

PNEUMÒNIA ADQUIRIDA EN LA COMUNITAT (NAC) TRACTAMENT ANTIMICROBIÀ

Sabadell, Juny 2008 (revisió)

COORDINADORS:

Dr. Juli Font (Urgències)

Dr. Bernat Font (Malalties Infeccioses)

Membres de l'equip d'elaboració de la Guia::

- Dr. Miguel Gallego (Pneumologia)
- Dr. Jordi Vallès (Unitat Cures Intensives)
- Dra. Dionisia Fontanals (Microbiologia)
- Dr. Anisi Moron (Farmàcia)
- Dr. Xavier Gallardo (Radiologia)
- Dra. Marta Andreu (Radiologia)
- Dr. Isaac Pons (MEF de Medicina Interna)
- Sra. Encarnación Risco (Infermeria Urgències)

Paraules clau: NAC, pneumònia, pneumònia comunitat, tractament pneumònia

INDEX

[1.INTRODUCCIÓ](#)

[2.DEFINICIÓ DE PNEUMÒNIA DE LA COMUNITAT \(NAC\)](#)

[3.ETIOLOGIA](#)

[4.ANAMNESI I EXPLORACIÓ FÍSICA](#)

[5.EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES](#)

[6.CRITERIS D'INGRÉS HOSPITALARI](#)

[6.1. Criteris clàssics de gravetat de la NAC \(ATS\)](#)

[6.2. Criteris d'ingrés a UCI modificats \(ATS/IDSA\)](#)

[6.3. Escales pronòstiques](#)

7. TRACTAMENT ANTIBIÒTIC

7.1. Pacients que no requereixen ingrés hospitalari (classe I i II de FINE)

7.2. Pacients que requereixen ingrés hospitalari

8. TRACTAMENT COADJUVANT I CONSIDERACIONS GENERALS

9. PREVENCIÓ

10. ESQUEMA DEL TRACTAMENT ANTIBIÒTIC

11. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓ ã

La pneumònia adquirida en la comunitat (NAC) és una de les infeccions més prevalent al nostre medi. Malgrat la utilització del tractament antibiòtic, continua mostrant una important morbimortalitat. És la infecció que amb més freqüència precisa de l'ingrés del pacient en un hospital, entre un 22% i 61% dels casos (un 9% a la unitat de cures intensives, UCI), amb una mortalitat global del 10% i que arriba a ser del 30% en persones d'edat avançada. En els països desenvolupats és la cinquena o sisena causa de mort i la primera d'origen infeccios. La incidència anual oscil·la entre 1 i 3 casos per 1.000 habitants, arribant a valors de 34 casos per 1.000 habitants en majors de 75 anys.

Està demostrat que l'aplicació d'una guia clínica en el tractament de la NAC comporta una disminució de la mortalitat als 30 dies, una disminució en >15% dels ingressos hospitalaris i una disminució en la duració dels ingressos hospitalaris (<1.5 dies).

Per ajudar al compliment d'aquests objectius la Corporació Parc Taulí decideix realitzar una actualització de la anterior guia/protocol disponible amb la participació de representants dels diferents serveis de l'hospital implicats en el tractament d'aquesta entitat.

S'ha portat a terme una cerca bibliogràfica a MeSH Database de PubMed consultant les guies de pràctica clínica, revisions, originals més significatius publicats en els darrers anys i s'han consultat els protocols clínics recomanats en els portals de les diferents societats mèdiques relacionades amb el tema així com els diferents llibres més utilitzats en el nostre àmbit.

El document proposat és una adaptació al nostre centre de les guies/protocols internacionals i nacionals consultats (1-7), manté una alta concordança amb aquests sense introduir variacions significatives i en els pocs punts on no existeix la suficient evidència les recomanacions es fan per consens.

La guia és aplicable a tots els pacients que consultin a la Corporació del Parc Taulí i es diagnostiquin d'una NAC. No introdueix cap tècnica ni tractament diferent als que s'utilitzen en la pràctica clínica actual. Va adreçada a tots els metges, especialment als metges especialistes en formació i a tots els professionals sanitaris de la corporació interessats en el tema.

El document cobreix especialment la part del tractament de la NAC.

L'objectiu principal és establir un tractament més homogeni, consensuat pels diferents especialistes i adaptat a la política antibiòtica de la corporació.

Es portarà a terme un control dels antibiòtics utilitzats des d'urgències i talls de prevalença semestrals o anuals dels pacients ingressats amb diagnòstic de NAC.

Es farà una revisió periòdica del document, fent una nova versió cada 2-3 anys si no hi han canvis rellevants abans.

2. DEFINICIÓ DE PNEUMÒNIA DE LA COMUNITAT (NAC) ã

La NAC és un procés infecciós que es desenvolupa en persones adultes en el sí de la població general i que afecta al parènquima pulmonar condicionant exsudació i condensació de l'espai aeri.

El diagnòstic sindròmic es basa en l'existència en un pacient no hospitalitzat en les darreres dos setmanes d'infecció aguda amb clínica respiratòria (febre, tos, expectoració purulenta, alteracions focals a l'auscultació pulmonar) i presència en la radiografia de tòrax d'un infiltrat agut no atribuïble a una altra causa.

Formes de pneumònia que queden excloses del concepte de NAC i que no són objectiu d'aquesta guia perquè requeriran d'un tractament diferenciat i individualitzat són:

- Pneumònia en pacients immunodeprimits: trasplantats d'òrgans sòlids, de medul·la òssia, pacients que han rebut tractament amb altes dosis de corticoides durant > 30 dies, immunodeficiències congènites o adquirides i pacients amb infecció per VIH amb CD4 < 350.
- Pneumònia associada a l'assistència mèdica:
 - o Pacients que reben tractament i.v. al domicili
 - o Assistència a hospitals o centres d'hemodiàlisi o tractament amb hemoderivats o amb antibiòtics intravenosos durant els 30 dies previs
 - o Pacients ingressats en un hospital d'aguts dos o més dies durant els 90 dies previs
 - o Pacients procedents de residències sociosanitàries
- Pneumònia per aspiració
- Pneumònia cavitada
- Pneumònia en pacients que han rebut tractament antibiòtic d'ampli espectre durant ≥ 7 dies consecutius en el darrers 3 mesos.

3. ETIOLOGIA ã

A fi de seleccionar el millor tractament possible, evitar efectes secundaris i resistències així com reduir costos, s'ha d'intentar arribar a un diagnòstic etiològic. Però, malgrat l'aplicació de les proves complementàries i estudis microbiològics disponibles, en un alt percentatge de casos (30%-56%), no s'aconsegueix establir el diagnòstic etiològic i el tractament és empíric.

Diversos estudis mostren com a gèrmens més freqüents en les NAC a Europa i superposable a Espanya els que es mostren en el quadre següent:

	Tractament ambulatori	Pacients hospitalitzats	Ingressats a UCI	Total
<i>S. pneumoniae</i>	19%	26%	22%	19-26%
Gèrmens atípics (1)	22%	18%	3%	3-22%
<i>Legionella spp</i>	2%	4%	8%	2-8%
<i>H. Influenzae</i>	3%	4%	5%	3-5%
<i>S. aureus</i>	0.2%	1%	8%	0.2-8%
Enterobacteris	0.4%	3%	7%	0.4-7%
Virus	12-18%	11%	5%	5-18%
No identificats	≥ 60%	44%	42%	40-60%
Mixtes (2)	-			8-14%

(1) *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *C.psittaci* i *C.burnetti*

(2) Hi ha associacions habituals per *S.pneumoniae* i *H.influenzae* amb gèrmens atípics

Hi ha també circumstàncies clínico-epidemiològiques que estan relacionades amb patògens específics:

Pacients grans	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, bacils gram negatius, L. pneumophila, anaerobis, virus influenza A i B, Moraxella catarrhalis</i>
Pacients grans institucionalitzats	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, bacils gram-negatius, Pseudomona aeruginosa, Chlamydia pneumoniae, anaerobis</i>
MPOC i tabaquisme	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, Chlamydia pneumoniae, L. pneumophila, Pseudomona aeruginosa, Moraxella catarrhalis</i>
Bronquiectàsies i fibrosi quística	<i>Pseudomona aeruginosa, S. aureus, Burkholderia cepacia, Sfenotrophomonas moltophilia, H. influenzae</i>
Alcoholisme	<i>S. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, anaerobis, S. aureus</i>
Contacte amb ocells i aus i animals de granja	<i>Chlamydia psittaci</i>
Contacte amb cavalls o ramaderia	<i>Coxiella burnetii</i>
Contacte amb conills	<i>Francisella tularensis</i>
Epidèmia gripal	Virus influenza, <i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. Aureus</i>
Boca sèptica i aspiració	Polimicrobiana, anaerobis
Infecció per VIH avançada	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, Pneumocystis jiroveci, M. tuberculosis</i>
Usuaris drogues via parenteral	<i>S. aureus, anaerobis</i>
Tractament amb corticoids	<i>S. aureus, Aspergillus, L. pneumophila</i>
Comorbiditat (DM, hepatopatia, insuficiència renal)	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, bacils gram negatius</i>
Us recent d'antibiòtics	<i>S. pneumoniae resistent, Pseudomona aeruginosa</i>
Mediterrani: Llevant i Catalunya	<i>L. pneumophila</i>
Exposició a aire condicionat, torres de refrigeració i aigua calenta	<i>L. pneumophila</i>
Zona nord: País Basc, Cantabria, nord de Castella-Lleó i Aragó	<i>Coxiella burnetii</i>
Viatge al sud-est asiàtic	<i>Burkholderia pseudomallei, coronavirus (síndrome de dificultat respiratòria greu), virus de la grip aviar</i>

En la taula següent s'expressa la sensibilitat dels principals gèrmens causants de pneumònia en la nostra àrea sanitària ¹ durant l'any 2006

GÈRMENS			
	<i>S.Pneumoniae</i>	<i>H. Influenzae</i>	<i>Moraxella</i>
Nº mostres total / invasius	121 / (49)	171 / -	59 / -

Sensibilitat total / ("invasius")

FÀRMACS			
Peni / ampicilina	58 / (69)	-	23
Amox-clavulànic	95 / (100)	99	100
Cefuroxima	79 / (85)	97	89
Cefotaxima	98 / (97)	100	100
Cefixime	-	99	100
Claritromicina	62 / (75)	63	89
Azitromicina	64 / (75)	98	96
Telitromicina	100 / (100)	98	100
Clindamicina	71 / (77)	-	-
Levofloxacino	98 / (100)	100	100
Ciprofloxacino	-	100	98
Cotrimoxazol	61 / (73)	67	79

Com a criteris etiològics tenim:

Definitius:

- Aïllament del germen a sang o líquid pleural o en algun focus metastàtic
- Aïllament del germen en l'aspirat traqueal en casos de TBC (BK), *Nocardia*, *Legionella* o virus influenza
- Criteris serològics (augment dels títols x 4)

Probables:

- Antígen de pneumococ en orina (+)
- Antígen de *Legionella* en orina (+)
- Cultiu (en mostres vàlides) per gèrmens diferents de *Legionella*. S'accepta com umbral per l'esput ³ 10⁶ org/mL; per BAL ³10⁴ i per Barlett ³10³

Possibles:

- Gram d'esput amb germen predominant (> 75%)
- Serologies a títols de:

³ 1/1024 per *Legionella*

³ 1/64 per *Mycoplasma pneumoniae*

³ 1/516 per *Chlamydia pneumoniae*

IgM > 1/16

4. ANAMNESI I EXPLORACIÓ FÍSICA ã

Els objectius són:

- Establir la sospita diagnòstica de NAC
- Orientació cap a l'etiologia de la NAC
- Avaluar la gravetat de la NAC

ANAMNESI:

- Antecedents epidemiològics
- Forma d'instauració i manifestacions clíniques, que junt als signes exploratoris i al patró radiològic ens permetrà classificar el síndrome en tres grups:

o **Síndrome típic:**

- o Començament agut en < 48 hores, calfreds, febre > 37.8°C, tos productiva, expectoració purulenta o rovellada i dolor pleurític. En ocasions, després de les primeres 24-48 hores pot aparèixer un herpes labial (més freqüent en la pneumònia pneumocòccica)
- o Auscultació de crepitants i/o buf tubàric
- o Radiologia amb condensació alveolar lobar o segmentària amb broncograma aeri
- o Gèrmens més freqüents: l'interès d'aquesta categoria clínica és per la seva associació amb l'etiologia pneumocòccica, encara que no és exclusiva d'ella, pot associar-se també a *Legionella*, a certs casos d'infecció per *Haemophilus*, *Klebsiella*, altres BGN i a estafilococs.

Síndrome atípic:

- o Tos no productiva, molèsties toràciques inespecífiques i manifestacions extrapulmonars com artromiàlgies, cefalea, odinofagia, alteració del nivell de consciència, vòmits, diarrees, etc.
- o Escassos signes auscultatoris
- o Radiologia variable: des d'afectació alveolar multifocal a patrons intersticials. Rarament hi ha afectació de lòbuls superiors i embassament pleural
- o Gèrmens més freqüents: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psitacci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, *Coxiella burnetti* i diversos virus respiratoris, encara que

ocasionalment aquests patògens també poden originar un síndrome típic

Síndrome mixte o indeterminat:

- Compleix característiques dels dos grups, amb una fase inicial suggestiva de síndrome atípic i una fase avançada suggestiva de síndrome típic
- Gèrmens més freqüents: la pneumònia per *Legionella* és representativa d'aquest grup

EXPLORACIÓ FÍSICA:

- Recollida obligatòria de les constants: Tensió arterial (TA). Freqüència cardíaca (FC). Temperatura (T^a). Freqüència respiratòria (FR). Saturació d'oxigen (SatO₂) deixant constància de la FiO₂
- Per aparells: estat general, hidratació i nutrició, coloració pell i mucoses, ús de musculatura accessòria, aparell respiratori, aparell cardiocirculatori, exploració abdominal, exploració neurològica, alteracions cutànies i adenopaties

5.EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES ã

- Perfil bàsic d'urgències (hemograma, coagulació, glucosa, urea, creatinina i ionograma)
- Perfil de insuficiència respiratòria (gasometria arterial,...), quan presenti FR \geq 30 rpm o SatO₂ \leq 92% o cianosi
- Rx tòrax (PA i L)
- Antígens a orina per *S. pneumoniae* i *Legionella spp*:

- **Antigen de *Legionella* del serogrup 1 en orina (S: 70% - E: 100% per el serogrup 1):**

- Es realitzarà de rutina a tots els pacients amb NAC que consultin a l'hospital
- La negativitat no exclou el diagnòstic
- Se sol positivitzar durant les primeres 24 hores de la malaltia i es manté positiu durant setmanes

- **Antigen per *S. pneumoniae* en orina (S: 70-90% i E: 80-100%):**

- Es realitzarà de rutina a tots els pacients amb NAC que consultin a l'hospital
- La negativitat no exclou el diagnòstic
- Poden haver-hi falsos positius en cas de colonització de vies respiratòries superiors per pneumococ i en pacients amb episodi previ de NAC durant els 3 mesos previs

- Altres estudis microbiològics:

- **Pacients tractats ambulatoriament:** els pacients amb NAC que es tractin de forma ambulatoria, no requeriran de rutina altres exàmens microbiològics

- **Pacients que requereixin d'ingrés hospitalari o observació 24-48 hores:**

- Hemocultius (2): practicar dues extraccions seriades, de dos llocs diferents, separades uns 20-30 minuts entre elles; sempre abans de l'inici del tractament antibiòtic i preferentment quan el pacient té febre. En casos d'alta gravetat es poden fer les dues extraccions de manera seqüencial en braços diferents per no retardar l'inici de l'antibioticoteràpia.

- Estudi d'esput: Realitzar-ho quan la mostra sigui valorable (> de 25 leucos x camp i < 10 cèl·lules epitelials x camp), no estigui rebent tractament antibiòtic i es pugui processar en condicions de temps i per personal adient (< 30 minuts). En casos "greus" **no** ha de retardar el tractament empíric (> 8 h de demora s'associa a una > mortalitat).

Indicacions:

Gram i cultiu d'esput de rutina en pacients que requereixin ingrés a unitat de crítics.

Gram i cultiu d'esput quan existeixi: fallo de tractament ambulatori, pneumònia cavitada, MPOC, alcoholisme, positivitat de la antigenúria (en casos de *legionella* realitzar-ho en mitjans específics), presència d'embassament pleural. Útil si se sospita TBC, *Nocardia*, *Legionella* (cultiu en mitjà específic, per tant indicar a la petició la sospita etiològica). Si hi ha sospita de *pneumocystis* cal fer esput induït o BAL.

- Toracocentesi i estudi del líquid pleural:

Quan es detecti embassament pleural (> 10 mm en la radiologia en decúbit lateral). Si hi ha escàs líquid pleural també es pot sol·licitar toracocentesi eco-guiada.

Estudi del líquid: bioquímica, pH, Gram i cultiu

- Proves "invasives" (BAS, BAL, catèter telescopat o punció pulmonar) no es recomanen de rutina i sols en NAC que requereixin intubació o presentin fallo de la resposta terapèutica.

6.CRITERIS D'INGRÉS HOSPITALARI ã

- És una de les decisions més importants realitzades pel clínic en la NAC i que té un gran impacte en factors pronòstics, econòmics i socials.
- Hi han diferents criteris per avaluar la gravetat de la NAC:

1. Criteris clàssics de gravetat de la NAC [American Thoracic Society (ATS)]

2. Criteris d'ingrés a UCI en la NAC greu modificats [American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA)]

3. Escales pronòstiques: FINE i CURB-65

6.1. Criteris clàssics de gravetat de la NAC (ATS): ã

NAC greu	NAC molt greu
- Alteració del nivell de consciència	- Xoc
- Taquipnea ≥ 30 rpm	- Coma
- Hipotensió arterial	- Coagulació intravascular disseminada
- Insuficiència respiratòria (1)	- Meningitis
- Insuficiència renal aguda, Oligúria (diuresi < 20 mL/hora), Urèmia (BUN ≥ 20 , urea ≥ 45 mg/dL)	- Necessitat de ventilació mecànica
- Anèmia, Leucopènia (en NAC típica) < 4.000 L/mm ³ o leucocitosi > 30.000 L/mm ³ , Plaquetopènia < 100.000 /mm ³	- Necessitat d'hemodiàlisi
- Hipoalbuminèmia	
- Hipotèrmia $< 36^{\circ}\text{C}$	
- Afectació de més d'un lòbul (2)	
- Embassament pleural	

(1): $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ (< 200 en cas de MPOC), $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg que no corregeix be amb O_2 al 30%. En els pacients ancians, correcció de la pO_2 amb l'edat (pO_2 normal = $109 - \text{edat} \times 0.43$) i en els afectats de hipoxèmia arterial crònica, la pO_2 per incloure'ls com insuficiència respiratòria aguda serà més baixa que la habitual

(2): extensió important de la pneumònia o augment del 50% en el tamany dels infiltrats radiològics durant les primeres 24-48 h de tractament

6.2. Criteris d'ingrés a UCI modificats (ATS/IDSA): ã

La presència d'1 criteri major és indicació d'ingrés a UCI i en els pacients que reuneixin almenys 3 criteris menors també es recomana l'ingrés a UCI o unitat d'alt nivell de monitoratge. Els criteris poden estar presents a l'ingrés o aparèixer durant el curs evolutiu.

Criteris Majors	Criteris Menors (*)
- Necessitat de ventilació mecànica	- FR ≥ 30 rpm
- Xoc sèptic que necessiti de drogues vasopresores	- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
	- Afectació multilobar (≥ 2 lòbuls)
	- Confusió/desorientació

- Urèmia (BUN \geq 20 mg/dL urea \geq 45 mg/dL)
- Leucopènia (<4000/mm³) (1)
- Trombocitipènia (<100000/mm³) (1)
- Hipotèrmia (< 36°C)
- PA < 90 mmHg que requereixi fluidoterapia agressiva

(*): altres criteris a considerar són: hipoglucèmia en pacients no diabètics, intoxicació alcohòlica aguda o síndrome d'abstinència alcohòlica, hiponatrèmia, acidosi metabòlica inexplicable o elevació de nivells de lactat, cirrosi, esplenectomia (1) quan és resultat de la infecció

6.3. Escales pronòstiques: ã

FINE i CURB-65. Són instruments per pronosticar mortalitat i es poden utilitzar per prendre decisions in situ. A urgències són útils per ajudar a decidir la ubicació més apropiada del pacient en funció de la probabilitat de mala evolució i per establir el tractament antibiòtic empíric més adient. S'ha de tenir present però, que no valoren les raons psicosocials per a l'hospitalització i que no han de substituir al bon judici clínic del metge, que supera moltes vegades qualsevol sistema quantificatiu. En el nostre àmbit utilitzarem el FINE. En general es considera que l'escala de FINE és més útil per detectar pacients amb baix risc de mortalitat i la CURB-65 pels de risc més elevat.

CURB-65: norma de la British Thoracic Society per definir la pneumònia greu d'origen comunitari. Classifica als pacients en 3 grups de menor a major risc de mortalitat segons la presència de 5 variables sencilles: C (confussion), U (urea), R (respiratory frequency), B (blood pressure)

- Variables:

- Confusió. Desorientació en temps, espai i persona
- BUN > 20 mg/dL (urea > 45 mg/dL)
- Freqüència respiratòria > 30 rpm
- PAS < 90 mmHg o PAD < 60 mmHg
- Edat > 65 anys

Grups:

- Grup I: 1 o cap variable, baixa mortalitat (1.5%), tractament ambulatori
- Grup II: 2 variables, mortalitat intermèdia (9.2%), considerar ingrés / tractament supervisat
- Grup III: 3 o més variables, mortalitat elevada (22%), tractament hospitalari

FINE [Pneumonia Severity Index (PSI)]: classifica als pacients en 5 classes segons la puntuació obtinguda en el següent score:

PUNTS	
FACTORS DEMOGRÀFICS	

HOME (edat)	Anys
DONA (edat)	Anys -10
ESTÀNCIA EN RESIDÈNCIA	+ 10
MALALTIES COEXISTENTS	
NEOPLÀSIA	+30
MALALTIA HEPÀTICA	+20
FRACÀS CARDÍAC CONGESTIU	+10
MALALTIA Cerebrovascular	+10
MALALTIA RENAL	+10
EXAMEN FÍSIC	
ALTERACIÓ NIVELL CONSCIÈNCIA	+20
FREQÜÈNCIA RESPIRATÒRIA \geq 30 rpm	+20
PAS < 90 mmHg	+20
T ^a < 35°C o > 40°C	+15
FREQÜÈNCIA CARDÍACA \geq 125 bpm	+10
DADES LABORATORI	
PH ARTERIAL < 7,35	+30
BUN > 30 mg/dL (urea > 65 mg/dL) o Creat > 1.5 mg/dL	+20
Na < 130 mEq/L	+20
GLUCOSA > 250 mg/dL	+10
Htc < 30 %	+10
PO2 < 60 mmHg	+10
EMBASSAMENT PLEURAL	+10

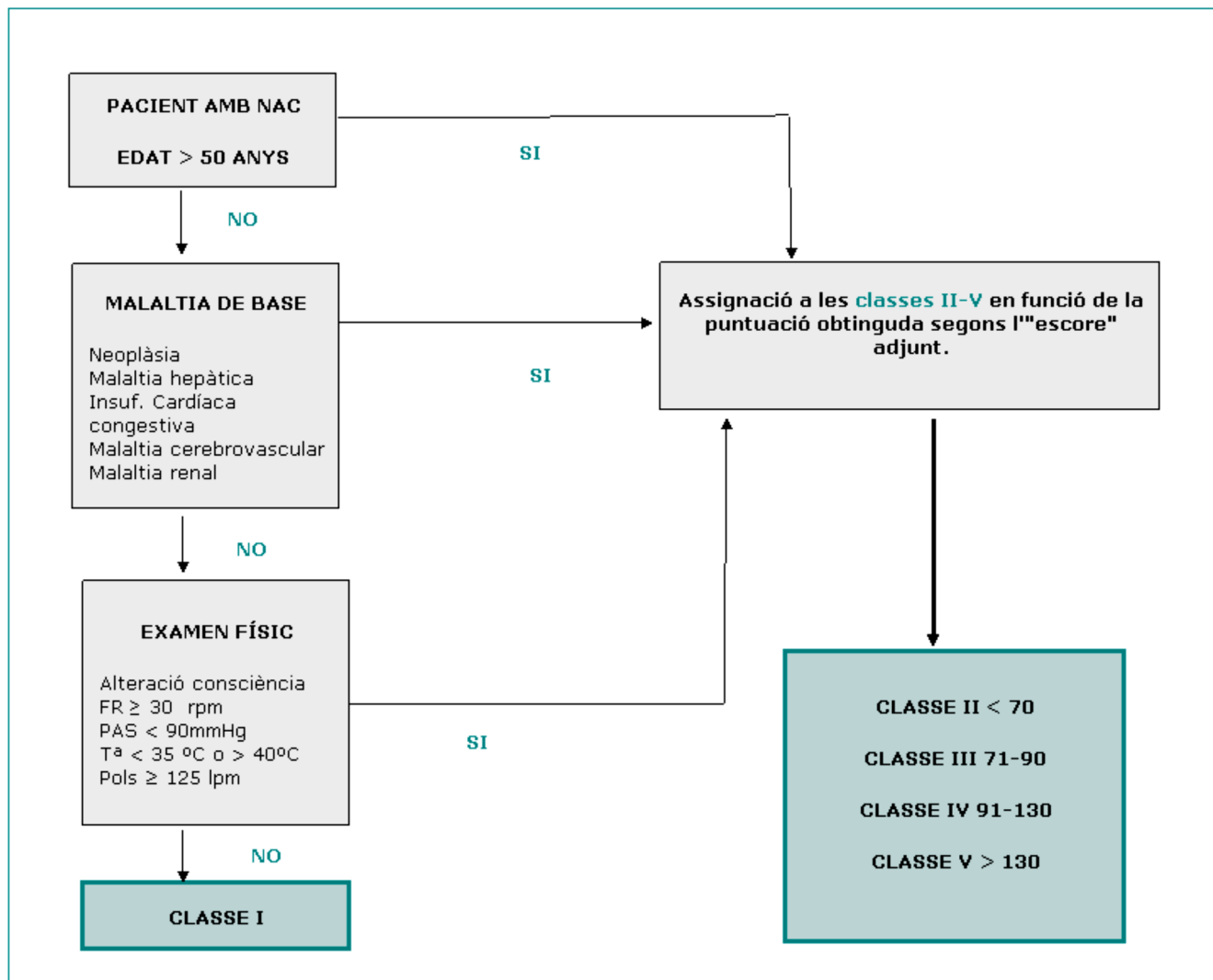
Classes de FINE:

- Classe I: nivell de menor severitat. S'hi inclouen els pacients \leq 50 anys que no tinguin cap de les malalties de base mencionades anteriorment, i tant les troballes a la exploració física com les derivades de les exploracions complementàries són normals o mínimament alterades i l'estat de consciència és normal
- Classe II: puntuació \leq 70
- Classe III: puntuació 71-90
- Classe IV: puntuació 91-130
- Classe V: puntuació > 130

Classe	Risc Mortalitat	Lloc Tractament
I i II	0,1-0,7%	Ambulatori

III	2,8%	Observació hospital
IV	8,3-9,3%	Ingrés hospital
V	27-31%	Ingrés hospital: consultar Semicrítics/ UCI?

Esquema NAC segons l'escala pronòstica FINE:



7. TRACTAMENT ANTIBIÒTIC ã

Es recomana començar-lo precoçment, abans de què passin 4 hores des del diagnòstic, el que redueix tant la mortalitat com la estada mitja hospitalària.

7.1. Pacients que no requereixen ingrés hospitalari (classe I i II de FINE): ã

7.1.1. Pneumònia típica (pacients amb síndrome típica) o Antigenúria per pneumococ positiva. Pautes d'elecció:

1. Amoxicil·lina 1 g/8h/VO/7-10 dies
2. Amoxicil·lina-clavulànic (*) 875-125 mg/8h/VO/7-10 dies o 2000-125 mg/12h/VO/7-10 dies
3. Levofloxacino 500 mg/dia/VO/7-10 dies o Moxifloxacino (**) 400 mg/dia/VO/7-10 dies, en els casos d'al·lèrgia als betalactàmics

7.1.2. Pneumònia atípica amb Antigenúria negativa: pacients amb síndrome atípica. Pautes d'elecció:

1. Claritromicina 500 mg/12h/VO/10-14 dies o Azitromicina 500 mg/dia/VO/5 dies (***)
2. Levofloxacino 500 mg/dia/10-14 dies o Moxifloxacino (**) 400 mg/dia/10-14 dies en casos d'al·lèrgia a macròlids

7.1.3. Pneumònia indeterminada amb Antigenúria negativa: pacients que tenen característiques dels dos grups anteriors. Pautes d'elecció:

1. Levofloxacino 500 mg/dia/VO/7-14 dies o Moxifloxacino (**) 400 mg/dia/VO/7-14 dies
2. Amoxicil·lina 1 g/8h/VO/10-14 dies + Azitromicina 500 mg/dia/VO/5 dies

7.1.4. Pneumònia per *Legionella* (Antigenúria per *Legionella* positiva): pautes d'elecció:

1. Levofloxacino 500 mg/dia/VO/10-14 dies.
2. Azitromicina 500 mg/dia/VO/5 dies o Claritromicina 500 mg/12h/VO/10-14 dies.

Consideracions:

(*) indicats en pacients grans amb algun grau d'incapacitat, alcoholisme, MPOC, cirrosi hepàtica, tractament amb corticoides, diabètics, insuficiència cardíaca o insuficiència renal, tractament antibiòtic en els darrers 3 mesos. Són circumstàncies que determinen colonització d'orofaringe per enterobactèries.

(**) a tenir en compte una nota informativa recent (21/02/08) de l'Agència Espanyola del Medicament sobre moxifloxacino, informant de que el tractament amb moxifloxacino es pot associar a aparició d'hepatotoxicitat greu i a reaccions cutànies ampolloses greus tipus síndrome de Stevens-Johnson. Es desconeix per el moment la seva freqüència amb precisió.

(***) tenir en compte que en el nostre medi amb una taxa de resistència del pneumococ als macròlids del 38% i amb un fenotip que confereix una alta resistència als macròlids (MIC >16), valorar donar-los sols en casos individualitzats amb alta sospita de gèrmens "atípics".

Control clínic evolutiu en 48-72 h pel seu metge de capçalera en tots aquests casos.

7.2. Pacients que requereixen ingrés hospitalari: ã

1. **Pacients de classe III: instaurar pauta segons apartat anterior. Millor per via IV durant l'observació a urgències**
2. **Pacients de classe IV/V:**

a. Si no compleix criteris d'ingrés a UCI: pautes d'elecció

- i. Ceftriaxona 1-2 g/24h/IV + Azitromicina 500 mg/24h/IV
- ii. Levofloxacino 500 mg/12-24h/IV

b. Si compleix criteris d'ingrés a UCI:

i. Pautes d'elecció:

1. Ceftriaxona 2 g/24h/IV + Azitromicina 500 mg/24h/IV
2. Ceftriaxona 2 g/24h/IV + Levofloxacino 500 mg/12h/IV

ii. Pautes alternatives en cas d'al·lèrgia a betalactàmics:

1. Levofloxacino 500 mg/12h/IV + Vancomicina 1 g/12h/IV
2. Aztreonam 1-2 g/8-12h/IV + Levofloxacino 500 mg/12h/IV

c. Pneumònia per *Legionella* (Antigenúria *legionella* positiva):

i. Amb o sense criteris d'ingrés a UCI:

1. Levofloxacino 500 mg/12-24h/IV (pauta d'elecció)
2. Azitromicina 500 mg/24h/IV en casos d'al·lèrgia a quinolones

Consideracions sobre casos especials:

- Sospita fonamentada de possible infecció per pseudomones: colonització prèvia per *Pseudomona*, MPOC amb > 4 cursos de tractament antibiòtic en el darrer any, fibrosis quística, bronquiectàsies e immunodeprimits.

Pautes d'elecció:

- a. Piperacil·lina-tazobactam 4 g/6h/IV + Ciprofloxacino 400 mg/8h/IV o Levofloxacino 500 mg/12h/IV (cobertura per *Legionella*).
- b. Aztreonam 2 g/8h/IV + Levofloxacino 500 mg/12h/IV (en casos d'al·lèrgia a betalactàmics)

- Sospita fonamentada d'aspiració: pacients amb trastorn de consciència crònic o episòdic, alteracions de la deglució i boca sèptica, regurgitació, etc. Pautes elecció:

- a. Amoxicil·lina/clavulànic 2 g/8h/IV
- b. Levofloxacino 500 mg/12h/IV + Clindamicina 600 mg/6h/IV

c. Ertapenem 1 g/24h/IV (*)

(*) en casos de microorganismes (BGN) productors de BLEAs (betalactamasses d'ampli espectre) i si es vol augmentar la cobertura per possibilitat de Legionella o altres gèrmens atípics afegir Azitromicina 500 mg/24h/IV o Levofloxacino 500 mg/12-24h/IV.

- NAC amb empiema (protocol empiema): la pauta resultant de les anteriors consideracions haurà de ser readaptada o complimentada de forma que el règim a administrar englobi un fàrmac amb cobertura d'anaerobis.
- Pneumònia en pacients grans institucionalitzats en centres de llarga estada: hi ha poques dades per fer una recomanació però s'ha de cobrir el *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, BGN freqüents i *S. aureus*. Un règim adient és una quinolona: Levofloxacino 500 mg/12-24h/VO o IV o Moxifloxacino 400 mg/24h/VO.

DURACIÓ DEL TRACTAMENT: no està clarament establerta, la recomanació general és entre 7-14 dies. S'haurà d'adaptar a la gravetat de la infecció i al germen responsable:

- Alguns autors recomanen 7-10 dies per les NAC tractades ambulatoriament

- De 10-14 dies per les NAC que requereixen de tractament hospitalari

- Altres autors recomanen perllongar el tractament un mínim de 15 dies si hi ha cavitació, afectació multilobar, pneumònia necrotitzant per BGN, aïllament de *pseudomona*, si és per *Legionella*, *S. aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*

8. TRACTAMENT COADJUVANT I CONSIDERACIONS GENERALS ã

1. Hidratació adequada
2. Tractament del dolor: paracetamol o paracetamol amb codeïna. La febre és el millor indicador de resposta al tractament, per tant utilitzarem antitèrmics sols quan la febre sigui molt alta i/o comprometi la funció cardíaca o respiratòria
3. Oxigenoteràpia
4. Profilaxi antitrombòtica
5. Mobilització precoç
6. En pacients greus utilitzar via IV. Passar a VO quan tolerin via digestiva i els signes vitals estiguin estables > 24 hores (T^a > 37.8°C, FC ≤ 100 bpm, FR ≤ 24 rpm, PAS ≥ 90mmHg, SatO₂ ≥ 90% o pO₂ ≥ 60 mmHg a aire ambient amb nivell de consciència normal)
7. Ajustar dosi d'antibiòtic a la funció renal
8. Antitussígens VO (codeïna o dextrometorfà) si els accessos de tos són "excessius" i comporten fatiga i dolor pleurític significatius
9. Mucolítics per via inhalatòria (nebulitzats) si es creuen indicats
10. Broncodilatadors en cas de presència de broncospasme
11. Valorar drenatge pleural quan sigui necessari
12. Una vegada identificat el patogen responsable, exclosa comorbiditat i comprovada la seva sensibilitat, s'haurà d'adaptar el tractament de forma "específica"
13. Abans de l'alta avaluar indicació de vacunació pneumocòccica/ antigripal
14. CONTROLS "A POSTERIORI":
 - En pacients > 40 anys i fumadors: realitzar control Rx als 2-3 mesos (despistatge de processos subjacents)

- La milloria/resolució radiològica pot tardar fins:
 - 4 setmanes en < 50 anys.
 - Sols en un 20-30% dels MPOC es resolt a les 4 setmanes
 - Sols en un 55% dels casos de *Legionella* es resolt als 3 mesos

15. FALLOS EN LA RESPONSA AL TRACTAMENT: malgrat tot, un 10-15 % dels pacient amb NAC i hospitalitzats presenten una evolució no satisfactòria. Quan no hi ha millora en les primeres 72 hores d'iniciat el tractament pensar en mala resposta.

Causes de falta de resposta:

<ul style="list-style-type: none"> • Tractament inapropiat o inefectiu 	<ul style="list-style-type: none"> • Patògens resistents al tractament antimicrobià o no coberts (1) • Patògens infreqüents (fongs, paràsits, micobacteris) • Duració, posologia o via d'administració inapropiada • Falta de complementació
<ul style="list-style-type: none"> • Alteració dels mecanismes de defensa 	<ul style="list-style-type: none"> • Locals. Pneumònia recurrent (2) • Immunodeficiències sistèmiques
<ul style="list-style-type: none"> • Presència de complicacions 	<ul style="list-style-type: none"> • Empiema • Focus sèptics a distància (3) • Flebitis o infeccions por catèter • Febre per fàrmacs • Pneumònia nosocomial • Altres complicacions no infeccioses (4)
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic incorrecte (5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Embòlia pulmonar. Infart pulmonar • Carcinoma broncogènic o metastàtic • Edema agut de pulmó • Hemorràgia pulmonar • Pneumònia eosinòfila • Pneumonitis por hipersensibilitat • Pneumonitis intersticial aguda • Vasculitis pulmonars • Pneumònia organitzada citogenètica • Segrest pulmonar • Cos estrany

(1) Considerar microorganismes atípics si no estan coberts. Moltes de les pautes proposades tampoc cobreixen adequadament *S. aureus*. En algunes regions, les soques de *H. influenzae* productor de betalactamases pot superar el 30%. Altres patògens poden fer-se resistents durant el tractament

(2) La pneumònia recurrent és la que torna a aparèixer després d'un període asimptomàtic i després de la resolució radiològica. Passa sobre tot en pacients amb MPOC, bronquiectàsies, cardiopaties, fibrosi quística e immunodeficiències. Si apareixen sempre en el mateix lòbul, s'ha de sospitar la coexistència d'una obstrucció bronquial

(3) Meningitis, artritis sèptica, pericarditis, endocarditis

(4) Insuficiència renal o cardíaca, síndrome de distrès respiratori agut, etc

(5) Diagnòstic diferencial

9. PREVENCIÓ ã

- Vacunació pneumocòccica: Provoca una resposta humoral que disminueix a partir dels 5-10 anys. La revacunació està formalment contraindicada abans d'haver passat 3 anys. Hi ha 2 tipus de vacuna: la polisacàrida 23-valent i la heptavalent-conjugada. En els adults utilitzem la polisacàrida 23-valent. Indicacions:

- Edat > 65 anys
- Persones amb edats compreses entre els 2 i els 65 anys:
 - Malaltia pulmonar o cardíaca crònica
 - Diabetis mellitus
 - Alcoholisme, malaltia hepàtica crònica
 - Asplènia funcional o anatòmica

- Pacients immunodeprimits majors de 2 anys:
 - Infecció per virus de la immunodeficiència humana (VIH)
 - Immunodeficiències congènites
 - Síndrome nefròtic e insuficiència renal
 - Tractament immunosupressor (inclòs els trasplantats)

- Vacuna antigripal: La inactivada es pot administrar a tots els subjectes > de 6 mesos d'edat, inclosa tant la població sana com la portadora de malalties cròniques. Les recomanacions prioritàries de la vacunació són:

- Població amb risc elevat de complicacions:
 - Edat ≥ 65 anys
 - Adults i nens amb malalties pulmonars o cardiovasculars, inclòs l'asma
 - Persones internades en institucions tancades
 - Adults i nens sotmesos a vigilància mèdica o hospitalització durant l'any anterior a causa de malalties cròniques metabòliques (inclòs la diabetis mellitus), disfunció renal, hemoglobinopaties o estats de immunodeficiències (inclosos els causats per fàrmacs o per el VIH)
 - Nens i adolescents (6 mesos-18 anys) tractats durant llargs períodes amb àcid acetilsalicílic (per evitar aparició de síndrome de Reye)

- Dones gestants que es trobin en el segon o tercer trimestre de l'embaràs durant l'època gripal
- Nens entre 6 i 23 mesos d'edat

- Població amb risc de transmissió de la grip a persones d'alt risc:

- Personal sanitari en contacte amb pacients
- Treballadors en residències geriàtriques o cuidadors de pacients amb malalties cròniques
- Treballadors en residències i centres d'acolliment de persones amb risc elevat
- Personal que dona assistència domiciliària a persones de risc elevat
- Convivents domiciliaris (inclosos els nens) amb persones d'alt risc
- Convivents amb nens menors de 24 mesos

- Persones que realitzen serveis especials a la comunitat o estan en contacte directe amb la població:

- Dependents i caixers en establiments públics
- Guies turístics
- Estudiants

- La vacunació es podrà oferir en el control posterior a les persones en què estigui indicada i no la hagin rebut o peel seu metge de capçalera posteriorment

- Evitar tabaquisme

10.ESQUEMA DEL TRACTAMENT ANTIBIÒTIC ã

	Sd. Clínic-Radiològic/ Etiologia	Tractaments elecció	Tractaments alternatius
NAC FINE I, II i III	Sd. Típic o Pneumònia pneumocòccica	1. Amoxicil·lina 1g/8h/VO/7-10d	1. Amoxicil·lina/Clavulànic 875mg/8h o 2g/12h/VO/7-10d (*) 2. Levofloxacinó 500mg/24h/VO/7-10d (***) 3. Moxifloxacinó 400mg/24h/VO/7-10d (**)(***)
	Sd. Atípic amb Antigenúria negativa	1. Azitromicina 500mg/24h/VO/5d (*****) 2. Claritromicina 500mg/12h/VO/10-14d (*****)	1. Levofloxacinó 500mg/24h/VO/10-14d (*****) 2. Moxifloxacinó 400mg/24h/VO/10-14d (**)(****)
	Sd. Indeterminat amb Antigenúria negativa	1. Levofloxacinó 500mg/24h/VO/7-10d 2. Moxifloxacinó 400mg/24h/VO/7-10d (**) 3. Amoxicil·lina 1g/8h/VO/10-14d + Azitromicina 500mg/24h/VO/5d	

Pneumònia per Legionella	1. Levofloxacin 500mg/24h/VO/10-14d	1. Azitromicina 500mg/24h/VO/3-5d 2. Claritromicina 500mg/12h/VO/10-14d

() indicats en > 60-65 anys, alcoholisme, MPOC, tractament amb corticoides o ATB últims 3 mesos, institucionalitzat, diabètics, insuficiència cardíaca o insuficiència renal*

*(**) a tenir en compte una nota informativa recent (21/02/08) de l'Agència Espanyola del Medicament sobre alerta de seguretat de moxifloxacin, informant de que el tractament amb moxifloxacin es pot associar a aparició d'hepatotoxicitat greu i a reaccions cutànies ampolloses greus tipus síndrome de Stevens-Johnson. Es desconeix per el moment la seva freqüència amb precisió*

*(***) en casos d'al·lèrgia a betalactàmics*

*(****) en casos d'al·lèrgia als macròlids*

*(*****) tenir en compte que en el nostre medi amb una taxa de resistència del pneumococ als macròlids del 38% i amb un fenotip que confereix una d'alta resistència als macròlids (MIC >16), valorar donar-los sols en casos individualitzats amb alta sospita de gèrmens "atípics"*

	Diagnòstic	Criteris d'UCI	Tractaments elecció	Tractaments alternatius
NAC FINE IV/ V	Pneumònia pneumocòccica o Pneumònia amb Antigenúria Negativa	No	1. Ceftriaxona 1-2g/24h/IV + Azitromicina 500mg/24h/IV o VO (**) 2. Levofloxacin 500mg/12h/IV	
		Si	1. Ceftriaxona 2g/24h/IV + Azitromicina 500mg/24h/IV (**) 2. Ceftriaxona 2g/24h/IV + Levofloxacin 500mg/12h/IV	1. Levofloxacin 500mg/12h/IV (+/-) Vancomicina 1g/12h/IV (*) 2. Aztreonam 2g/8-12h/IV + Levofloxacin 500mg/12h/IV (*)
	Pneumònia per Legionella	No	1. Levofloxacin 500mg/12-24h/IV	1. Azitromicina 500mg/24h/IV (***)

Si	1. Levofloxacino 500mg/12h/IV	1. Azitromicina 500mg/24h/IV (***)

(*) en cas d'anafilàxia a betalactàmics

(**) basat en disminució de mortalitat amb la biteràpia d'una cefalosporina de 3 generació amb un macròlid en comparació a la monoteràpia amb una cefalosporina de 3 generació en la pneumònia pneumocòccica greu bacterièmica

(***) en casos d'al·lèrgia a quinolones

11. BIBLIOGRAFIA

- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72. Disponible a <http://www.thoracic.org/>
- Woodhead M, Blasi F, Ewing S y cols. ERS Task Force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-1180. Disponible a <http://www.escmid.org/>
- Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Espanyola de Neumologia y Cirugía Toràcica (SEPAR) *Arch Bronconeumol*. 2005 May;41(5):272-89. Disponible a <http://www.separ.es>
- J. Pachón, M. Falguera, F. Gudiol, M. Sabrià, F. Álvarez-Lerma, E. Cordero. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Protocolos Clínicos SEIMC: Infecciones en el tracto respiratorio inferior, Neumonía adquirida en la comunidad. Disponible a <http://www.seimc.org>
- Elena Loza Fernández, Ana Planes, Marta Rodríguez. *Procedimientos en Microbiología Clínica, segunda edición. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. Disponible a <http://www.seimc.org>
- Protocolos de enfermedades infecciosas. Capítulo II, Infecciones de las vías respiratorias inferiores, Neumonía adquirida en la comunidad. Disponible a <http://www.fesemi.org>
- S. Bonet Monné, A. Casals Font, J. M. Cots Yago, V. Falcó Ferrer, M. I. González Saavedra, I. Hospital Guardiola, A. Luque Alonso, A. Pahissa Berga, J. Pericas Bosch, M. T. Serrano de Marco, P. J. Simonet Aineto, D. Van Esso Arvolave. *Guies de Pràctica Clínica i Material Docent, Patologia Infecciosa del Tracte Respiratori Baix*. Generalitat de Catalunya Departament de Salut, Institut Català de la Salut. Decembre 2006. Disponible a <http://www.gencat.net/ics>
- Carratalá J., Mykietiuik A., Fernández-Sabé N. Y cols. Health Care-Associated Pneumonia Requiring Hospital Admission. *Arch Intern Méd* 2007; 167(13):1393-1399
- Sharpe BA, Flanders SA. Community-acquired pneumonia: a practical approach to management for the hospitalist. *J Hosp Med* 2006; 1:177-190
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002; 20: 20-27
- García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ, García Sánchez E. Microbiología de la infección respiratoria de vías bajas. *Emergencias* 2003; 15:S8-S14
- Molinos Martin L. Frecuencia y relevancia de la etiología polimicrobiana en la neumonía. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 22-26
- Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2562-72.

14. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among Medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001; 119:1420-6.
15. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003; 123:1503-11.
16. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440-4.
17. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-42.
18. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:389-95.
19. Weiss K, Low DE, Cortes L, et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004; 11:589-93.
20. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991-2001.
21. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:10-21.
22. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med* 2004; 117(Suppl 9A):5S-11S.
23. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 21;144(6):415-20.
24. File TM Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S159-64.
25. File TM Jr. y Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia *Clin. Infect Dis* 2003; 36:396-8.
26. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Hak E y col. 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.
27. Larry M, Baddour LM, Victor L, Yu VL, Keith P, Klugman KP y col. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440-44.
28. Rosón B, Carratalá J, Fernández-Sabé N y col. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502-08.
29. Lonks JR, Garau J, Gomez L y col. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2000; 35:556-64.
30. Álvarez Martínez C J. Neumonía adquirida en la comunidad. *Fundamentos del tratamiento. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2003; 1:1-10 [Texto completo]
31. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hausa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A Prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.
32. James LI, James J. Plorde, Larry G. Carlson. Effects of Volume and Periodicity on Blood Cultures. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 2829-2831
33. *Guía de terapeutica antimicrobiana. Sandford* 2007
34. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2008. MensaJ, GatellJM, R. Azanza Dominguez-Gil a, Jimenez de AntaMT, Prats G. 18ª edición. Ed. Elsevier Masson.*
35. *Infecciones en Urgencias 2006 . MensaJ, GatellJM, Jimenez de AntaMT, Prats G, Dominguez Gil A.*