



# Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 15, núm. 1. 2003. ISSN 0213-7801  
ISSN 1579-9441 (Internet)

## PRESENTACIÓN

Conseguir un uso correcto de los medicamentos es uno de los objetivos del Departament de Sanitat i Seguretat Social, y una herramienta fundamental para alcanzarlo es poner a disposición de los profesionales sanitarios información científica, objetiva y actualizada sobre los medicamentos.

Desde que en el año 1987 se editó el primer número del Butlletí d'Informació Terapèutica, ha pasado por diversas etapas, manteniéndose siempre fiel a la vocación de ser un vehículo de transmisión de información independiente.

Durante todo este tiempo, la redacción de este Boletín se ha hecho desde la Fundació Institut Català de Farmacologia y los contenidos se han consensuado en el seno de la Comissió d'Informació Terapèutica, constituida por profesionales de reconocido prestigio en diversas disciplinas relacionadas con la farmacoterapéutica. Con el rigor de su trabajo el BIT se ha convertido en un instrumento útil para los profesionales en la toma de decisiones terapéuticas. Por esto, es necesario agradecer a todos aquellos que han participado en su elaboración el esfuerzo y la dedicación que han permitido situar esta publicación entre las más apreciadas por sus lectores.

Es un hecho que actualmente se genera una gran cantidad de información sobre medicamentos en diversos formatos y que el avance del conocimiento y de las nuevas tecnologías es imparable. Pero a la vez, esta gran cantidad de fuentes de información hace más difícil la actualización de los conocimientos a nivel personal. Por esta razón, desde el Departament de Sanitat i Seguretat Social se ha considerado oportuna la puesta en funcionamiento de un órgano que sea capaz de aglutinar los esfuerzos de los diferentes centros de información de medicamentos existentes y optimizar de esta forma los recursos para dar cobertura a todos los profesionales sanitarios de Cataluña.

De esta manera nace el Centre d'Estudis, Documentació i Informació de Medicaments de Catalunya (CEDIMCAT), órgano del Departament de Sanitat i Seguretat Social, adscrito a la Direcció General de Recursos Sanitaris, que ha de actuar como centro de seguimiento, estudio, debate y difusión de información, dirigido tanto a los ciudadanos como a los profesionales sanitarios, en materia de medicamentos.

Como consecuencia de su puesta en funcionamiento, este *Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social*, manteniendo los principios que informaron su creación, se incorpora como un instrumento más en la tarea informativa de este Departamento, a través del CEDIMCAT.

Así pues, con este número se inicia una nueva etapa del BIT, incorporando algunos cambios que se reflejan a nivel editorial. Sobre todo, es necesario mencionar que los artículos pasan a ser elaborados por profesionales conocedores del tema concreto. Previa propuesta del coordinador del BIT, en el seno de la Comissió d'Informació Terapèutica se hace la selección de los expertos, de los temas y de los puntos principales que deben tratarse en su abordaje, así como la revisión final de los textos.

Finalmente, se incorpora la posibilidad de suscripción on-line a través de la web del Departament de Sanitat i Seguretat Social [www.gencat.es/sanitat](http://www.gencat.es/sanitat), donde también se pueden encontrar publicados los últimos números en formato pdf. Esta opción permite a los suscriptores recibir el BIT por correo electrónico con mucha más agilidad que en formato papel, que sería necesario reducir al mínimo de acuerdo con las últimas tendencias.

Deseamos que esta nueva orientación del Boletín cumpla su objetivo y continúe proporcionando información farmacológica útil para conseguir el uso óptimo de los medicamentos en la práctica profesional.

Eugeni Sedano i Monasterio  
Director General de Recursos Sanitaris

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *Legionella*

**Miquel Sabria y Maria Lluïsa Pedro-Botet**  
Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Badalona

## RESUMEN

**Generalidades.** La enfermedad del legionario es una causa frecuente de neumonía en la comunidad. No hay datos clínicos que permitan diferenciar la neumonía por *Legionella* de otras neumonías bacterianas de la comunidad.

**Bases terapéuticas.** En los modelos intracelular y animal, macrólidos y quinolonas muestran la mejor actividad frente a *Legionella*. La inhibición del crecimiento intracelular de *Legionella* es más prolongado con fluoroquinolonas o azitromicina que con eritromicina o claritromicina. Ambos grupos de antibióticos han demostrado eficacia en estudios clínicos no comparativos.

**Indicaciones terapéuticas.** En los *enfermos inmunocompetentes* están indicados tanto los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) como las fluoroquinolonas. En los *enfermos inmunodeprimidos* o en aquellos con *neumonía grave*, el tratamiento se hará preferentemente con una fluoroquinolona o la azitromicina.

**Precocidad del tratamiento.** El tratamiento antibiótico se debe iniciar lo más precozmente posible. Aunque la vía oral puede ser adecuada en los casos leves, se aconseja utilizar la vía parenteral hasta obtener una respuesta clínica, que habitualmente se produce entre los 2 y 5 días. A partir de aquí se puede completar el tratamiento por vía oral.

## PALABRAS CLAVE:

Enfermedad del Legionario – *Legionella* – Tratamiento de la legionelosis – Neumonía – Fluoroquinolonas – Macrólidos.

La *Legionella pneumophila* se dio a conocer en el año 1976 con ocasión de un brote de neumonías que se produjo en una convención de excombatientes legionarios alojados en el hotel Bellevue-Stratford de Filadelfia (1). Previamente, en el año 1968 se había producido en Pontiac (Michigan) un brote de infección respiratoria no neumónica causado por una especie diferente de *Legionella* (*Legionella micdadei*) (2).

## Incidencia de la enfermedad y conocimiento de la cadena epidemiológica

Desde la introducción de la prueba del antígeno urinario la neumonía por *Legionella* ha pasado a ocupar la segunda o tercera posición en las series de neumonía adquirida en la comunidad (3, 4, 5). No obstante, continúa estando infracomunicada en los sistemas nacionales de vigilancia epidemiológica de todo el mundo. Según datos del European Working Group for Legionella Infections (EWGLY), desde 1993 a 1999 se comunicaron 10.159 casos de enfermedad del legionario en Europa, representando una tasa de 0,54 casos por 100.000 habitantes (6). En Cataluña, donde la enfermedad es de declaración obligatoria desde 1987 y el antígeno soluble de *Legionella* se utiliza en los hospitales desde 1995, la incidencia era de 3,5/100.000 en el año 1999 (7), correspondiendo el 80% de los casos a la forma esporádica. Es muy probable que la mayor concienciación por esta infección, la puesta en marcha de programas de vigilancia epidemiológica eficaces y el mayor uso del test de la antigenuria en los hospitales justifique la mayor tasa de incidencia en algunos entornos. Desgraciadamente el aumento de uso del test urinario, que sólo detecta *Legionella pneumophila* serogrupo 1, ha comportado un descenso muy notable en el número de cultivos de esputos realizados. En un estudio internacional, 116 (22,6%) de 508 enfermos con neumonía esporádica de la comunidad tuvieron una infección legionelósica causada por una cepa de *Legionella no pneumophila* ni serogrupo 1 (8). Así pues *Legionella no pneumophila* está probablemente infrarepresentada en la mayor parte de estudios realizados y, consecuentemente, la prevalencia de neumonías por *Legionella*.

El gran impacto mediático de la enfermedad del legionario se debe a su carácter ambiental y a que es potencialmente erradicable. Si bien la erradicación es hoy en día imposible, la minimización de su incidencia pasa por el conocimiento profundo de las fuentes, los mecanismos de transmisión y el huésped susceptible.

La *Legionella* se puede recuperar de todos los hábitat acuáticos naturales, pero son los **reservorios** artificiales, especialmente las redes de distribución de agua sanitaria, y las torres de refrigeración, las más implicadas en la enfermedad del legionario. La **transmisión** por aerosoles se ha descrito tanto en brotes comunitarios como nosocomiales. No obstante hay suficiente evidencia como para aceptar que la microaspiración puede jugar un papel importante, especialmente en los hospitales (9).

En la *comunidad* el **factor de riesgo individual** más importante para desarrollar la infección por *Legionella* es el hábito del tabaquismo. En un estudio reciente de casos y controles el hábito del tabaquismo junto con el uso de agua no clorada y la reparación reciente de tuberías fueron los únicos factores de riesgo asociados a la legionelosis (10). La *legionelosis nosocomial* puede incidir en cualquier enfermo ingresado en un hospital con aguas colonizadas por *Legionella* pero es especialmente frecuente en los enfermos inmuno-deprimidos.

## Bases del tratamiento de la infección por Legionella

El conocimiento de la eficacia de los distintos antibióticos se basa en estudios retrospectivos, comunicaciones anecdóticas y modelos experimentales. No existen estudios prospectivos y aleatorizados que tengan poder estadístico suficiente (11, 12).

La sensibilidad de *Legionella* a los diversos antibióticos se estudia mediante métodos de sensibilidad *in vitro*, en modelos de infección celular y en modelos animales. La sensibilidad *in vitro* de diferentes antibióticos se puede ver en la Tabla 1. La concentración inhibitoria mínima (CIM) de un antibiótico frente a la *Legionella* no asegura su eficacia *in vivo* dado el carácter intracelular de la infección legionelósica. Los antibióticos que se acumulan preferentemente en los macrófagos y frente a los cuales la *Legionella* es sensible *in vitro* son los que, tanto en modelos celulares como animales, han demostrado mayor eficacia. Estos antibióticos son los macrólidos, los ketólidos, las quinolonas, la rifampicina, el cotrimoxazol y las tetraciclinas (13).

La eritromicina ha sido considerada históricamente el tratamiento de elección de la neumonía por *Legionella*, sobre la base de estudios retrospectivos y una amplia experiencia clínica. Aún así, en los últimos años se ha cuestionado su indicación debido a la aparición de otros antibióticos (nuevos macrólidos y fluoroquinolonas) más activos en modelos celulares y animales, con menos efectos secundarios, y de posología más cómoda. En el modelo intracelular la eritromicina tiene un efecto inhibitor reversible, que permite la replicación de *Legionella* en el macrófago al suprimir la exposición de estos frente al antibiótico (11, 12). Algunos estudios animales demuestran una mayor tasa de recidivas en aquéllos tratados con eritromicina que con azitromicina o quinolonas (14, 15). Por otro lado se han descrito recidivas en enfermos inmunodeprimidos sometidos inicialmente al tratamiento inicial con eritromicina (16).

La azitromicina es uno de los macrólidos más activos frente a *Legionella* tanto en el modelo intracelular como en el animal. La inhibición intracelular causada por azitromicina es irreversible tal y como sucede con las fluoroquinolonas (11, 12). Estudios no comparativos demuestran, así mismo, la eficacia de este antibiótico en la enfermedad del legionario (17, 18). La telitromicina ha demostrado su eficacia frente a *Legionella* en modelos intracelulares y en animales (19). No obstante no conocemos experiencias clínicas en el tratamiento

de la enfermedad del legionario usando este nuevo ketólido.

Las fluoroquinolonas son los antibióticos que muestran la mejor actividad frente a la *Legionella* tanto *in vitro* como en los estudios experimentales (20, 21). Este hecho obedece a las elevadas concentraciones intracelulares que consiguen y a su actividad bactericida. Diversas fluoroquinolonas como ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino han sido usadas con éxito en el tratamiento de la neumonía por *Legionella*, tanto en enfermos inmunocompetentes como en pacientes gravemente inmunodeprimidos (22, 23). El único estudio comparativo entre macrólidos y quinolonas demuestra que el tiempo de apirexia desde el inicio del tratamiento es significativamente menor en los enfermos tratados con quinolonas. Incluso se reduce la estancia en el hospital (24). En pacientes trasplantados a diferencia de la eritromicina tienen la ventaja de no interactuar con la ciclosporina, y el tacrolimus (13).

La rifampicina es muy activa frente a *Legionella*, aunque únicamente produce una inhibición reversible de la misma (12). En la práctica clínica se ha utilizado en pacientes con neumonía grave por *Legionella* en combinación con eritromicina o quinolonas, para evitar la posible aparición de resistencias durante el tratamiento. No obstante, no existen estudios clínicos aleatorizados que demuestren la superioridad de esta combinación sobre la monoterapia con eritromicina o más recientemente, con quinolonas (14, 25, 26).

Otros fármacos como el cotrimoxazol y las tetraciclinas han resultado activos en estudios *in vitro* y en modelos de experimentación animal (13). Aún así, sólo disponemos de comunicaciones anecdóticas de su eficacia clínica.

## Tratamiento de la enfermedad del Legionario. Macrólidos o fluoroquinolonas. Grupos especiales de enfermos. Tratamiento combinado.

Desde un punto de vista práctico los dos grupos de antibióticos más usados y de los que se dispone de más experiencia clínica son los macrólidos y las quinolonas. Tanto el American Thoracic Society como la Infectious Diseases Society of America incluyen los dos grupos de antibióticos dentro de sus recomendaciones para el tratamiento de la neumonía por *Legionella* (27, 28).

La elección de macrólidos o fluoroquinolonas dependerá fundamentalmente del estado inmune del enfermo y de la gravedad de la neumonía. En los niños por las razones conocidas de toxicidad de las quinolonas sobre el cartilago (29) se preferirán inicialmente los macrólidos. Así mismo aspectos como la comodidad de la posología, los efectos secundarios, o el coste, deben tenerse en cuenta e individualizarse en cada caso.

En los **enfermos inmunocompetentes** están indicados tanto los macrólidos como las fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas serán de primera

elección en los enfermos con intolerancia a los macrólidos. Es aconsejable iniciar el tratamiento por vía parenteral, aunque se han dado experiencias positivas usando exclusivamente la vía oral y en régimen ambulatorio (30). La duración del tratamiento será de 3-5 días con la azitromicina y de 14-21 días con la eritromicina o la claritromicina. Con levofloxacino se aconseja prolongar el tratamiento entre 7 y 10 días (31).

En los **enfermos inmunodeprimidos** o en aquellos con **neumonía grave**, el tratamiento se hará preferentemente con una fluoroquinolona o con la azitromicina (13, 31, 32). Se empezará por vía parenteral hasta conseguir la apirexia o una franca mejoría del estado general. La dosis inicial en caso de usar levofloxacino será la doble de la habitual, es decir, 500 mg cada 12 horas (13). La duración del tratamiento en estos casos se debería prolongar al menos durante 14 días en el caso de las fluoroquinolonas o 7-10 días en el caso de la azitromicina (31). En el caso de recidivas se aconseja prolongar el tratamiento 3 semanas o más (13).

No hay actualmente ninguna evidencia científica que apoye la utilización de **tratamiento combinado** en la neumonía por *Legionella*. Esta alternativa se ha usado en casos graves de enfermedad del legionario, pero su eficacia resulta controvertida (13, 33). No obstante, se puede recomendar en aquellos enfermos que presenten una respuesta subóptima a la monoterapia o en casos de legionelosis extrarrespiratoria. Es preciso utilizar combinaciones de dos fármacos que incluyan fluoroquinolonas (ofloxacino o levofloxacino) más un macrólido (azitromicina) o la rifampicina (13).

### Tratamiento empírico en la comunidad. ¿Es necesario cubrir Legionella?

En el contexto de un **brote** de neumonías en la comunidad y aunque el agente etiológico no sea conocido, debe cubrirse siempre esta posibilidad. La *Legionella* es la causa más frecuente de brotes de neumonía comunitaria y el retraso en su tratamiento comporta una mortalidad más elevada.

**Tabla 1. Antibióticos y dosis utilizadas en el tratamiento de la enfermedad del legionario, las concentraciones inhibitorias mínimas (frente a *L. pneumophila* sg 1), modificaciones con la insuficiencia renal, efectos secundarios más frecuentes y consideraciones adicionales**

ANTIBIÓTICO	DOSIS*	CIM margen (mcg/ml) (16)	INSUFICIENCIA RENAL (modificación)	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONSIDERACIONES ADICIONALES
Eritromicina	500 mg -1g / 6 h e.v. 500 mg / 6 h v.o.	0,016-1,0	NO	Intolerancia gástrica; flebitis con la infusión iv, hipoacusia a dosis altas; interacciones medicamentosas frecuentes; mal cumplimiento
Claritromicina	500 mg / 12 h e.v. . o v.o	0,0004-2,0	SI	Intolerancia gástrica (menor que con eritromicina), flebitis con la infusión iv; interacciones medicamentosas frecuentes; mejor cumplimiento que con eritromicina
Azitromicina	500 mg / 24 h e.v. o v.o.	0,016-7,80	NO	Intolerancia gástrica (menor que con eritromicina) flebitis con la infusión. Extraordinaria concentración intracelular; buen cumplimiento
Ofloxacino	400 mg / 12 h e.v. o v.o.	0,01-0,25	SI	Menor biodisponibilidad que levofloxacino Contraindicado en niños y embarazadas.
Levofloxacino	500 mg / 24 h e.v. o v.o.**	<0,003-0,5	SI	Trastornos gastrointestinales (5%) y ocasionalmente toxicidad sobre el SNC Buena biodisponibilidad; buen cumplimiento Contraindicado en niños y embarazadas.
Ciprofloxacino	400 mg / 8 h e.v. 750 mg / 12 h v.o.	<0,001-0,25	SÍ	Trastornos gastrointestinales (5%) y ocasionalmente toxicidad sobre el SNC Buena biodisponibilidad; buen cumplimiento Contraindicado en niños y embarazadas
Rifampicina	300-600 mg / 12 h e.v. o v.o.	<0,001-0,062	NO	Síndrome pseudogripal y hepatotoxicidad Interacciones medicamentosas frecuentes (inductor enzimático) Administrar en ayunas
Cotrimoxazol	160/800 mg / 8 h e.v. 160/800 mg / 12 h v.o.		SI	Toxicidad hematológica Aumento de los enzimas hepáticos Administrar en ayunas
Doxiciclina	100 mg / 12 h e.v. o v.o.***	0,24-31,25	NO	Trastornos gastrointestinales frecuentes; fotosensibilidad; bajo coste. Interacciones con medicamentos y alimentos (leche)

\* Dosis basadas en experiencias clínicas y no en estudios controlados.

\*\* Se recomienda administrar 500mg cada 12 horas hasta la apirexia. Posteriormente se puede continuar con 500 mg cada 24 horas por vía parenteral u oral según el caso y la respuesta clínica.

\*\*\* Utilizar sólo asociada a otro antibiótico.

Los casos **esporádicos** de *Legionella* son cada vez más frecuentes. El tratamiento con penicilina (amoxicilina) de la neumonía en la comunidad forma parte de la mayoría de protocolos comunitarios y hospitalarios. Las penicilinas no son eficaces frente la infección por *Legionella*. Precisamente uno de los rasgos más sugestivos de la enfermedad del legionario es la falta de respuesta al tratamiento con betalactámicos. Dado que el retraso en el tratamiento de esta infección comporta complicaciones y una mortalidad más elevada, es necesario plantearse muy seriamente esta etiología en el diagnóstico diferencial de las neumonías comunitarias.

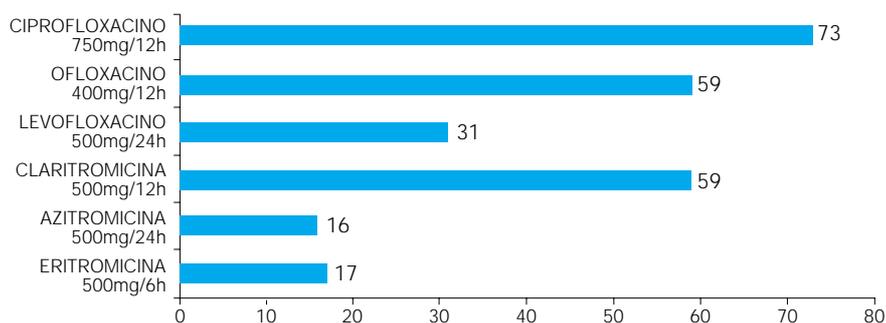
Desgraciadamente, no existen datos clínicos diferenciales absolutos para conocer *a priori* si nos encontramos frente a una enfermedad del legionario, pero sí elementos de sospecha. Estos vienen dados por un contexto epidemiológico adecuado, historial de tabaquismo, ausencia de respuesta a los betalactámicos, esputo inflamatorio sin microorganismos, y presencia de datos clínico-biológicos como dolor de cabeza, confusión, hiponatremia o CK elevadas (34). En este contexto es obligado pedir una prueba diagnóstica rápida y/o iniciar tratamiento antibiótico que cubra esta posibilidad. No obstante, una neumonía grave siempre debe tratarse con antibióticos que cubran *Legionella*. Este microorganismo es el segundo más frecuente entre los causantes de las neumonías de la comunidad que requieren ingreso en las unidades de medicina intensiva (34, 35).

## Tratamiento empírico de la neumonía nosocomial ¿Es necesario cubrir Legionella?

La neumonía por *Legionella* en el **enfermo ventilado** es una eventualidad rara. La exposición a los aerosoles de duchas y grifos en este grupo de enfermos es infrecuente. Además el agua utilizada para la terapia ventilatoria suele ser bidestilada (al igual que la utilizada para el lavado de las sondas nasogástricas).

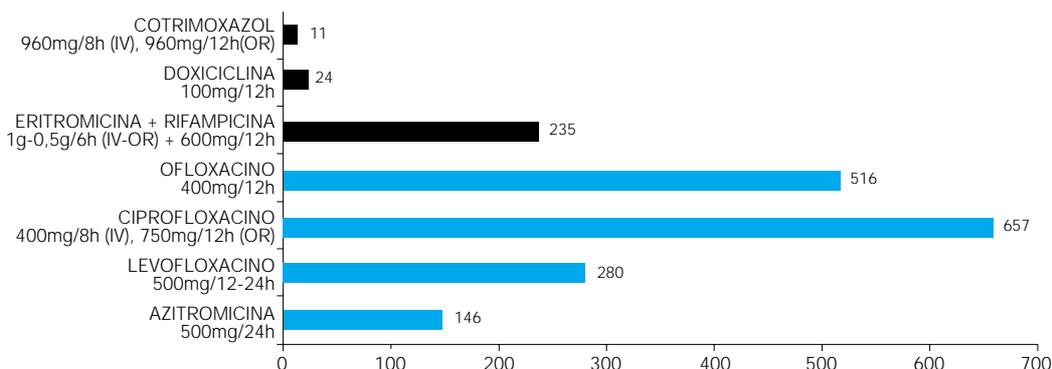
En el **enfermo no ventilado** la neumonía por *Legionella* no es infrecuente aunque suele estar infravalorada en la mayoría de centros. Es raro que frente a una neumonía nosocomial en el enfermo no ventilado se pidan cultivos en BCYE o la antigenuria, fuera de situaciones epidemiológicas concretas (36). Por otro lado es prácticamente imposible diferenciarla clínicamente de otras neumonías nosocomiales (9). Este es el motivo por el que se obliga a efectuar cultivos ambientales por *Legionella* en todos los centros sanitarios de Cataluña (37). Los cultivos positivos de la red de agua sanitaria alertan a clínicos y microbiólogos que piensan mucho más en esta posibilidad frente a una neumonía nosocomial. En este contexto el tratamiento empírico de una neumonía nosocomial tendría que incluir antibióticos que cubran *Legionella*. Dadas las características del enfermo hospitalizado se recomienda la utilización de fluoroquinolonas.

### Coste de los antibióticos en el tratamiento de la legionelosis en enfermos inmunocompetentes



Se ha considerado el tratamiento por vía oral, con una duración del tratamiento de 3 días para azitromicina, 7 para levofloxacino, y 14 para eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino y ofloxacino.

### Coste de los antibióticos en el tratamiento de la legionelosis en enfermos inmunodeprimidos o en neumonía grave



Se ha calculado para 14 días de tratamiento, 7 días por vía parenteral y 7 por vía oral, excepto 7 días para azitromicina, 3 días por vía parenteral y 4 por vía oral.

Para el cálculo de los costes se ha considerado en el caso de inyectables el precio del envase clínico, si hay, y en el de las formas orales, el PVP, y las de menor precio.

Nota: ■ Tratamientos d'eficacia controvertida

## Bibliografía:

- Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297:1189-97.
- Gregg MB, Berman B, Mallison W, Rhodes WW, Kassanoff I. An epidemic of unknown etiology in a health department. I. Clinical and epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol* 1978; 107:149-60.
- Vergis EN, Indorf A, File TM, Phillips J, Bates J, Tan J, et al. Azithromycin vs Cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:1294-300.
- Roson B, Carratalá J, Verdagué R, Dorca J, Manresa F, Gudíol F. Prospective study of the usefulness of sputum gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *CID* 2000;31:869-74.
- Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Manterola JM, Matas L, Domínguez J et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:852-8.
- Joseph C. Surveillance of Legionnaires disease in Europe. En *Legionella*, Marre R, Kwaik YA, Bartlett C, Cianciotto N, Fields BS, Frosh M, Hacker J, Luck PC eds. ASM Press Washington DC 2002: 311-7.
- Carmona G, Cardenosa S, Domínguez A, Salleras L. Descriptive epidemiology of legionellosis in Catalonia, 1997-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;119(Supl 2):1-3.
- Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schousboe M, Widmer A, Summersgill J, File T, Heath CM, Paterson DL, Cheresky A. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002;186:127-8.
- Sabrià M, Yu VL. Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2:368-73.
- Straus WL, Plouffe JF, File TM, Jr, Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ et al. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires Disease. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1685- 92.
- Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995;21:S265-76.
- Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: time for a change. *Ann Intern Med* 1998;129(4):328-330.
- Sabrià M, Yu VL. Legionella species. En: Antimicrobial therapy and vaccines. Yu VL, Weber R, Raoult D, eds. Apple Trees Productions, LLC. New York 2002:395-417.
- Sens K, S. Mietzner, A. Sagnimeni, J.E. Stout, V.L. Yu. Activity of new quinolones, macrolide, and ketolide against 100 strains of Legionella species using both dilution and intracellular susceptibility testing methods. ICAAC 40th. Toronto. September 2000
- Edelstein PH, Edelstein MAC, Lehr KR, Ren J. In vitro activity of levofloxacin against clinical isolates of Legionella spp.: its pharmacokinetics in guinea pigs, and use in experimental Legionella pneumophila pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:117-26.
- Fernandez-Aviles F, Batlle M, Ribera JM, Matas L, Sabrià M, Feliu E. Legionella spp pneumonia in patients with hematologic diseases. A study of 10 episodes from a series of 67 cases of pneumonia. *Haematologica* 1999;84:474-5.
- Kuzman I, Soldo I, Schonwald S, Culig J. Azithromycin for treatment of community-acquired pneumonia caused by Legionella pneumophila: a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 503- 5.
- Myburgh J, Nagel GJ, Petschel E. The efficacy and tolerance of a three- day course of azithromycin in the treatment of community- acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E.: 163- 9.
- Balch A, Smith RP, Franke WJ, Michelsen PB. Antibacterial effect of telithromycin HMR 3647. and comparative antibiotics against intracellular *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:51- 5.
- Edelstein PH, Edelstein MAC, Weidenfeld J, Dorr MB. In vitro activity of sparifloxacin CI- 978: AT- 4140. for clinical Legionella isolates, pharmacokinetics in guinea pigs, and use to treat guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2122- 7.
- Edelstein PH, Shinzato T, Doyle E, Edelstein M. In vitro activity og gemifloxacin against Legionella pneumophila and its pharmacokinetics in guinea pigs with *L. pneumophila* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2204-9.
- File TM, Segreti J, Dumbar L, Player R, Kohler R, Williams RR et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in the treatment of adults with community- acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965-72.
- Sanchez-Conde M, Perez-Molina J.A, Moreno L, Sánchez- Carrillo C, Rivera M, Bouza E. Treatment with levofloxacin of community-acquired pneumonia caused by *Legionella* spp. *Clinical Microbiology and Infection* 2001;7(Suppl 1):163.
- Pedro-Botet. Erythromycin versus fluoroquinolones in the treatment of Legionnaires' disease (LD). ICAAC 41th. Chicago Desember 2001.
- Dournon E, Mayaud C, Wolff M, Sclemmer B, Samuel D, Sollet J et al. Comparison of the activity of three antibiotic regimens in severe Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 Suppl. B.; 41- 8.
- Hubbard RB, Mathur RM, MacFarlane JT. Severe community acired Legionella pneumonia: treatment, complications and outcome. *Q J Med* 1993; 86:327- 32
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730- 54.
- Bartlett JG, Dowell S.F, Mandel L.A, File T.M, Musher D.M, Fine M.J. Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- Stahlmann R. Children as a special population at risk - quinolones as an example for xenobiotics exhibiting skeletal toxicity. *Arch Toxicol*. 2003;77:7-11.
- Merrell WH, Moritz A, Butt HL, Barnett G, Eather EW, Bishop JM. Isolation of Legionella maceachernii from an immunocompromised patient with severe underlying disease. *Med J Australia* 1991; 155: 415- 7.
- Edelstein PHE. Chemotherapy of Legionnaires disease with macrolide or quinolone antimicrobial agents. En *Legionella*, Marre R, Kwaik YA, Bartlett C, Cianciotto N, Fields BS, Frosh M, Hacker J, Luck PC eds. ASM Press Washington DC 2002: 183-8
- Roig J, Sabria M, Pedro-Botet ML. Legionella spp.: community acquired and nosocomial infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2003 (in press)
- Roig J, Domingo C. Approach to severe legionellosis. In Rello J, Leeper KV eds. Severe community-acquired pneumonia. Perspectives on critical care infectious diseases. Boston: Kluwer Academic Publishers:2001:41-56
- Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
- Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Domínguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998;113:1195-200
- Fiore AE, Butler JC. Detecting Nosocomial Legionnaires' disease. *Infect Med* 1998; 15: 625-30

Decret pel qual s'estableixen les condicions higienicosanitàries per a la prevenció i el control de la legionel·losi. <http://www.gencat.es/sanitat/portal/cat/legionela.htm>

## Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

**Director** Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont

**Comité científico** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguleor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antonia Mangues, Rosa Monteserin, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Evaluación fármaco-económica** Lourdes Girona

**Secretaria técnica** Adela Perisé i Piquer

**CEDIMCAT. Centre d'estudis documentació i informació de medicaments de Catalunya**

**Composició e impressió** Ampans - Depósito Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, debe solicitarse a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartado de Farmacia; Información para los profesionales sanitarios)

