntos, de acuerdo a la tabla que se agrega a continuación (Tabla I).

Tabla I

Síntoma	Pon- dera- ción	Coeficiente multiplicador evolutivo			
		Desapa- reció	Mejoró	Igual	Agravó
Cefalea	3	0	1	2	3
Anorexia	3	0	1	2	3
Expecto- ración	3	0	1	2	3
Malestar gral.	5	0	1	2	3
Tos	6	0	1	2	3
Disnea	7	0	1	2	3
Puntada	8	0	1	2	3
Fiebre	30	Tiene o No tiene			

* Los puntajes de la ponderación de los síntomas de la evaluación inicial, salvo la fiebre, corresponden al coeficiente multiplicador 2, es decir se multiplica por dos la ponderación para obtener el total del cuadro clínico. En caso de mejorar corresponde aplicar el puntaje de la ponderación, en caso de agravarse corresponde multiplicar el porcentaje ponderado por tres. Para la fiebre se aplica 30 (tiene fiebre) o 0 (no tiene fiebre).

De acuerdo al puntaje obtenido se calculó la media y desvío tipo para cada uno de los grupos. Se compararon las posibles diferencias de las dos medias independientes de cada grupo. El nivel de significación estadística fijado fue de 0,05 ($p < 0,05$). Las diferencias entre los grupos en las variables "intolerancias medicamentosas" y "cura clínico-radiológica a los treinta días" fueron analizadas utilizando pruebas de significación estadística de diferencia de dos proporciones independientes. El nivel de significación estadística fijado fue

de 0,05 ($p < 0,05$).

Se utilizó el Epilinfo versión 6.04 y el programa estadístico STATS TM. Para la redacción del trabajo se utilizaron herramientas de ofimática.

En lo que hace a aspectos éticos, se cumplió con las pautas establecidas por la Declaración de Helsinki y con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas y de las autoridades nacionales del Ministerio de Salud Pública (Ord. Min. N° 12 N° 001 - 2828-2003).

RESULTADOS

Entre el 1 de mayo y el 31 de octubre de 2004 se presentaron 127 pacientes candidatos a ingresar al estudio (Tabla II). Fueron descartados los que presentaron criterios de exclusión. Se conformó un universo de 100 pacientes de ambos sexos, portadores de NAC leve y moderada (clases 1, 2 ó 3 PORT), con un espectro clínico y de comorbilidad que no mostró diferencias significativas ($p < 0,10$) entre los grupos en los que se distribuyeron los pacientes aleatoriamente. Los grupos fueron comparables en edad, sexo, prevalencia de tabaquismo y alcoholismo, antecedentes patológicos (diabetes, neoplasias, asma, EPOC, cardiopatía). De los 100 pacientes, 42 recibieron asistencia ambulatoria, requiriendo hospitalización 58. El promedio de edad fue de 49 años, con un desvío estándar de 20 años (Tabla III), siendo el 55% de los pacientes de sexo masculino.

De la Tabla IV se desprende que no existen diferencias significativas ($p > 0,05$) en el **cuadro clínico al inicio** del tratamiento entre los dos grupos de pacientes tratados en forma ambulatoria. El promedio de la puntuación de los síntomas de los pacientes tratados con claritromicina (67,89 puntos) fue levemente más bajo al de los tratados con amoxicilina (71,04 puntos). Cuando se analiza la evolución clínica al tercer día en los pacientes tratados en forma ambulatoria, se observa que tampoco existen diferencias significativas ($p > 0,05$). En consecuencia, en los pacientes ambulatorios, los dos tratamientos prescritos lograron un grado de mejoría clínica similar al tercer día.

Tampoco existieron diferencias significativas ($p > 0,05$) en el cuadro clínico al inicio del tratamiento entre los dos grupos de pacientes hospitalizados. Sin perjuicio, se destaca que el promedio de la puntuación de los síntomas de los pacientes tratados con ceftriazone (68,73 puntos) fue más bajo al de los tratados con amoxicilina-clavulánico (73,11 puntos) (Tabla V).

Tabla III. Distribución de los pacientes con NAC en función de la edad. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Uruguay, 2004.

Grupo Etario	F. Absoluta	Porcentaje	F. Acumulada
< de 20 años	5	5%	5%
20 - 29	17	17%	22%
30 - 39	13	13%	35%
40 - 49	16	16%	51%
50 - 59	12	12%	63%
60 - 69	18	18%	81%
70 - 79	12	12%	93%
80 - 89	7	7%	100%
Total	100	100%	

Media = 49 años DS 20 años Modo = 42 años

Tabla II. Distribución de los pacientes con NAC en relación con la fecha en que se realizó el diagnóstico. Hospital de Clínicas, Uruguay, 2004.

Mes	F. Absoluta	Porcentaje	F. Acumulada
MAYO	7	7%	7%
JUNIO	27	27%	34%
JULIO	20	20%	54%
AGOSTO	19	19%	73%
SETIEMBRE	11	11%	84%
OCTUBRE	16	16%	100%
TOTAL	100	100%	

Tabla IV. Estimación de la significación estadística de las diferencias halladas entre las medias de las variables ponderadas “Clínica al ingresar al estudio” y “Evolución clínica pos-tratamiento a los 3 días”. Hospital de Clínicas, Uruguay, 2004. Pacientes ambulatorios.

Variable	Grupo	Nº de individuos	Medias	Desviación estándar	Valor p
Clínica al ingresar al estudio	Ambulatorios Claritromicina	18	67,89	26,42	0,65
	Ambulatorios Amoxicilina	24	71,04	18,87	
Evolución clínica a los 3 días	Ambulatorios Claritromicina	18	24,00	19,10	0,87
	Ambulatorios Amoxicilina	24	23,13	14,15	

Tabla V. Estimación de la significación estadística de las diferencias halladas entre las medias de las variables ponderadas “Clínica al ingresar al estudio” y “Evolución clínica pos-tratamiento a los 3 días”. Hospital de Clínicas Uruguay, 2004. Pacientes hospitalizados.

Variable	Grupo	Nº de individuos	Medias	Desviación estándar	Valor p
Clínica al ingresar al estudio	Hospitalizados Ceftriazone	30	68,73	17,9	0,33
	Hospitalizados Amoxi clavulánico	28	73,11	16,35	
Evolución clínica a los 3 días	Hospitalizados Ceftriazone	30	28,48	17,47	0,05
	Hospitalizados Amoxi clavulánico	28	20,61	10,93	

Tabla VI. Estimación de la significación estadística de las diferencias halladas en los porcentajes de la variable “Cura clínica a los 10 días de iniciado el tratamiento”. Hospital de Clínicas, Uruguay, 2004.

Variable	Grupo	Nº de individuos	Porcentaje	Valor p
Cura clínica a los 10 días	Hospitalizados Ceftriazone	30	90,0% (n=27)	0,07
	Hospitalizados Amoxi Clavulánico	28	100,0% (n=28)	

Al analizar la **evolución clínica al tercer día** (Tablas IV y V) de iniciado el tratamiento, en los pacientes hospitalizados, se observa que el grado de mejoría clínica es significativamente mayor ($p<0,05$) en los pacientes tratados con amoxicilina - clavulánico que en los tratados con ceftriazone.

No se hallaron diferencias significativas ($p>0,05$) en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la **cura clínica a los diez días** de iniciado el tratamiento entre los dos grupos de pacientes tratados en forma ambulatoria. Tampoco surgieron diferencias significativas ($P=0,07$) en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la cura clínica a los diez días de iniciado el tratamiento entre los dos grupos de pacientes hospitalizados. Sin perjuicio, nótese que la probabilidad de rechazo de la hipótesis nula está muy cercano al límite fijado (Tabla VI).

Los 42 pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio presentaron **curación clínico-radiológica a los treinta días** de haberse iniciado el tratamiento. En relación con los 58 pacientes hospitalizados, solamente 1, integrante del grupo de 30 pacientes tratados con ceftriazone, no presentó cura clínico radiológica a los treinta días de iniciado el tratamiento.

En cuanto a intolerancias medicamentosas, se buscaron alergias cutáneas y/o trastornos digestivos en las evaluaciones al tercer y décimo días. En los pacientes en que se presentaron intolerancias medicamentosas, salvo en un caso, éstas fueron leves y no motivaron la interrupción del tratamiento. En los pacientes asistidos en forma ambulatoria, los tratados con claritromicina presentaron algún tipo de intolerancia leve en 22,2% de los casos y para los tratados con amoxicilina se presentaron intolerancias leves en 16,7%. Las diferencias halladas no tuvieron significación estadística. En la situación de los pacientes hospitalizados, de los 30

tratados con ceftriazone uno presentó una reacción anafiláctica al fármaco, con rush cutáneo, broncospasmo, edema e hipotensión. Se le suspendió el tratamiento y se le prescribió una fluoroquinolona vía oral. Otros 4 presentaron algún tipo de intolerancia leve, determinando que 16,7% de los tratados con ceftriazone presentaran alguna intolerancia. Los pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico presentaron intolerancias leves en 10,7% de los casos. Tampoco en los hospitalizados las diferencias tuvieron significación estadística en las intolerancias medicamentosas que se presentaron.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Las características clínicas de la NAC (síntomas, signos y hallazgos radiográficos) no pueden ser utilizadas para establecer un diagnóstico etiológico de neumonía con adecuada sensibilidad y especificidad^(15,16). Por ello, el tratamiento de la NAC se inicia de forma empírica. Los conocimientos sobre la etiología de la NAC en cada área geográfica en particular y los patrones de sensibilidad de los gérmenes más frecuentes, van a condicionar la elección terapéutica más adecuada en cada caso.

Según los perfiles de resistencia en Uruguay de los gérmenes más probables involucrados en la NAC en los adultos, las aminopenicilinas y los macrólidos son opciones terapéuticas eficaces para el tratamiento ambulatorio de la neumonía. Las aminopenicilinas son rápidamente absorbidas luego de la administración vía oral, alcanzan altas concentraciones en plasma y se distribuyen adecuadamente en el parénquima pulmonar, secreciones bronquiales, pleura.

Los macrólidos presentan elevada concentración tisular e intracelular, una vida media prolongada, pero hay que tener

en cuenta que alcanzan bajos niveles en sangre⁽¹⁷⁾. Constituyen una opción terapéutica válida para el tratamiento de las neumonías leves y moderadas adquiridas en la comunidad en individuos sin patología asociada. Se debe estar alerta a los niveles de resistencia del *S. pneumoniae* a los macrólidos en Uruguay ya que este va en ascenso.

En la población estudiada en esta investigación ambos tratamientos fueron eficaces. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en los resultados clínicos, con curación clínico radiológica a los 30 días del 100% de los pacientes, y similar disminución de los síntomas y signos clínicos al tercer día de tratamiento. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en las intolerancias medicamentosas a la claritromicina y a la amoxicilina.

En el tratamiento de la NAC moderada la eficacia y seguridad de la amoxicilina mas un inhibidor de las betalactamas y/o ceftriaxona ha sido evidenciada en estudios randomizados⁽¹⁸⁾. En este estudio se realizó tratamiento con amoxicilina-clavulánico ó ceftriaxona obteniendo curación clínica radiológica similar en ambos grupos, pero con una mejoría clínica al tercer día superior en el grupo tratado con amoxicilina-clavulánico ($p<0.05$). La observación de un menor tiempo en la resolución de los síntomas concuerda con un rápido comienzo del efecto terapéutico de esta droga, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas y las altas concentraciones alcanzadas por el fármaco en las secreciones respiratorias, parénquima pulmonar y sangre.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en las intolerancias medicamentosas surgidas de ambos tratamientos.

Las dos opciones terapéuticas utilizadas tienen similar eficacia en el tratamiento de la NAC, uno de los elementos a tener en cuenta en la elección del fármaco son sus consecuencias futuras. Las cefalosporinas de tercera generación tienen un amplio espectro antibacteriano, sus propiedades farmacológicas, los bajos efectos adversos y buena tolerabilidad, han aumentado su uso para pacientes ambulatorios con infecciones adquiridas en la comunidad. El uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación aumenta la presión selectiva favorecedora de la aparición de cepas resistentes¹⁹.

Debemos preservar las cefalosporinas de 3era generación para infecciones que justifiquen su uso, o en regiones donde la prevalencia de neumocos resistentes a penicilina es elevada.

El uso apropiado de amoxicilina-clavulánico en pacientes con neumonía comunitaria leve y moderada es una opción válida en Uruguay, teniendo en cuenta los niveles de resistencia actuales.

CONCLUSIONES

En la NAC leve, de tratamiento ambulatorio y por vía oral, las aminopenicilinas y los macrólidos son opciones terapéuticas eficaces en Uruguay.

En la NAC moderada, de tratamiento intravenoso, en pacientes hospitalizados, la amoxicilina-clavulánico como monoterapia, es una opción terapéutica eficaz.

Se requiere poner énfasis en la prescripción de los antibióticos a fin de evitar graves consecuencias como la emergencia de gérmenes resistentes y sólo a través de un uso racional de estas drogas es posible preservar su utilidad en la quimioterapia de infecciones bacterianas⁽²⁰⁾.

Financiamiento: Los autores declaran que no hay conflicto de intereses en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 World Health Organization. Who Statistics. Mortality Database. Number of registered deaths, by cause, sex and age. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/mort>.
- 2 Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the United Kingdom. Eur Respir J 1997;10:1530-4.
- 3 Moore MA, Merson MH, Charache P, The characteristics and mortality of outpatient acquired pneumonia. John Hopkins Med J. 1977; 140:9-14.
- 4 British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service. The etiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. Respir Med 1992;86:7-13.
- 5 Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995; 333:1618-1624.
- 6 Nuermberger EL, Bishai WR. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: what does the future hold? Clin Infect Dis. 2004 May 15;38 Suppl 4:S363-71.
- 7 Pallares R, Linares J, Vadillo N et al. Resistance to Penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal in Barcelona, Spain. New Engl J Med 1995;333:474-480.
- 8 Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health 2000; 90:223-229.
- 9 CDC. Assessment of Susceptibility Testing Practices for *Streptococcus pneumoniae*. United States, February 2000 MMWR May 10, 2002 / 51(18);392-4.
- 10 Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med. 2000;160:1399-1408.
- 11 Pedreira W, Anzalone L, Galiana A, et al. Resistencia en patógenos aislados de infecciones en la comunidad. Estudio multicéntrico en 18 centros de referencia. Biomedicina 2006; 2(2) 187-197.
- 12 Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1418-26.
- 13 Low, Donald E. Trends and significance of antimicrobial resistance in respiratory pathogens. Curr Opin Infect Dis 2000; 13(2):145-153.
- 14 Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. Arch Intern Med 1997; 157:36-44.
- 15 Luna CM, Famiglietti A, Absi R et al. Community acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest 2000; 118:1344-1354.
- 16 Lasserra J, Velazquez A, Pedreira W, et al. Neumonía aguda comunitaria del adulto. Etiología, estado actual del tratamiento y prevención. Rev Med Uruguay 1995; 11:27-36.
- 17 Hyde T.B., Gay K., Stephens D.S., Vugia D.J., Pass M., Johnson S. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. JAMA 2001; 286: 1857-1862.
- 18 Roson B, Carratala J, Tubau F, Dorca J, Linares J, Pallares R, Manresa F, Gudiol F. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *S. pneumoniae*: a randomized study of amoxicilin-clavulante and ceftriaxone. Microbial Drug Resistance.2001;7(1):85-96.
- 19 D'Agata, Erika M. C. MD, MPH; Venkataraman, Lata MS; DeGiroliani, Paola MD; Burke, Peter MD; Eliopoulos, George M. MD; et al. Colonization with broadspectrum cephalosporin-resistant Gram-negative bacilli in intensive care units during a nonoutbreakperiod: Prevalence, risk factors, and rate of infection. Crit Care Med 1999; 27:1090-1095.
- 20 Davey, P; Brown, E; Hartman, G. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in hospital inpatients (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 2004;2:Update Software, Oxford.