



Butlletí d'informació terapèutica

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

PRESENTACIÓ BIT

Assolir un ús correcte dels medicaments és un dels objectius del Departament de Sanitat i Seguretat Social, i una eina fonamental per aconseguir-lo és posar a disposició dels professionals sanitaris informació científica, objectiva i actualitzada sobre els medicaments.

Des que l'any 1987 es va editar el primer número del Butlletí d'Informació Terapèutica, ha passat per diverses etapes, mantenint-se sempre fidel a la vocació de ser un vehicle de transmissió d'informació independent.

Durant tot aquest temps, la redacció d'aquest Butlletí s'ha fet des de la Fundació Institut Català de Farmacologia i els continguts s'han consensuat en el sí de la Comissió d'Informació Terapèutica, constituïda per professionals de reconegut prestigi en diverses disciplines relacionades amb la farmacoterapèutica. Amb el rigor del seu treball el BIT s'ha convertit en un instrument útil per al professional en la presa de decisions terapèutiques. Per això, cal agrair a tots aquells que han participat en la seva elaboració l'esforç i la dedicació que han permès situar aquesta publicació entre les més apreciades pels seus lectors.

És un fet que actualment es genera una gran quantitat d'informació sobre medicaments en diversos formats i que l'avenç del coneixement i de les noves tecnologies és imparable. Però a la vegada, aquesta gran quantitat de fonts d'informació fa més difícil l'actualització dels coneixements a nivell personal. Per això, des del Departament de Sanitat i Seguretat Social s'ha considerat oportuna la posada en funcionament d'un òrgan que sigui capaç d'aglutinar els esforços dels diferents Centres d'informació de medicaments existents i optimitzar-ne així els recursos per donar cobertura a tots els professionals sanitaris de Catalunya.

D'aquesta manera neix el Centre d'Estudis, Documentació i Informació de Medicaments de

Catalunya (CEDIMCAT), òrgan del Departament de Sanitat i Seguretat Social, adscrit a la Direcció General de Recursos Sanitaris, que ha d'actuar com a centre de seguiment, estudi, debat i difusió d'informació, adreçada tant als ciutadans com als professionals sanitaris, en matèria de medicaments.

Com a conseqüència de la seva posada en funcionament, aquest *Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social*, tot mantenint els principis que van informar la seva creació, s'incorpora com un instrument més en la tasca informativa d'aquest Departament, a través del CEDIMCAT.

Així doncs, amb aquest número s'inicia una nova etapa del BIT, incorporant alguns canvis que es reflecteixen a nivell editorial. Sobretot, cal esmentar que els articles passen a ser elaborats per professionals coneixedors del tema concret. Prèvia proposta del coordinador del BIT, en el sí de la Comissió d'informació Terapèutica es fa la selecció dels experts, dels temes i dels punts principals que cal tractar en el seu abordatge, així com la revisió final dels textos.

Finalment, s'incorpora la possibilitat de subscripció on-line a través del web del Departament de Sanitat i Seguretat Social www.gencat.es/sanitat, on també es poden trobar publicats els darrers números en format .pdf. Aquesta opció permet als subscriptors rebre el BIT per correu electrònic amb molta més agilitat que en format paper, que caldria reduir al mínim d'acord amb les darreres tendències.

Desitgem que aquesta nova orientació del Butlletí compleixi el seu objectiu i continui proporcionant-vos informació farmacològica útil per aconseguir l'ús òptim dels medicaments en la vostra pràctica professional.

Eugeni Sedano i Monasterio
Director general de Recursos Sanitaris

TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PER *Legionella*

Miquel Sabria i Maria Lluïsa Pedro-Botet
Unitat de Malalties Infeccioses
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona

RESUM

Generalitats. La malaltia del legionari és una causa freqüent de pneumònia de la comunitat. No hi ha dades clíniques que permetin diferenciar la pneumònia per *Legionella* d'altres pneumònies bacterianes de la comunitat.

Bases terapèutiques. En els models intracel·lular i animal, macròlids i quinolones mostren la millor activitat davant la *Legionella*. La inhibició del creixement intracel·lular de la *Legionella* és més perllongada amb flouroquinolones o azitromicina que amb eritromicina o claritromicina. Ambdós grups d'antibiòtics han mostrat eficàcia en estudis clínics no comparatius.

Indicacions terapèutiques. En els *malalts immunocompetents* estan indicats tant els macròlids (eritromicina, claritromicina, azitromicina) com les flouroquinolones. En els *malalts immunodeprimits* o en aquells amb *pneumònia greu*, el tractament es fa preferentment amb una flouroquinolona o l'azitromicina.

Precocitat del tractament. El tractament antibiòtic s'ha d'iniciar al més precoçment possible. Encara que la via oral pot ser adequada en els casos lleus, s'aconsella utilitzar la via parenteral fins que s'obtingui una resposta clínica, que habitualment es produeix entre els 2 i 5 dies. A partir d'aquí es pot completar el tractament per via oral.

PARAULES CLAU:

Flouroquinolones - *Legionella* - Macròlids - Malaltia del legionari - Pneumònia - Tractament de la legionel·losi.

La *Legionella pneumophila* es va donar a conèixer l'any 1976 a través d'un brot de pneumònies que es produí en una convenció d'excombatents legionaris allotjats a l'hotel Bellevue-Stratford de Filadèlfia (1). Prèviament, l'any 1968, s'havia produït a Pontiac (Michigan) un brot d'infecció respiratòria no pneumònica causat per una espècie diferent de *Legionella* (*Legionella micdadei*) (2).

Incidència de la malaltia i coneixement de la cadena epidemiològica

Des de la introducció de la prova de l'antigen urinari la pneumònia per *Legionella* ha passat a ocupar la segona o tercera posició en les sèries de pneumònia adquirida a la comunitat (3, 4, 5). No obstant això, continua estant infracomunicada en els sistemes nacionals de vigilància epidemiològica arreu del món. Segons les dades de l'European Working Group for *Legionella* Infections (EWGLY), del 1993 al 1999 es van comunicar 10.159 casos de malaltia del legionari a Europa, que representen una taxa de 0,54 casos per cada 100.000 habitants (6). A Catalunya, on la malaltia és de declaració obligatòria des del 1987 i l'antigen soluble de la *Legionella* s'utilitza als hospitals des del 1995, la incidència era de 3,5/100.000 l'any 1999 (7), i el 80% dels casos correspon a la forma esporàdica. És molt probable que una més gran conscienciació d'aquesta infecció, la posada en marxa de programes de vigilància epidemiològica eficaços i un ús més habitual del test de l'antigenuria als hospitals justifiqui la més alta taxa d'incidència en alguns entorns. Malauradament, l'augment de l'ús del test urinari, que només detecta *Legionella pneumophila* serogrup 1, ha comportat un descens molt notable en el nombre de cultius d'esputs realitzats. En un estudi internacional, 116 de 508 malalts amb pneumònia esporàdica de la comunitat (22,6%) varen tenir una infecció legionel·lòsica causada per una soca de *Legionella no pneumophila* ni serogrup 1 (8). Així doncs, la *Legionella no pneumophila* probablement està infrarepresentada a la majoria dels estudis realitzats i conseqüentment, també la prevalença de pneumònies per *Legionella*. El gran impacte mediàtic de la malaltia del legionari és degut al seu caràcter ambiental i al fet que és potencialment eradicable. Si bé l'eradicació avui en dia és impossible, la minimització de la seva incidència passa pel coneixement profund de les fonts, els mecanismes de transmissió i l'hoste susceptible.

La *Legionella* es pot recuperar de tots els hàbitats aquàtics naturals, però els **reservoris** artificials, especialment les xarxes de distribució d'aigua sanitària, i les torres de refrigeració, són les més implicades en la malaltia del legionari. La **transmissió** per aerosols s'ha descrit tant en brots comunitaris com en nosocomials. No obstant això, hi ha prou evidències com per acceptar que la microaspiració hi pot jugar un paper important, especialment en els hospitals (9).

A la comunitat el **factor de risc individual** més important per desenvolupar la infecció per *Legionella* es l'hàbit del tabac. En un estudi recent de casos i controls, l'hàbit del tabac juntament amb l'ús d'aigua no clorada i la reparació recent de

canonades van ser els únics factors de risc associats a la legionel·losi (10). La legionel·losi nosocomial pot incidir en qualsevol malalt ingressat en un hospital amb aigües colonitzades per *Legionella*, però és especialment freqüent en els malalts immunosuprimits.

Bases del tractament de la infecció per *Legionella*

El coneixement de l'eficàcia dels diferents antibiòtics es basa en estudis retrospectius, comunicacions anecdòtiques i models experimentals. No hi ha estudis prospectius i aleatoritzats que tinguin prou poder estadístic (11, 12).

La sensibilitat de la *Legionella* als diferents antibiòtics s'estudia mitjançant mètodes de sensibilitat *in vitro* en models d'infecció cel·lular i en models animals. La sensibilitat *in vitro* de diferents antibiòtics es pot veure a la taula 1. La concentració inhibidora mínima (CIM) d'un antibiòtic davant la *Legionella* no n'assegura l'eficàcia *in vivo* a causa del caràcter intracel·lular de la infecció legionel·lòsica. Els antibiòtics que s'acumulen preferentment en els macròfags i davant dels quals la *Legionella* és sensible *in vitro* són els que, tant en models cel·lulars com en models animals, han demostrat més eficàcia. Aquests antibiòtics són els macròlids, els cetòlids, les quinolones, la rifampicina, el cotrimoxazol i les tetraciclins (13).

L'eritromicina ha estat considerada històricament el tractament d'elecció de la pneumònia per *Legionella* sobre la base d'estudis retrospectius i una àmplia experiència clínica. Malgrat això, en els últims anys s'ha qüestionat la seva indicació a causa de l'aparició d'altres antibiòtics (nous macròlids i flouroquinolones) més actius en models cel·lulars i animals, amb menys efectes secundaris i de posologia més còmoda. En el model intracel·lular l'eritromicina té un efecte inhibitor reversible, que permet la replicació de la *Legionella* en el macròfag en suprimir l'exposició d'aquest davant l'antibiòtic (11, 12). Alguns estudis animals mostren una taxa més elevada de recidives en aquells subjectes tractats amb eritromicina que en els tractats amb azitromicina o quinolones (14, 15). D'altra banda s'han descrit recidives en malalts immunodeprimits sotmesos inicialment a tractament convencional amb eritromicina (16).

L'azitromicina és un dels macròlids més actius davant la *Legionella* tant en el model intracel·lular com en l'animal. La inhibició intracel·lular causada per azitromicina és irreversible tal i com succeeix amb les flouroquinolones (11, 12). Estudis no comparatius demostren, tanmateix, l'eficàcia d'aquest antibiòtic en la malaltia del legionari (17, 18). La telitromicina ha demostrat la seva eficàcia davant la *Legionella* en models intracel·lulars i en animals (19). Malgrat això, no coneixem experiències clíniques en el tractament de la malaltia del legionari emprant aquest nou cetòlid.

Les flouroquinolones són els antibiòtics que mostren més activitat davant la *Legionella* tant *in vitro* com

en els estudis experimentals (20, 21). Aquest fet obeeix a les elevades concentracions intracel·lulars que assoleixen i a la seva activitat bactericida. Diferents flouroquinolones com ara la ciprofloxacina, l'ofloxacina i la levofloxacina han estat emprades amb èxit en el tractament de la pneumònia per *Legionella*, tan en malalts immunocompetents com en pacients greument immunodeprimits (22, 23). L'únic estudi comparatiu entre macròlids i quinolones demostra que el temps d'apirèxia des de l'inici del tractament és significativament menor en els malalts tractats amb quinolones. D'aquesta manera l'estada hospitalària es redueix. (24). Els pacients amb trasplantament, a diferència dels pacients tractats amb l'eritromicina, tenen l'avantatge de no interaccionar amb la ciclosporina i el tacrolimus (13).

La rifampicina és molt activa davant la *Legionella*, tot i que únicament en produeix una inhibició reversible (12). En la pràctica clínica s'ha utilitzat en pacients amb pneumònia greu per *Legionella* en combinació amb eritromicina o quinolones per evitar la possible aparició de resistències durant el tractament. Malgrat això, no hi ha estudis clínics aleatoritzats que demostrin la superioritat d'aquesta combinació sobre la monoteràpia amb eritromicina o més recentment, amb quinolones (14, 25, 26).

Altres fàrmacs com el cotrimoxazol i les tetraciclins han resultat actius en estudis *in vitro* i en models d'experimentació animal (13). Malgrat això, només disposem de comunicacions anecdòtiques de la seva eficàcia clínica.

Tractament de la malaltia del legionari. Macròlids o flouroquinolones. Grups especials de malalts. Tractament combinat

Des d'un punt de vista pràctic els dos grups d'antibiòtics més emprats, i dels quals disposem de més experiència clínica, són els macròlids i les quinolones. Tant l'American Thoracic Society com la Infectious Diseases Society of America inclouen ambdós grups d'antibiòtics en les seves recomanacions per al tractament de la pneumònia per *Legionella* (27, 28).

L'elecció de macròlids o flouroquinolones dependrà fonamentalment de l'estat immune del malalt i de la gravetat de la pneumònia. En els nens, per les raons conegudes de toxicitat de les quinolones sobre el cartílag (29), són preferibles inicialment els macròlids. Tanmateix, aspectes com la comoditat de la posologia, els efectes secundaris, o el cost econòmic, s'han de tenir en compte i s'han d'individualitzar en cada cas.

En els **malalts immunocompetents** estan indicats tant els macròlids com les flouroquinolones. Les flouroquinolones són de primera elecció en els malalts amb intolerància als macròlids. És aconsellable iniciar el tractament per via parenteral, tot i que hi ha experiències positives emprant

exclusivament la via oral i en règim ambulatori (30). La durada del tractament serà de 3 a 5 dies amb l'azitromicina i de 14 a 21 dies amb l'eritromicina o la claritromicina. Amb la levofloxacina s'aconsella prolongar el tractament entre 7 i 10 dies (31).

En els **malalts immunodeprimits** o en aquells amb **pneumònia greu**, el tractament es fa preferentment amb una flouroquinolona o amb l'azitromicina (13, 31, 32). Es comença per via parenteral fins que s'assoleix l'apirèxia o la millora franca de l'estat general. La dosi inicial en cas d'emprar levofloxacina és la doble de l'habitual, és a dir, 500 mg cada 12 hores (13). La durada del tractament en aquests casos s'hauria de perllongar un mínim de 14 dies en el cas de flouroquinolones o de 7 a 10 dies en el cas d'azitromicina (31). En el cas de recidives s'aconsella perllongar el tractament 3 setmanes o més (13).

Actualment no hi ha cap evidència científica que recolzi la utilització del **tractament combinat** en la pneumònia per *Legionella*. Aquesta alternativa s'ha emprat en casos greus de malaltia del legionari, però la seva eficàcia resta controvertida (13, 33). No obstant això, es pot recomanar en aquells malalts que presentin una resposta subòptima a la monoteràpia o en casos de legionel·losi extrarrespiratòria. Cal utilitzar combinacions de dos fàrmacs que incloguin flouroquinolones (ofloxacina o levofloxacina) més un macròlid (azitromicina) o la rifampicina (13).

Tractament empíric a la comunitat. Cal cobrir la *Legionella*?

En el context d'un **brot** de pneumònies a la comunitat i encara que l'agent etiològic no sigui conegut, sempre s'ha de cobrir aquesta possibilitat. La *Legionella* és la causa més freqüent de brots de pneumònia comunitària i el retard en

Taula 1. Antibiòtics i dosis que s'utilitzen en el tractament de la malaltia del legionari, marge de les concentracions inhibidores mínimes (davant *L. pneumophila* sg 1), modificacions amb la insuficiència renal, efectes secundaris més freqüents i consideracions addicionals

ANTIBIÒTIC	DOSI*	CIM marge (mcg/ml) (16)	INSUFICIÈNCIA RENAL (modificació)	EFFECTES SECUNDARIS I CONSIDERACIONS ADDICIONALS
Eritromicina	500 mg -1g / 6 h e.v. 500 mg / 6 h v.o.	0,016-1,0	NO	Intolerància gàstrica; flebitis amb la infusió iv, hipoacúsia a dosis altes; interaccions medicamentoses freqüents; mal compliment
Claritromicina	500 mg / 12 h e.v. . o v.o.	0,0004-2,0	SÍ	Intolerància gàstrica (menor que amb l'eritromicina), flebitis amb la infusió iv; interaccions medicamentoses freqüents; millor compliment que l'eritromicina
Azitromicina	500 mg / 24 h e.v. o v.o.	0,016-7,80	NO	Intolerància gàstrica (menor que amb l'eritromicina), flebitis amb la infusió. Extraordinària concentració intracel·lular; bon compliment
Ofloxacina	400 mg / 12 h e.v. o v.o.	0,01-0,25	SÍ	Menor biodisponibilitat que el levofloxacina Contraindicat en nens i embarassades.
Levofloxacina	500 mg / 24 h e.v. o v.o.**	<0,003-0,5	SÍ	Trastorns gastrointestinals (5%) i ocasionalment toxicitat SNC Bona biodisponibilitat; bon compliment Contraindicat en nens i embarassades.
Ciprofloxacina	400 mg / 8 h e.v. 750 mg / 12 h v.o.	<0,001-0,25	SÍ	Trastorns gastrointestinals (5%) i ocasionalment toxicitat SNC Bona biodisponibilitat; bon compliment Contraindicat en nens i embarassades
Rifampicina	300-600 mg / 12 h e.v. o v.o.	<0,001-0,062	NO	Síndrome pseudogripal i hepatotoxicitat Interaccions medicamentoses freqüents (inductor enzimàtic) Administrar en dejú
Cotrimoxazol	160/800 mg / 8 h e.v. 160/800 mg / 12 h v.o.		SÍ	Toxicitat hematològica Augment dels enzims hepàtics Administrar en dejú
Doxiciclina	100 mg / 12 h e.v. o v.o.***	0,24-31,25	NO	Trastorns gastrointestinals freqüents; fotosensibilitat; econòmic Interaccions amb medicaments i aliments (com ara la llet)

* Dosis basades en experiències clíniques i no en estudis controlats.

** Es recomana administrar 500 mg cada 12 hores fins a l'apirèxia. Posteriorment es pot continuar amb 500 mg cada 24 hores per via parenteral o oral segons el cas i la resposta clínica.

*** Utilitzeu-la només associada a un altre antibiòtic

el seu tractament comporta una mortalitat més elevada.

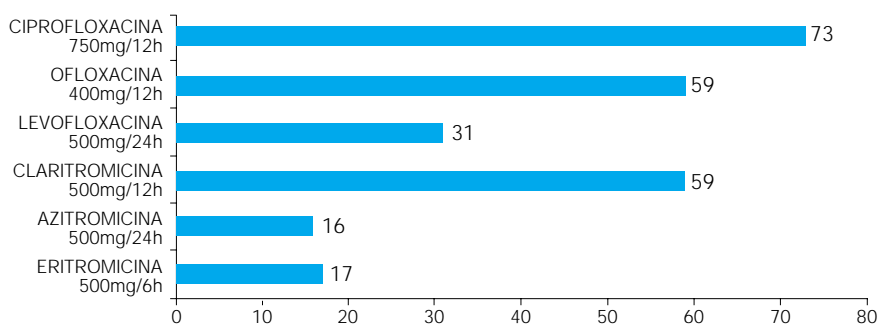
Els casos **esporàdics** de *Legionella* són cada vegada més freqüents. El tractament amb penicil·lina (amoxicil·lina) de la pneumònia de la comunitat forma part de la majoria dels protocols comunitaris i hospitalaris. Les penicil·lines no són eficaces davant la infecció per *Legionella*. Precisament un dels trets més suggestius de la malaltia del legionari és la manca de resposta al tractament amb betalactàmics. Atès que el retard en el tractament d'aquesta infecció comporta complicacions i una mortalitat més elevada, cal plantejar-se molt seriosament aquesta etiologia en el diagnòstic diferencial de les pneumònies comunitàries.

Malauradament, no hi ha dades clíniques diferencials absolutes que ens permetin conèixer *a priori* si estem davant d'una malaltia del legionari, però sí elements de sospita. Aquests es caracteritzen per un context epidemiològic adequat, una història de tabaquisme, absència de resposta als betalactàmics, esput inflamatori sense microorganismes, i presència de dades clinicobiològiques com ara mal de cap, confusió, hiponatrèmia o CK elevades (34). En aquest context és obligat demanar una prova diagnòstica ràpida i/o iniciar un tractament antibiòtic que cobreixi aquesta possibilitat. Tanmateix, una pneumònia greu sempre s'ha de tractar amb antibiòtics que cobreixin la *Legionella*. Aquest microorganisme és el segon més freqüent entre els causants de les pneumònies de la comunitat que requereixen ingrés a les unitats de medicina intensiva (34, 35).

Tractament empíric de la pneumònia nosocomial. Cal cobrir la *Legionella*?

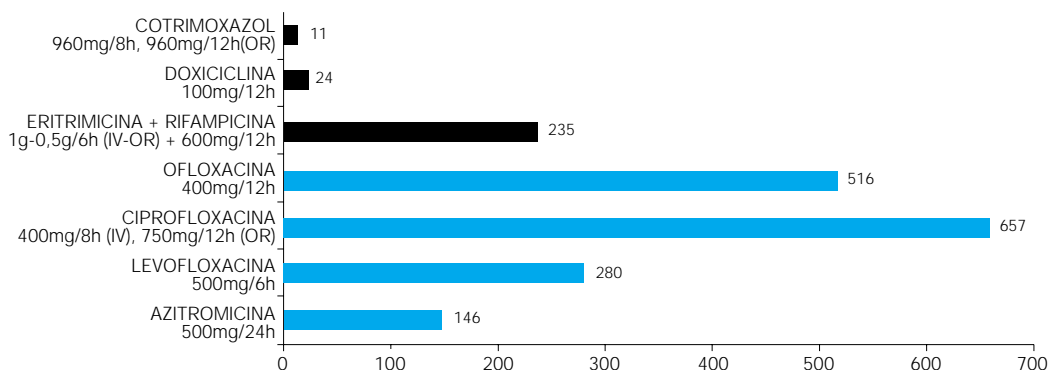
La pneumònia per *Legionella* en el **malalt ventilat** és una eventualitat rara. L'exposició als aerosols de dutxes i aixetes en aquest grup de malalts és infreqüent. Tanmateix l'aigua utilitzada per a la teràpia ventilatòria sol ser bidestilada (igual que l'emprada per rentar les sondes nasogàstriques). En el **malalt no ventilat** la pneumònia per *Legionella* no és infreqüent tot i que acostuma a estar infravalorada en la majoria dels centres. És rar que davant d'una pneumònia nosocomial en el malalt no ventilat es demanin cultius en BCYE o l'antigenuria, fora de situacions epidemiològiques concretes (36). D'altra banda és pràcticament impossible diferenciar-la clínicament d'altres pneumònies nosocomials (9). Aquest és el motiu pel qual s'obliga a fer cultius ambientals per *Legionella* a tots els centres sanitaris a Catalunya (37). Els cultius positius de la xarxa d'aigua sanitària alerten clínics i microbiòlegs que pensen molt més en aquesta possibilitat davant d'una pneumònia nosocomial. En aquest context el tractament empíric d'una pneumònia nosocomial hauria d'incloure antibiòtics que cobreixin la *Legionella*. A causa de les característiques del malalt hospitalitzat es recomana la utilització de fluoroquinolones.

Cost dels antibiòtics en el tractament de la legionel·losi en malalts immunocompetents



S'ha considerat tractament per via oral, amb durada de tractament de 3 dies per azitromicina, 7 per levofloxacina, i 14 per eritromicina, claritromicina, ciprofloxacina i ofloxacina

Cost dels antibiòtics en el tractament de la legionel·losi en malalts immunodeprimits o en pneumònia greu



S'ha calculat per 14 dies de tractament, 7 dies per via oral parenteral i 7 per via oral, excepte 7 dies per azitromicina, 3 dies per via parenteral i 4 per via oral.

Pel càlcul dels costos s'ha considerat en el cas d'injectables el preu de l'envas clínic, si n'hi ha, i en el de les formes orals, el PVP, i les de menor preu.

Nota: ■ Tractaments d'eficàcia controvertida (?)

Bibliografia:

- 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, Carratalà J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol 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, Dominguez 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. A 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, Dominguez 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.
- Sabria 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): 328-30.
- Sabria 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. Mletzner, 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, Battle 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 sparflloxacin Cf- 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, Dumar 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 JA, Moreno L, Sánchez- Carrillo C, Rivera M, Bouza E. Treatment with levofloxacin of community-acquired pneumonia caused y Legionella spp. Clinical Microbiology and Infection 2001;7(Supl 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, Sclémmer 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 acuired 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, Mandell 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. A Legionella, Marre R, Kwaik YA, Bartlett C, Cianciotto N, Fields BS, Frosh M, Hacker J, Lück 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-Batllés 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, Dominguez 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>

Data de redacció: gener 2003

En el proper número: Eritroblastopènia induïda per eritropoetines

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

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Equileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrivedos, M^a Antonia Mangues, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

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

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud 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.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)