

Revisión

Evidencia científica y concepción global del tratamiento empírico de la infección de vías respiratorias bajas en la comunidad

J. Barberán¹, M.J. Giménez², L. Aguilar² y J. Prieto²

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Gómez Ulla, Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid;

²Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

LA COMUNIDAD, LA PATOLOGÍA Y EL TRATAMIENTO

Las infecciones son la causa más frecuente de consulta en el medio ambulatorio (1), y entre ellas las más comunes son las infecciones de vías respiratorias (2). Por ello no es sorprendente que las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad tengan un peso muy importante en el consumo de antibióticos, ya que el 85% a 90% de los antibióticos son utilizados en la comunidad, y de éstos el 80% se utiliza para este tipo de infecciones (3).

En el adulto, la infección respiratoria de vías bajas añade a su prevalencia unos índices de mortalidad nada despreciables, ya que tanto la neumonía adquirida en la comunidad como las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica se encuentran entre las diez primeras causas de mortalidad en el mundo desarrollado, sobre todo en determinados grupos de población como la tercera edad (4). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es además una enfermedad infravalorada (sólo están diagnosticados el 15% a 40% de los afectados) (5), y cada paciente con bronquitis crónica tiene de una a cuatro exacerbaciones por año (6).

En el ámbito ambulatorio muchos médicos no utilizan técnicas auxiliares para el diagnóstico de los procesos bacterianos (exceptuando la infección urinaria), que son difíciles de diagnosticar clínicamente; esto es fundamental en el árbol respiratorio, donde se dan la mayoría de los procesos infecciosos vistos en la comunidad y para los que no se dispone de pruebas diagnósticas que ayuden a discernir la etiología bacteriana (1). El diagnóstico de exacerbación de bronquitis crónica está basado fundamentalmente en los síntomas comunicados por el propio paciente y en la valoración clínica (7). El tratamiento antibiótico debe prescribirse a los pacientes que presentan una exacerbación de etiología bacteriana y no a aquellos que presentan otra etiología distinta, pero la diferenciación entre estas dos categorías con frecuencia es difícil (8). Así, en atención primaria, ante la dificultad de diferenciar entre las infecciones de vías respiratorias bajas, es habitual tratarlas directamente con antibióticos (9).

La prescripción antibiótica es una decisión incómoda para el médico de atención primaria (1, 10), agravada por la existencia de múltiples guías y algoritmos en un país so-

metido a una gran presión asistencial (1). Sin embargo, los antibióticos están diseñados para actuar sobre las células procariotas bacterianas y no sobre las células eucariotas humanas, así que la elección terapéutica debe estar determinada por el patógeno probable (en ausencia de pruebas que determinen la etiología) y no por la comorbilidad, que puede predecir complicaciones e ingresos hospitalarios, pero no influir en la elección del antibiótico (11). Ésta debe basarse fundamentalmente en el espectro bacteriano de la enfermedad (posibles patógenos involucrados, según la enfermedad sea polimicrobiana, como las exacerbaciones de la bronquitis crónica, o probablemente monomicrobiana, como la neumonía adquirida en la comunidad) y del antibiótico (cobertura de todos y cada uno de los posibles agentes etiológicos) (7, 11). Otros factores a considerar son la seguridad, el coste (es preferible la monoterapia), las posibles interacciones con otra medicación habitual (7), la comodidad posológica (1) y la accesibilidad al tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad para iniciarlo de forma precoz, tanto en la exacerbación de la bronquitis crónica (7) como en la neumonía adquirida en la comunidad (12).

LA PATOLOGÍA Y LA BACTERIA

En cuanto a la etiología de la infección de vías respiratorias bajas, la exacerbación de la bronquitis crónica y la neumonía adquirida en la comunidad presentan notables similitudes (4). La etiología básica de las exacerbaciones la constituyen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*, en un 70% de las de origen infeccioso y en un 80% a 95% de las bacterianas (6). Considerando que al menos el 50% de los episodios de agudización son de origen bacteriano (13), el tratamiento debe dirigirse contra dichos microorganismos (8), teniendo siempre en cuenta los patrones locales de sensibilidad. El peso específico de *H. influenzae* es mucho mayor que el de *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*: un 30% a 35% de los casos para el primero y un 15% a 20% para los segundos. También pueden estar implicadas bacterias atípicas, como *Mycoplasma pneumoniae* en un 1% a 10% de los casos y *Chlamydia pneumoniae* en un 4% a 5% (4).

Con respecto a la neumonía adquirida en la comunidad, la etiología varía según se requiera ingreso hospitalario o se trate ambulatoriamente. Mientras que en el primer caso *S. pneumoniae* supone un 40% a 60% y *H. influenzae* un 3% a 10% (4), en la neumonía tratada ambulatoriamente *S. pneumoniae* es causa del 9% a 20% de los casos (4), *M. pneumoniae* puede llegar hasta el 30% y *C. pneumoniae* hasta el 9% (14). La participación de patógenos atípicos tiene una amplia variación geográfica, representando del

10% al 40% de los casos (15). En España, por su endemicidad y brotes epidémicos, adquiere importancia *Legionella*, que debe ser tratada precozmente y de forma adecuada desde el inicio para evitar la hospitalización, ya que es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia ocasiona el ingreso (16). Tradicionalmente se ha estimado que en situación no epidémica *Legionella* supone entre un 1% y un 5% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (17). Sin embargo, aunque los factores de riesgo para la legionelosis son comunes en nuestra sociedad (tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edad mayor de 65 años en una población cada vez más envejecida), se ha publicado recientemente un estudio que pone de manifiesto que un tercio de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *Legionella* no presentaba ningún factor de riesgo, lo que sugiere la necesidad de utilizar antibióticos con actividad intracelular independientemente de la presencia o no de factores de riesgo (18). Mientras desde el punto de vista epidemiológico es importante tratar de identificar los patógenos atípicos, desde el punto de vista terapéutico es mucho menos importante si se usan antimicrobianos que cubran tanto bacterias típicas como atípicas (11). En el caso de la neumonía adquirida en la comunidad, el antibiótico seleccionado debería cubrir *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* (19).

LA BACTERIA Y EL ANTIBIÓTICO

Teniendo en cuenta las diferentes situaciones clínicas que se pueden presentar, los distintos espectros etiológicos esperables y el limitado uso de medios diagnósticos en estas enfermedades de etiología monomicrobiana (neumonía adquirida en la comunidad) o polimicrobiana (exacerbación aguda de la bronquitis crónica), ningún antibiótico parece el más adecuado para tratar todas y cada una de las diversas infecciones respiratorias (20); por ello, la elección del antibiótico adecuado para la monoterapia empírica en la comunidad puede ser problemática (21).

Las tasas de prevalencia de cepas no sensibles de *S. pneumoniae* en España son del 50% para la penicilina, alrededor del 40% para las cefalosporinas orales como cefaclor o cefuroxima, del 35% para los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina), del 10% para la amoxicilina y del 7% para el ciprofloxacino (22). Más del 85% de los aislamientos resistentes al ciprofloxacino (CMI \geq 4 mg/l) se han mostrado sensibles a levofloxacino y moxifloxacino (23), por lo que las tasas de no sensibilidad se sitúan en torno al 1%, cifra similar a las comunicadas en otros trabajos españoles que encuentran resistencias entre el 0% y el 2,6%

(24, 25). Las tasas de sensibilidad a telitromicina también son absolutas (26). Estas cifras encajan con lo que ocurre en otros países, donde sólo levofloxacino, moxifloxacino (con un 0,4% de resistencia cada uno, aunque con mayor actividad intrínseca para moxifloxacino; CMI₉₀ de 0,12 mg/l y 1 mg/l, respectivamente) (27) y telitromicina (28) presentan tasas de sensibilidad mayores del 99% y actividad frente a las cepas resistentes a la penicilina o los macrólidos (28). Por tanto, la tasa de resistencia a levofloxacino se mantiene muy baja en todo el mundo (29) a pesar de su amplio uso en los últimos años.

En relación con los microorganismos productores de betalactamasas (25% de los aislamientos de *H. influenzae* y 90% de los de *M. catarrhalis*), que son los principales en las exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas, las tasas de sensibilidad son superiores al 99% para amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y azitromicina, pero no para cefaclor y claritromicina (90% de sensibilidad) (30). Las fluoroquinolonas disponibles, levofloxacino y moxifloxacino, presentan una eficacia del 100% para estos dos microorganismos, con gran actividad intrínseca (CMI₉₀ < 0,06 mg/l) (31, 32), mientras que la sensibilidad a la telitromicina es también del 100% pero con menor actividad intrínseca frente a *H. influenzae* (CMI₉₀ = 4 mg/l) (32, 33).

La participación de bacterias atípicas en las infecciones de vías respiratorias bajas limita la utilización de los betalactámicos como monoterapia, ante su falta de actividad frente a patógenos intracelulares. El principal factor que afecta a la actividad de un antimicrobiano frente a bacterias atípicas es su actividad dentro de los macrófagos y su penetración en los fagocitos, que son altas para los macrólidos y las fluoroquinolonas (34). Frente a *M. pneumoniae*, azitromicina (CMI₉₀ ≤ 0,015 mg/l), telitromicina (CMI₉₀ ≤ 0,015 mg/l), moxifloxacino (CMI₉₀ = 0,12 mg/l) y levofloxacino (CMI₉₀ = 1 mg/l) (35, 36) tienen buena actividad; sin embargo, las fluoroquinolonas son bactericidas mientras que los macrólidos son primariamente bacteriostáticos (37). Frente a *C. pneumoniae* todos estos compuestos presentan buena actividad, con CMI₉₀ similares (0,25 a 0,5 mg/l) (35). Frente a *L. pneumophila* los cuatro compuestos presentan gran actividad, con CMI₉₀ de 0,015 a 0,03 mg/l (38-40). En el caso de levofloxacino este dato viene avalado por un estudio realizado en España con 271 cepas de *L. pneumophila*, en el cual demostró una excepcional actividad (CMI₉₀ de 0,015 mg/l en medio BYEα) (41).

EL ANTIBIÓTICO Y SU REPERCUSIÓN ECOLÓGICA

Debido a que la elección del tratamiento es empírica, un aspecto importante del concepto de globalidad terapéutica

de estas infecciones es la cobertura de todas y cada una de las bacterias incluidas en la sospecha etiológica. Hasta ahora se han considerado, con respecto al espectro, cuatro compuestos disponibles que presentan ventajas farmacocinéticas (y por ende de dosificación: una vez al día) útiles para el tratamiento de la infección de vías respiratorias bajas en la comunidad, pero con distinta repercusión ecológica. En la elección de la terapia se debe valorar, además del espectro, la actividad, la seguridad y la garantía de cumplimiento de la prescripción, la capacidad de seleccionar bacterias resistentes y el impacto sobre el medio ambiente microbiológico (8). Este último punto puede valorarse mediante las alteraciones que se producen en la flora bacteriana habitual que forma parte del ser humano, utilizando como indicadores *S. pneumoniae* como representante de la flora respiratoria (la selección de bacterias resistentes es más frecuente en la nasofaringe que en las bacterias que están produciendo la enfermedad) y *Escherichia coli* como representante de la flora intestinal.

Respecto a la selección de resistencias, considerando los agentes etiológicos de la infección de vías respiratorias bajas, la atención debe centrarse en *S. pneumoniae*, ya que el resto de los patógenos prevalentes, ya sean bacterias típicas o atípicas, presentan un perfil de sensibilidad mucho más constante tanto desde el punto de vista geográfico como de evolución temporal.

De los cuatro antimicrobianos citados (azitromicina, telitromicina, moxifloxacino y levofloxacino), la azitromicina no cumple estos requisitos porque en España la tasa de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos es de alrededor del 30% (22) y el mecanismo de resistencia prevalente es constitutivo (por lo que las resistencias no pueden superarse aumentando la dosis). El consumo de macrólidos de vida media larga (claritromicina y azitromicina) se ha relacionado con esta alta prevalencia de resistencia a dichos fármacos (42). Este efecto no puede extenderse a los cetólidos de reciente comercialización, que tienen un mecanismo de acción más eficaz. Por otra parte, en ambos casos, el impacto sobre la flora intestinal es mínimo.

Como se ha descrito, las fluoroquinolonas citadas presentan una baja prevalencia de resistencia, que cuando ocurre se debe a una acumulación de mutaciones en los genes *parC* y *gyrA*, siendo las dos necesarias para que tenga una traducción clínica relevante (21). Esta relevancia clínica (del alto grado de resistencia) se detecta por los puntos de corte clínicos (proporcionados por el NCCLS) que se utilizan habitualmente para predecir la eficacia terapéutica. Sin embargo, la elevación de la CMI dentro del intervalo de sensibilidad (por debajo del punto de corte) debida a una primera mutación en *parC* no se detecta (tampoco clínicamente

ante la falta de relevancia si no se produce una segunda mutación) y, sin embargo, está presente en el 40% de los aislamientos de neumococo (12). En cualquier caso, la utilización exclusiva de los puntos de corte microbiológicos (también llamados epidemiológicos) pondría el listón muy bajo, reduciendo la posibilidad de usar fluoroquinolonas (12) para el tratamiento empírico de las infecciones de vías respiratorias bajas, en las cuales deben cubrirse otros posibles (por su prevalencia) e importantes (por la patología) agentes etiológicos, y las opciones terapéuticas adecuadas en monoterapia son limitadas desde la perspectiva de la globalidad terapéutica.

La baja prevalencia de resistencia a las quinolonas utilizables en infecciones de vías respiratorias se debe a la baja frecuencia espontánea de mutación (43), que lleva a una menor selección para levofloxacin y moxifloxacin que para las antiguas quinolonas como ciprofloxacino (44), que por su mayor selección de resistencias ejercería más presión sobre el medio. Estudios en pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica demuestran que la resistencia a levofloxacin no emerge rápidamente durante el tratamiento (45), aunque se han descrito fracasos esporádicos debidos al desarrollo de resistencia en pacientes hospitalizados con exacerbación aguda de bronquitis crónica o neumonía adquirida en la comunidad, politratados y con comorbilidad diferente (46, 47). De forma ocasional, prácticamente con cualquier antibiótico utilizado en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad pueden aparecer cepas con resistencia secundaria producida por mutaciones concretas (11).

Desde el punto de vista social, el consumo de antibióticos en España se ha relacionado como única causa (48) de la resistencia a la penicilina y los macrólidos, por el uso de cefalosporinas orales y macrólidos con dosificación de una y dos veces al día (42). La primera fluoroquinolona para infecciones de vías respiratorias comercializada fue levofloxacin, hace siete años, y hasta la actualidad se han realizado más de 250 millones de prescripciones en todo el mundo (49); desde entonces, la resistencia a la penicilina ha aumentado de un 4,8% a un 27,5%, mientras que la resistencia a levofloxacin ha pasado de un 0,3% a un 0,9% en Estados Unidos (50). En España, levofloxacin se comercializó en el año 1998, época en que teníamos unas tasas altas de resistencia a la penicilina (36,5%), pero en los últimos años éstas tienden a descender (51, 52). De los antibióticos usados para el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas, algunos, como las quinolonas (de las cuales el mayor consumo ha correspondido a levofloxacin) no se han asociado a la amplia diseminación de la resistencia a la penicilina (11), aunque quizá merecería la pe-

na estudiar si su consumo está relacionado con el fenómeno contrario. La prevalencia de resistencia a levofloxacin, como se ha citado anteriormente, se mantiene muy baja, a pesar del aumento de la resistencia a ciprofloxacino (51), que es un antimicrobiano con un mayor poder de selección de resistencias en el neumococo (53). La resistencia a las fluoroquinolonas en la actualidad no es un problema clínico ni epidemiológicamente significativo (54) para el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas.

Con respecto a la flora intestinal y el impacto que sobre ella produce el tratamiento con quinolonas, hay que considerar que la actividad de estos compuestos es homogénea frente a *E. coli*, por lo que la selección de resistencias dependerá de la farmacología del compuesto. Se ha demostrado que el tratamiento de la prostatitis con ciprofloxacino selecciona en el intestino cepas de *E. coli* resistentes que no existían antes del tratamiento (55). Del 20% al 35% de ciprofloxacino, el 25% de moxifloxacin y el 4% de levofloxacin se excretan por el tracto intestinal (56). Si la alteración de la flora y la selección de resistencias dependen de la exposición al antibiótico, el potencial de alterar la flora normal sería mayor para moxifloxacin (con el factor añadido de su mayor actividad frente a *Bacteroides fragilis*) que para levofloxacin (56).

EL ANTIBIÓTICO Y LA ERRADICACIÓN BACTERIANA

Tanto la erradicación bacteriana y la curación clínica como la prevención de la aparición de resistencias dependen para las quinolonas, la azitromicina y la telitromicina (56, 57), del valor del parámetro farmacodinámico que relaciona el área bajo la curva con la CMI (ABC_{24h}/CMI). Como expresión práctica de este parámetro farmacodinámico, en atención primaria el tratamiento se basa en dos pilares: erradicación bacteriana (que debe constituir la variable principal del resultado terapéutico) (58) y no generar resistencias en la comunidad (1). Excluyendo las bacterias atípicas, frente a las cuales, por la concentración intracelular y la actividad *in vitro* de estos fármacos, cabe esperar una gran actividad *in vivo*, el valor de ABC_{24h}/CMI propuesto estaría entre 15 y >100 (44), y en concreto ≥ 30 para *S. pneumoniae* (56) y *H. influenzae* (57). Un cociente ABC_{24h}/CMI muy por encima de este valor no incrementa la erradicación bacteriana ni reduce la aparición de resistencias (53).

Utilizando datos de estudios realizados en España (22, 26, 31), la cobertura farmacodinámica ($ABC_{24h}/CMI \geq 30$) con azitromicina es del 50% para *S. pneumoniae* y <10% para *H. influenzae* (57), mientras que con telitromicina es del 97,5% para *S. pneumoniae* (26), no cubriéndose con es-

tos criterios, desde el punto de vista farmacodinámico, *H. influenzae* según los datos de sensibilidad de otros países (32, 59). Con respecto a las quinolonas, la cobertura con levofloxacino es adecuada frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, del 92,2% y el 100%, respectivamente (57). La situación para moxifloxacino es similar, cubriendo farmacodinámicamente el 99,7% (57) y el 100% (según los datos de sensibilidad de otro país) (32) de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, respectivamente. En modelos farmacodinámicos de muerte bacteriana se ha demostrado que levofloxacino y moxifloxacino poseen la misma actividad bactericida y son igualmente eficaces en la prevención de desarrollo de resistencias, porque las menores CMI *in vitro* de moxifloxacino son contrarrestadas por las mayores concentraciones séricas y tisulares de levofloxacino (53). Éste no es el caso de ciprofloxacino, que no posee una gran capacidad de erradicación en el modelo y selecciona resistencias rápidamente (53).

El mantenimiento a lo largo del tiempo de estos parámetros farmacodinámicos en valores adecuados es importante para garantizar la erradicación bacteriana y prevenir la aparición de resistencias (60). Para ello, es extremadamente importante respetar el intervalo de dosificación prescrito. Además, el cumplimiento de la prescripción es tan importante como la instauración precoz del tratamiento, ya que sus alteraciones pueden llevar a menores tasas de curación que resulten en una mayor utilización de recursos por los cuidados adicionales requeridos en los fracasos terapéuticos (61). En la infección respiratoria aguda con síntomas muy manifiestos para el paciente, en la cual se esperaría un alto grado de cumplimiento, un porcentaje significativo de pacientes no cumple con la prescripción (60). Sin embargo, la disponibilidad de antimicrobianos con el espectro y farmacodinamia adecuados que se administren una vez al día puede aportar soluciones al cumplimiento y con ello prevenir la aparición de resistencias. Así, se ha encontrado que con los antimicrobianos que se administran una vez al día en infección respiratoria se obtienen valores de cumplimiento cercanos al 100%, mientras que con los que se administran dos o tres veces al día se cumple en un 90% y 87%, respectivamente (60).

COMUNIDAD Y HOSPITAL, UN CAMINO BIDIRECCIONAL

La mayoría de las infecciones bacterianas en la comunidad son tratadas adecuadamente por los médicos generales, sin evaluación bacteriológica (62), que es de menor importancia si se utilizan antimicrobianos de espectro y farmacodinamia adecuados. Sin embargo, cuando la terapia es

empírica, el antimicrobiano debe cubrir la mayoría si no todos los patógenos, incluidos aquéllos con mecanismos de resistencia adquiridos, para asegurar el éxito del tratamiento de primera línea y evitar el incremento de los costes, sobre todo los derivados de la hospitalización debida al fracaso (8). Así, el uso de fármacos de bajo coste es economía falsa si no resultan efectivos (8).

En la decisión de dónde tratar al paciente (de forma ambulatoria o en el hospital) con infección de vías respiratorias bajas es muy importante considerar las formulaciones disponibles (orales e intravenosas) y el número de recursos utilizables (12). La instauración precoz y adecuada del tratamiento ambulatorio puede prevenir hospitalizaciones, que se han de realizar, lógicamente, cuando los pacientes presentan criterios para ello (generalmente basados en la gravedad de la enfermedad, la comorbilidad del paciente y factores sociales) (63, 64). Pero el flujo de pacientes con este tipo de infecciones no sólo es de la comunidad al hospital, sino también del hospital a la comunidad. Por ello, en este doble sentido de circulación, la disponibilidad de formulaciones orales e intravenosas ofrece al médico, siempre que sean bioequivalentes, todas las opciones de tratamiento: intravenoso para iniciar el tratamiento en los pacientes graves, oral para pacientes graves que puedan ser así tratados, y terapia secuencial con la misma dosis y régimen (65), que facilite el paso del tratamiento intravenoso hospitalario al tratamiento oral en la comunidad.

De los fármacos con espectro y farmacodinamia adecuados, desde un punto de vista global del tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas, en la actualidad, en España, sólo levofloxacino dispone de formulación intravenosa. Además, al tener la vía oral una disponibilidad cercana al 100%, ambas formulaciones son bioequivalentes y ofrecen la misma cobertura farmacodinámica, por lo que se puede cambiar de una a otra sin necesidad de realizar conversiones de dosificación (66), cumpliendo así el último paso del concepto de globalidad terapéutica (además del espectro de actividad, la cobertura farmacodinámica de cada uno de ellos, el impacto sobre la flora habitual, las garantías de cumplimiento de la prescripción, el coste-beneficio y la seguridad). Los resultados de un estudio realizado en España sugieren que levofloxacino en terapia secuencial es superior a la asociación de ceftriaxona y claritromicina en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización (67), incluyendo pacientes con bacteriemia neumocócica y pacientes con antígeno de *L. pneumophila* en orina.

Aparte de la cobertura del espectro etiológico típico y atípico (la legionelosis es endémica en algunas zonas de nuestro país), las quinolonas de uso en las infecciones res-

piratorias (tanto en el hospital como en la comunidad, levofloxacin cubriendo ambas posibilidades) son los antimicrobianos de elección en áreas de alta prevalencia de neumococos resistentes a la penicilina o los macrólidos (como es España), o cuando hay probabilidades de infección por estos microorganismos debido a la edad o la comorbilidad de los pacientes en zonas de baja prevalencia de resistencia (68, 69).

El tratamiento elegido debe ser adecuado para las tres poblaciones implicadas: la población bacteriana, la población de pacientes a tratar y la población de médicos prescriptores, cubriendo las bacterias típicas y atípicas que producen infecciones intracelulares o extracelulares, para el tratamiento de pacientes con diferentes infecciones de vías respiratorias bajas y distinta comorbilidad y factores de riesgo, atendidos por médicos con diferente accesibilidad a medios de diagnóstico etiológico y diferencial que se encuentran en ambientes con distintos grados de presión asistencial en la comunidad. El buen juicio clínico, tras incorporar la mejor evidencia científica, debe ser el criterio de mayor peso en el momento de decidir, de forma individualizada, el lugar de tratamiento de un paciente con infección de vías respiratorias bajas (63).

AGRADECIMIENTOS

A J.E. Martín por las muchas discusiones sobre el tema que han enriquecido este manuscrito.

Correspondencia: Prof. José Prieto, Dpto. Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. Tfno.: 91 394 15 08; Fax: 91 394 15 11; E-mail: jprieto@med.ucm.es

BIBLIOGRAFÍA

- Llor, C. Consideraciones a la hora de la prescripción antibiótica en atención primaria. *Med Clin Monogr (Barc)* 2004; 5: 52-57.
- Mogyoros, M. Challenges of managed care organisations in treating respiratory tract infections in an age of antibiotic resistance. *Am J Man Care* 2001; 7 (Suppl. 6): 163-169.
- Huovinen, P., Cars, O. Control of antimicrobial resistance: Time for action. *BMJ* 1998; 317: 613-614.
- García-Rodríguez, J.A., Muñoz, J.L. Etiología de la infección respiratoria. *Med Clin Monogr (Barc)* 2004; 5: 2-5.
- Sin, D.D., Stafinski, T., Ng, Y.C., Bell, N.R., Jacobs, P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 704-707.
- Ball, P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108 (Suppl. 2): 43-52.
- Sethi, S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: Diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl. A): 97-105.
- Pechère, J.C., Lacey, L. Optimising economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 19-24.
- Wise, R., Honeybourne, D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J* 1999; 14: 221-229.
- Bradley, C.P. Uncomfortable prescribing decisions: A critical incident study. *BMJ* 1992; 304: 294-296.
- Cunha, B.A. Empiric therapy of community-acquired pneumonia: Guidelines for the perplexed? *Chest* 2004; 125: 1913-1919.
- Klugman, K.P., Low, D.E., Metlay, J., Pechère, J.C., Weiss, K. Community-acquired pneumonia: New management strategies for evolving pathogens and antimicrobial susceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 411-422.
- Sethi, S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117 (Suppl. 2): 380-385.
- Mandell, L.A. Antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 589-598.
- Barman Balfour, J.A., Lamb, H.M. Management of community-acquired pneumonia: The role of clarithromycin. *Dis Man Health Outcomes* 1999; 6: 225-239.
- Stout, J.E., Yu, V.L. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 682-687.
- Bouza, E., Rodríguez-Creixems, M. ¿Son las quinolonas los fármacos de elección en la neumonía causada por microorganismos del género Legionella? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17 (Supl. 1): 19-23.
- Yu, V.L., Greenberg, R.N., Zadeikis, N. y cols. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 2135-2139.
- Mandell, L.A., Barlett, J.G., Dowell, S.F., File, T.M., Musher, D.M., Whitney, C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-1433.
- Alós, J.I. ¿Qué podemos hacer para controlar el problema de la resistencia bacteriana? *Med Clin Monogr (Barc)* 2004; 5: 58-62.
- Schito, A.M., Schito, G.C. Levofloxacin, a broad spectrum anti-infective: From Streptococcus pneumoniae to Pseudomonas aeruginosa. *J Chemother* 2004; 16 (Suppl. 2): 3-7.
- Pérez-Trallero, E., Fernández-Mazarrasa, C., García-Rey, C., Bouza, E., Aguilar, L., García-de-Lomas, J., Baquero, F., and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-3340.
- Pérez-Trallero, E., García-Rey, C., Martín-Sánchez, A.M., Aguilar, L., García-de-Lomas, J., Ruiz, J., and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Activity of six different quinolones against clinical respiratory isolates of Streptococcus pneumoniae with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2665-2667.
- Loza, E., Cantón, R., Pascual, A. y cols. Actividad in vitro comparativa de garenoxacino (BMS-284756). Programa SENTRY España (1999-2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 404-409.
- Soriano, F., Granizo, J.J., Fenoll, A. y cols. Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae isolated in four Southern European countries (ARISE Project) from adult patients: Results from the Cefditoren Surveillance Program. *J Chemother* 2003; 15: 107-112.

26. Morosini, M.I., Cantón, R., Loza, E. y cols. *In vitro* activity of telithromycin against Spanish *Streptococcus pneumoniae* isolates with characterized macrolide resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2427-2431.
27. Jones, M.E., Blosser-Middleton, R.S., Critchley, I.A., Karlowsky, J.A., Thornsberry, C., Sahm, D.F. *In vitro* susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: A European multicenter study during 2000-2001. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 590-599.
28. Brown, S.D., Farrell, D.J., Morrissey, I. *Prevalence and molecular analysis of macrolide and fluoroquinolone resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae collected during the 2000-2001. PRO-TEKT US study*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4980-4987.
29. Felmingham, D. *Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens*. *Chemotherapy* 2004; 50 (Suppl. 1): 3-10.
30. García-de-Lomas, J., Gimeno, C., Aguilar, L., García-Rey, C. y Grupo Español de Vigilancia de los Patógenos Respiratorios. *Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos respiratorios en España: Proyecto SAUCE*. *Med Clin Monogr (Barc)* 2004; 5: 12-21.
31. Soriano, F., Granizo, J.J., Coronel, P. y cols. *Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae and Moraxella catarrhalis isolated from adult patients with respiratory tract infections in four Southern European countries: The ARISE Project*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 296-299.
32. Kücükbasmaci, O., Gönüllü, N., Aktas, Z., Gürol, D., Berkiten, R. *In vitro* activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 497-501.
33. Buxbaum, A., Forsthuber, S., Graninger, W., Georgopoulos, A. *Comparative activity of telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 371-374.
34. Gómez-Lus, M.L., Herrera, I. *Antimicrobianos, defensa inespecífica y sistema inmunitario*. En: García Sánchez, J.E., López, R., Prieto, J. (Eds.). *Antimicrobianos en medicina*. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science, Barcelona 1999; 155-163.
35. Hammerschlag, M.R., Roblin, P.M., Bébéar, C.M. *Activity of telithromycin, a new ketolide antibacterial, against atypical and intracellular respiratory pathogens*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 25-31.
36. Pereyre, S., Renaudin, H., Bébéar, C., Bébéar, C.M. *In vitro* activities of the newer quinolones garenoxacin, gatifloxacin, and gemifloxacin against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3165-3168.
37. Waites, K.B., Talkington, D.F. *Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen*. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728.
38. Johnson, D.M., Erwin, M.E., Barret, M.S., Gooding, B.B., Jones, R.N. *Antimicrobial activity of ten macrolides, lincosamine and streptogramin drugs tested against Legionella species*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 751-755.
39. Schülín, T., Wennersten, C.B., Ferraro, M.J., Moellering, R.C., Eliopoulos, G.M. *Susceptibilities of Legionella spp. to newer antimicrobials in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1520-1523.
40. Jonas, D., Engels, I., Friedhoff, C., Spitzmüller, B., Daschner, F., Frank, U. *Efficacy of moxifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin and levofloxacin against intracellular Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 147-152.
41. García, M.T., Pelaz, C., Giménez, M.J., Aguilar, L. *In vitro* activities of gemifloxacin versus five quinolones and two macrolides against 271 Spanish isolates of *Legionella pneumophila*: Influence of charcoal on susceptibility test results. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2176-2178.
42. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García-Rey, C., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain (1979-1997)*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 767-773.
43. Boswell, F.J., Andrews, J.M., Jevons, G., Wise, R. *Comparison of the in vitro activities of several new fluoroquinolones against respiratory pathogens and their abilities to select fluoroquinolone resistance*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 495-502.
44. Klepser, M.E., Ernst, E.J., Petzold, C.R., Rhomberg, P., Doern, G.V. *Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, grepfloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against Streptococcus pneumoniae in a dynamic in vitro model*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 673-678.
45. Davies, B.I., Maesen, F.P.V. *Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: The relationship with in-vitro activity*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl. C): 83-90.
46. Davidson, R., Cavalcanti, R., Brunton, J.L. y cols. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. *N Engl J Med* 2002; 346: 747-750.
47. Pérez-Trallero, E., Marimón, J.M., Iglesias, L., Larruskain, J. *Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistant isolates*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1159-1162.
48. García-Rey, C., Fenoll, A., Aguilar, L., Casal, J. *Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and Streptococcus pneumoniae resistance in different provinces in Spain*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 465-471.
49. File, T.M. *Current challenges in the treatment of community-acquired pneumonia*. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 1): S1-S4.
50. Karlowsky, J.A., Thornsberry, C., Jones, M.E., Evangelista, A.T., Critchley, I.A., Sahm, D.F. *Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002)*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 963-970.
51. García-de-Lomas, J., García-Rey, C., López, L., Gimeno, C. and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: The SAUCE project*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S2): 21-26.
52. Fenoll, A., Asensio, G., Jado, I. y cols. *Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S2): 13-19.
53. Zhanel, G.G., Walters, M., Laing, N., Hoban, D.J. *In vitro pharmacodynamic modelling simulating free serum concentrations of fluoroquinolones against multi-resistant Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 435-440.
54. Ioachimescu, O.C., Ioachimescu, A.G., Iannini, P.B. *Severity scoring in community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae: A 5-year experience*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 485-490.
55. Horcajada, J.P., Vila, J., Moreno-Martínez, A. y cols. *Molecular epidemiology and evolution of resistance to quinolones in Escherichia coli after prolonged administration of ciprofloxacin in patients with prostatitis*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 55-59.
56. Sahm, D.F., Thornsberry, C., Jones, M.E., Karlowsky, J.A. *Factors influencing fluoroquinolone resistance*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1651-1653.

57. Soriano, F. *Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria*. Med Clin Monogr (Barc) 2004; 5: 6-11.
58. Ball, P., Baquero, F., Cars, O. y cols. *Consensus group on resistance and prescribing in respiratory tract infections: Strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 31-40.
59. Brown, S.D., Rybak, M.J. *Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes and Haemophilus influenzae collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study*. J Antimicrob Chemother 2004; 54 (Suppl. S1): i7-i15.
60. Kardas, P. *Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 897-903.
61. Rittenhouse, B.E., Stinnett, A.A., Dulisse, B. y cols. *An economic evaluation of levofloxacin versus cefuroxime axetil in the outpatient treatment of adults with community-acquired pneumonia*. Am J Manag Care 2000; 6: 381-389.
62. Dalhoff, A., Schmitz, F.J. *In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 203-221.
63. Gudiol, F. *Tratamiento domiciliario frente al hospitalario de la neumonía adquirida en la comunidad*. Med Clin Monogr (Barc) 2004; 5: 33-36.
64. Falguera, M., Gudiol, F., Sabriá, M., Álvarez-Lerma, F., Cordero, E. *Infecciones en el tracto respiratorio inferior*. En: Aguado, J.M., Almirante, B., Fortún, J. (Eds.). *Protocolos clínicos SEIMC*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>
65. Chien, S.C., Rogge, M.C., Gisclon, L.G. y cols. *Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2256-2260.
66. Clark, L., Davis, C.W. *Experiences at a large teaching hospital with levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia*. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57 (Suppl. 3): S10-S13.
67. Querol-Ribelles, J.M., Tenías, J.M., Querol-Borrás J.M. y cols. *Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization*. Int J Antimicrob Agents 2004 (en prensa); on line.
68. Pletz, M.W., McGee, L., Jorgensen, J., Beall, B., Facklam, R.R., Whitney, C.G., Klugman, K.P., and the Active Bacterial Core Surveillance Team. *Levofloxacin-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in the United States: Evidence for clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3491-3497.
69. Blasi, F. *Role of levofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections (LRTIs)*. J Chemother 2004; 16 (Suppl. 2): 11-14.