



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo Original

Factores pronósticos de la neumonía neumocócica grave

Prognostic factors of serious pneumococcal pneumonia

Fernando Arméstar^{1a}, Jordi Almirall^{2a}, Eduard Mesalles^{1a}, Josep Maria Módol^{3b}, Montserrat Giménez^{4a},
Josep Roca^{5a}, Goretti Sauca^{6a}, Maria de la Torre^{2a}, Beatriz Catalán^{1c}

1: Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. 2: Servicio de Medicina Intensiva. Consorcio Sanitario del Maresme. 3: Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. 4. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. 5. Servicio de Epidemiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. 6. Servicio de Microbiología. Consorcio Sanitario del Maresme.

a. Doctor en medicina b. Médico especialista en Medicina Interna. c. Médico especialista en Medicina Interna.

Correspondencia.

Dr. Fernando Arméstar

Rodríguez

Carretera de Canyet s/n

08916 Badalona. Barcelona.

España

Teléfono: +34934978902

E-mail:

farmestar.germanstrias@gencat

.cat

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados con mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica grave.

Pacientes y Métodos: Estudio retrospectivo realizado en dos centros hospitalarios durante el periodo 1996-2009, con pacientes afectados de neumonía neumocócica bacteriémica grave. En todos los pacientes se aisló *Streptococcus pneumoniae* en el cultivo de sangre. Analizamos parámetros clínicos y analíticos.

Resultados: Fueron incluidos 70 pacientes, los cuales fueron hospitalizados en unidades de medicina intensiva. La edad media fue 55 años (SD 16.28), el 64% fueron hombres. Los valores de los índices de gravedad fueron: APACHE II 19.8 (SD 9.75), SOFA: 7.6 (SD 3.9) y PSI: 113.43 (SD 32). La sensibilidad antibiótica fue: penicilina el 80%, cefotaxima el 97 %, eritromicina el 81 % y el 98% a levofloxacino. La mortalidad hospitalaria fue del 25%. El análisis multivariado mostró que la resistencia a los macrólidos (Odds Ratio= 28.34 , 95% Confidence Interval= 1.61- 498.91, p = 0.02) y los índices de gravedad: APACHEII (Odds Ratio= 0.73 , 95% Confidence Interval= 0.59-0.89, p=0.002), SOFA (Odds Ratio= 0.60 , 95% Confidence Interval= 0.43-0.84, p=0.003) y PSI (Odds Ratio = 0.93, 95% Confidence Interval= 0.90-0.97, p=0.002) se correlacionaron con la mortalidad de estos enfermos.

Conclusiones: La resistencia a los macrólidos y una alta puntuación en los índices de gravedad APACHE II, SOFA y PSI son factores asociados con mayor riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica grave.

***Streptococcus pneumoniae*; neumonía; resistencia antibiótica; sensibilidad antibiótica; bacteremia;**

Prognostic factors of serious pneumococcal pneumonia

Abstract

Background and Objective: To determine factors associated with mortality in patients with serious pneumococcal pneumonia.

Patients and Methods: Retrospective study of patients from two centers during 1996-2009. All patients had a *Streptococcus pneumoniae* bacteriemia. We analysed clinical and laboratory data.

Results: We included 70 patients who were admitted to the critical care department. The average age was 55 years (SD 16.28), 64% were men. The value of APACHE II was 19.8 (SD 9.75), SOFA: 7.6 (SD 3.9) y PSI: 113.43 (SD 32). The susceptibility antibiotic was: penicillin 80%, cefotaxime 97%, erythromycin 81% and 98% levofloxacin. The hospital mortality was 25%. The multivariate logistic regression showed that the non-susceptible to macrolide (Odds Ratio= 28.34, 95% Confidence Interval= 1.61- 498.91, p = 0.02) and APACHE II (Odds Ratio= , 95% Confidence Interval= p = 0.002), SOFA (Odds Ratio= 0.60, 95% Confidence Interval= 0.43-0.84, p=0.003), PSI (Odds Ratio = 0.93, 95% Confidence Interval= 0.90-0.97, p=0.002) were associated with mortality of these patients.

Conclusions: Resistance to macrolide and high score in the APACHE II, SOFA, PSI were associated with increased risk of mortality in patients with severe pneumococcal pneumonia.

Streptococcus pneumoniae; pneumonia; antimicrobial resistance; susceptibility antibiotic; bacteremia

Introducción:

A pesar de los avances terapéuticos, la neumonía neumocócica bacteriémica (NBN) grave sigue siendo una enfermedad con alta mortalidad¹. Se han identificado varios factores asociados a esta elevada mortalidad. Dentro de ellos destacan: la edad avanzada^{2,3} el retraso en el inicio del tratamiento^{4,5} y el tratamiento antibiótico empírico inadecuado^{1,6}, la asociación con bacteriemia, los antecedentes de alcoholismo, la inmunosupresión, las enfermedades subyacentes⁶ y el nivel de gravedad con la que se presenta las primeras 24 horas^{1,7}.

La inmunización con vacunas para *Streptococcus pneumoniae* sólo protege contra algunos serotipos, que son los asociados con mayor capacidad de invasión. Algunos estudios han puesto en evidencia que también los serotipos no vacunales están relacionados con la mortalidad.⁸

En el presente estudio analizamos los parámetros clínicos, analíticos y microbiológicos, buscando factores predictores de mala evolución que permitan identificar precozmente esta población de pacientes con NBN grave.

Métodos:

Diseño del Estudio:

Estudio retrospectivo de 70 pacientes ingresados, consecutivamente desde 1996, hasta Enero del 2009, en los servicios de medicina intensiva de

dos hospitales españoles de nivel II (Consorcio Sanitario de Maresme) y III (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).

Pacientes:

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* dentro de las primeras 48 horas de ingreso, y con criterios clínicos y radiológicos de neumonía. El motivo de ingreso en UCI fue insuficiencia respiratoria grave y/o shock séptico. Todos cumplieron más de 3 criterios menores para neumonía grave adquirida, según la ATS (American Thoracic Society).⁹

Recogida de datos:

La información se recolectó del historial clínico de los pacientes. Las variables registradas fueron: sexo, edad, comorbilidades, hábitos tóxicos y estado inmunológico. Se calcularon durante las primeras 24 horas de ingreso los siguientes indicadores de gravedad: SOFA¹⁰ (Sepsis-Related Organ Failure Assessment), APACHE II¹¹ (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y PSI¹² (Pneumonia Severity Index). La repercusión sistémica de la infección en el paciente (sepsis, sepsis grave y shock séptico), la utilización inicial de la ventilación mecánica no invasiva y el desarrollo de empiema fueron otras variables incluidas.

Parámetros microbiológicos:

La determinación de la sensibilidad antibiótica de las cepas se llevó a cabo mediante microdilución en caldo según los procedimientos y criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). El serotipado se realizó mediante la reacción de Quellung en el laboratorio de referencia del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid). Las muestras de orina se concentraron 25 veces por ultrafiltración selectiva y se realizaron las técnicas de contraelectroforesis e inmunocromatografía para la detección de antígeno neumocócico. Todas las muestras de hemocultivos fueron obtenidas al momento del ingreso en el hospital.

Definiciones:

Las comorbilidades como alcoholismo, tabaquismo y Diabetes Mellitus fueron definidas según Pittet et al.¹³

Cirrosis hepática: antecedente clínico y biopsia hepática previa

Inmunosupresión: tratamiento citotóxico, tratamiento con corticoides durante 4 semanas antes de su ingreso, HIV positivos y pacientes con órganos trasplantados.

Los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *S. pneumoniae* se han considerado serotipos vacunales (STV) y el resto no vacunales (STNV).

La neumonía fue definida como una infección aguda del tracto respiratorio inferior, caracterizada por dos o más de los siguientes síntomas: tos, dolor torácico pleurítico, dificultad respiratoria, temperatura mayor de 38°C, crepitantes o soplo tubárico a la auscultación y la evidencia de una condensación en la radiografía de tórax.¹⁴ Todos los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos antes de su ingreso a UCI.

Análisis estadístico:

Para describir la distribución de variables, utilizamos las distribuciones de frecuencia, media, mediana y error estándar de la mediana

para variables continuas y los porcentajes para variables categóricas. La asociación entre variables independientes y mortalidad hospitalaria se determinó mediante el análisis univariable, usando el test de la χ^2 (Chi cuadrado), el test exacto de Fisher o el test de dos muestras de Wilcoxon. Para determinar el factor pronóstico independiente de mortalidad, usamos los modelos de regresión logística. Se calculó la Odds Ratio ajustada para determinar el valor pronóstico independiente. Para todos los análisis y comparaciones, se usó el valor de $p < 0.05$ para determinar la significación estadística. Todas las estadísticas se realizaron mediante el paquete de software de SAS para Windows, versión 9.1.

No se hicieron pruebas de normalidad debido a que tres de las cuatro variables numéricas (APACHE II, SOFA, PSI) por construcción no son normales. La media de la otra variable numérica (edad) presenta una distribución normal.

Aspectos éticos:

Se guardó la confidencialidad de los datos de los pacientes.

Resultados:

La serie incluyó a 70 enfermos con NBN grave. La edad media fue 55 años (SD 16.28), predominó el sexo masculino (64%). El 65% de los pacientes eran fumadores y el 8% de ellos eran alcohólicos. En la tabla 1 se presentan las comorbilidades de los enfermos. Todos los pacientes con cirrosis hepática tenían un grado A, según la clasificación de Child - Pugh.¹⁵

Los valores medios de las primeras 24 horas de los índices de gravedad fueron: APACHE II 19.8 (SD 9,75), SOFA: 7.6 (SD 3.9) y PSI: 113.43 (SD 32).

Treinta y cuatro (48.5%) de nuestros pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva. En 9 pacientes se utilizó Ventilación mecánica no invasiva como único soporte ventilatorio durante su estancia en UCI. Hiponatremia se presentó en 23 pacientes (32%).

Repercusión sistémica de la infección: sepsis grave 34 pacientes (48.5%) y shock séptico 36 (51.5%).

Tabla 1. Patología asociada (n: 70)

Variable	n	%
EPOC	18	25.7
Cirrosis hepática	11	15.7
Inmunodepresión	10	14.2
Insuficiencia cardíaca congestiva	9	12.8
Diabetes mellitus	7	10
Asma bronquial	5	7.1
Insuficiencia renal crónica	1	1.4
Esplenectomía	1	1.4

Como complicación, 10 de los pacientes desarrollaron empiema (14%).

La sensibilidad antibiótica de *S. pneumoniae* se recogió en 59 pacientes. Cuarenta y siete (80 %) fueron sensibles a penicilina, 57 (97 %) a cefotaxima. Cuarenta y nueve (81%) de las cepas fueron sensibles a eritromicina y 58 (98%) a levofloxacino. En todos los casos en que las cepas eran sensibles a macrólidos (eritromicina) la C.M.I. era ≤ 0.12 $\mu\text{gr}/\text{mL}$. Cuando la la cepa era resistente la C.M.I. era ≥ 128 $\mu\text{gr}/\text{mL}$. Las cepas sensibles a cefotaxima tenían una C.M.I. < 2 $\mu\text{gr}/\text{mL}$. La cepa con sensibilidad intermedia tenía una C.M.I., de 2 $\mu\text{gr}/\text{mL}$. En el caso de las quinolonas todas las cepas sensibles tenían una C.M.I. de 1 $\mu\text{gr}/\text{mL}$ y la cepa resistente de 16 $\mu\text{gr}/\text{mL}$.

Sólo en el 35% de pacientes se aislaron serotipos correspondientes a los que se administra en la vacuna heptavalente neumocócica.

Sólo se dispuso de antigenuria en 19 pacientes, siendo positiva en 15 (79%).

Tratamiento antibiótico: 58 pacientes (82.3 %) recibieron cefalosporina de tercera generación como tratamiento único o combinado (26 vs 32 pacientes). Se administró un macrólido asociado a la cefalosporina en 22 pacientes, y en 15

pacientes una quinolona. Globalmente se administró tratamiento antibiótico único en 32 pacientes y combinado en 38.

La media de estancia hospitalaria fue de 11 días (SD: 18). La mortalidad en UCI fue del 24% y la hospitalaria fue de 25%.

Análisis de variables según la mortalidad:

El análisis univariante se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis univariante de las variables según mortalidad

Parámetro	Fallecidos n = 18	Vivos n = 52	ρ
Edad media (años)	56.2	54.5	NS
Sexo: ♂/ ♀	1.5/1	1.9/1	NS
Fumador (%)	8 (44)	38 (73)	0.04
Alcoholismo (%)	1 (5.5)	5 (9.6)	NS
EPOC (%)	3 (16.6)	15 (28.8)	NS
Cirrosis hepática (%)	5 (27.7)	6 (11.5)	NS
Inmunodepresión (%)	5 (27.7)	5 (9.6)	NS
Sodio sérico(%): Na < 135	5 (27.7)	18 (34.6)	NS
Na 135-145	11 (61.2)	31 (59.6)	NS
Na > 145	2 (11.1)	3 (5.8)	NS
Serotipos(%): Vacunal	4 (22.2)	8 (23.5)	NS
No vacunal	9 (69.2)	26 (60.4)	
Empiema(%)	5 (27.7)	5 (9.6)	NS
<u>Resistencia (%)</u> : Penicilina	3 (20)	6 (14)	NS
Ceftriaxona	1 (6.6)	2 (4.65)	NS
Eritromicina	7 (46.6)	4 (9.5)	0.005
Levofloxacino	0	1 (2)	NS
VMNI (%)	4 (22.2)	10 (19)	NS
Sepsis grave	2 (11.1)	32 (61.5)	0.001
Shock séptico	16 (89)	20 (38.5)	
APACHE II	28	16.9	1E-04
SOFA	11.4	6.2	1E-04
PSI	136.9	104.9	4E-04

Según el análisis multivariado las variables asociadas a mortalidad fueron el APACHE II, el SOFA, la PSI y la presencia de resistencia a la eritromicina (Tabla 3).

Tabla 3. Factores pronósticos asociados a neumonía grave. Análisis multivariante

Variable	OR (IC 95%)	ρ
Fumador	11.025(0.82-146.93)	0.06
Resistencia a Eritromicina	28.34 (1.61- 498.91)	0.025
APACHE II	0.73 (0.59-0.89)	0.0029
SOFA	0.60 (0.39-0.79)	0.0031
PSI	0.93 (0.902-0.978)	0.0024

Discusión:

El presente estudio sugiere que la resistencia del *S. pneumoniae* a la eritromicina fue un factor pronóstico independiente de mortalidad. Asimismo, se encontró una asociación entre mortalidad hospitalaria y gravedad inicial del paciente, cuantificada por las escalas: APACHE II, SOFA y PSI.

Tanto el índice de APACHE, como el SOFA son reconocidos predictores de mortalidad en los pacientes graves. Si bien es cierto que la escala de PSI, es un predictor específico de mortalidad para los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; tanto el APACHE II como el SOFA mostraron ser fiables y pueden ser utilizados también para estratificar la gravedad de los pacientes.

El aspecto que más llama la atención de nuestros resultados es que a pesar de que la mayoría de nuestros pacientes recibieron tratamiento con una cefalosporina de 3ª generación, la resistencia a eritromicina se asoció a un incremento en la mortalidad.

La elección del tratamiento antibiótico inicial influye de forma fundamental en la mortalidad de las neumonías neumocócicas graves¹⁶ y en la infección invasiva por neumococo. La administración de un tratamiento no efectivo se asocia a un peor pronóstico.⁵ Además, los pacientes con NBN grave que reciben tratamiento con un solo antibiótico presentan una mortalidad más elevada que aquellos que reciben tratamiento combinado.^{17,18} Existen otros trabajos que muestran que la asociación de un

macrólido disminuye la mortalidad de la NBN.^{19,20} Existen diferentes opiniones sobre cuál es el mecanismo de dicho beneficio. A parte de su actividad antibacteriana se apunta a sus efectos inmunomoduladores.²¹ No obstante, se ha observado que el beneficio se mantiene al combinar otros antibióticos sin efecto antiinflamatorio¹⁶, lo cual parece ir en contra de esta segunda posibilidad.

Otra explicación sería que las cepas resistentes a la eritromicina fuesen también más virulentas. Con la introducción de la vacuna conjugada heptavalente se ha observado la aparición de serotipos no vacunales, especialmente del 19A, muchos de los cuales presentan una elevada resistencia a los antimicrobianos.²²

No obstante, en nuestro trabajo la resistencia a la eritromicina no se asoció a ningún serotipo en concreto.

Existen otros trabajos donde se observa que la resistencia a macrólidos es un factor independiente asociado a mortalidad en los pacientes con bacteriemia por neumococo.^{23,24,25,26} En el primero de estos trabajos se observó que la resistencia a los macrólidos se asoció a la toma de antibiótico previo y a ser alérgicos a otros antibióticos. En nuestro trabajo se observa que la resistencia a los macrólidos comporta recibir un solo antibiótico efectivo.

Por otra parte existen publicaciones que muestran una escasa correlación entre la resistencia a betalactámicos *in vitro* y la mortalidad de la neumonía neumocócica bacteriémica.^{16,21} Probablemente esta constatación colaboró a que en el año 2008 se revisaran los puntos de corte de sensibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina en la infección respiratoria. Con los criterios actuales el porcentaje de resistencias a la penicilina es muy bajo.

Los neumococos siguen presentando sin embargo con alta frecuencia resistencia a los macrólidos, a menudo por encima del 30%, y esta resistencia se ha asociado a fracasos terapéuticos. Existen dos mecanismos de

resistencia fundamentales del neumococo a los macrólidos: una mediada por el gen erm (B) que provoca una modificación en el lugar de acción del antibiótico en el ribosoma; y la otra mediada por el gen mef (A) que provoca el bombeo activo del antibiótico desde la célula bacteriana. En los últimos años se ha documentado también la presencia de cepas de neumococo resistentes a quinolonas (alrededor del 3% en nuestro medio) y se han documentado fracasos terapéuticos con el uso de levofloxacino.¹⁷

La explicación más plausible al incremento de mortalidad de las NBN resistentes a macrólidos es que no se beneficiaron de un tratamiento combinado. A pesar de que existen autores que postulan un efecto negativo en la asociación de un macrólido con un betalactámico en el tratamiento de la NBN¹⁸ y de que no se ha demostrado la sinergia en la asociación de una cefalosporina con un macrólido o con una quinolona, probablemente se obtiene un efecto aditivo.¹⁵

La creciente hospitalización de pacientes con importantes enfermedades subyacentes, nos puede llevar a la idea que su ingreso en las unidades de críticos puede ser una medida fútil. Sin embargo, en esta serie no encontramos relación con patologías asociadas. Aunque debemos recalcar que en el caso de los enfermos con cirrosis hepática, todos ellos tenían una enfermedad leve (grado A, según la clasificación modificada de Child-Pugh).

La mayor parte de serotipos de *S pneumoniae* correspondieron a los no vacunales. A diferencia del trabajo de Martens et al,⁸ nosotros no encontramos diferencias de mortalidad entre ambos grupos de serotipos.

La antigenuria fue uno de los datos que no pudimos analizar por su escaso número. Sin embargo, se ha demostrado una correlación con el hemocultivo positivo del 79%. Esta cifra es similar a la referida en la literatura.²⁸ Aunque útil, una antigenuria negativa no debería hacernos descartar el diagnóstico de neumonía por *S. pneumoniae*. El impacto de las técnicas de detección de antígeno para el diagnóstico de la

neumonía tiene una rentabilidad del 54% para el diagnóstico de la neumonía neumocócica, mientras que la de los hemocultivos es de aproximadamente 20-25%.²⁹

La hiponatremia es un dato asociado con más frecuencia a la neumonía por *Legionella*.³⁰ En nuestra serie de casos apreciamos que hasta un 32% de pacientes con neumonía neumocócica la presentó en la analítica inicial. Esta cifra es incluso mayor a la reportada por el trabajo de Torres et al (22%).³¹ Al igual que en este trabajo, nosotros no encontramos una asociación entre mortalidad e hiponatremia.

El retraso en el tratamiento del empiema es un factor que está asociado a una mayor mortalidad.³² En nuestra serie de enfermos no encontramos relación con el empiema y mortalidad. Posiblemente porque todos nuestros pacientes fueron diagnosticados y tratados de forma rápida.

Aunque el tratamiento antibiótico empírico con dos antibióticos sigue siendo un tema de debate,^{33,34,35} en base a nuestros resultados, la recomendación para el tratamiento empírico de la neumonía grave que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos sería asociar una cefalosporina de tercera generación a levofloxacino. Con ello además de asegurar la cobertura de los gérmenes atípicos, ofreceríamos un tratamiento combinado para el tratamiento de la neumonía neumocócica.

Las limitaciones del trabajo son las de tratarse de un estudio retrospectivo y con algunas variables en las que su pequeño número no nos permitió su análisis estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Beatty JA, Majumdar SR, Tyrrell GJ, Marrie TJ, Eurich DT. Prognostic factors associated with mortality and major in-hospital complications in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia: Population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5179.
- 2) [Ho PL](#), [Que TL](#), [Ng TK](#), [Chiu SS](#), [Yung RW](#), [Tsang KW](#): Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal infections in anaemia with high resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 323-327.

- 3) Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest*. 1995; 107: 511-6.
- 4) Berjohn CM, Fishman NO, Joffe MM, Edelstein PH, Metlay JP: Treatment and Outcomes for Patients With Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Medicine*. 2008; 87:160-166.
- 5) Blot SI, Rodríguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almirall J, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators: Effects of delay oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2007; 35:2509-2514.
- 6) Lujan M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J: Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med*. 2004, 32: 625-631.
- 7) Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Solé-Violan J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Resp J*. 2006; 27:1210-1216.
- 8) Feldman C, Viljoen E, Morar R, Richards G, Sawyer L, Goolam A: Prognostic factors in severe community-acquired pneumonia in patients without co-morbid illness. *Respirology*. 2001; 6: 323-330.
- 9) Martens P, Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis*. 2004;4:21.
- 10) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44:S27-72.
- 11) [Vincent JL](#), [de Mendonça A](#), [Cantraine F](#), [Moreno R](#), [Takala J](#), [Suter PM](#), et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-800.
- 12) [Wong DT](#), [Crofts SL](#), [Gomez M](#), [McGuire GP](#), [Byrick RJ](#). Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1995;23:1177-83.
- 13) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Eng J Med*. 1997, 336:243-250.
- 14) Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicaemia in critical ill patients. *Intensive Care Med*. 1993; 19: 265-72.
- 15) Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:272-89.
- 16) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646-649.
- 17) Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Huertas MC, Borderías L, Cabello FJ, et al. Impact of Initial antibiotic Choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *ERJ*. 2006; 27: 1010-1019.
- 18) Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy May Be Suboptimal for Severe Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161:1837-1842.
- 19) [Baddour LM](#), [Yu VL](#), [Klugman KP](#), [Feldman C](#), [Ortqvist A](#), [Rello J](#), et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:440-4.
- 20) [Martínez JA](#), [Horcajada JP](#), [Almela M](#), [Marco F](#), [Soriano A](#), [García E](#), et al. Addition of a macrolide to a beta-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.
- 21) [Mufson MA](#), [Stanek RJ](#). Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med*. 1999; 107:34S-43S.
- 22) [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.
- 23) Jones RN, Jacobs MR, Sader HS. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36: 197-204.
- 24) Neuman MI, Kelley M, Harper MB, File TM, Camargo CA. Factors Associated with Antimicrobial Resistance and Mortality in Pneumococcal Bacteremia. *J Emerg Med*. 2007; 32: 349-350.
- 25) Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 230-7.
- 26) Pallares R, Linares J, Valdillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Eng J Med*. 1995; 333: 474-80.
- 27) Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1008-11.
- 28) Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*. 2002; 346: 747-50.
- 29) Johansen HK, Jensen TG, Dessau RB, Lundgren B, Frimodt-Moller N. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46:973-80.
- 30) [Murdoch DR](#), [Laing RT](#), [Mills GD](#), [Karlus NC](#), [Town GI](#), [Mirrett S](#), et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3495-8.
- 31) Andreo F, Domínguez J, Ruiz J, Blanco S, Arellano E, Prat C, et al. Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumoniae in adults. *Respir Med*. 2006; 100: 884-9.

- 32) [Sopena N](#), [Sabrià-Leal 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.
- 33) Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, Schlossberg D. Streptococcus pneumoniae bacteremia in a community hospital. [Chest](#). 1998;113:387-90.
- 34) [Finley C](#), [Clifton J](#), [Fitzgerald JM](#), [Yee J](#). Empyema: an increasing concern in Canada. [Can Respir J](#). 2008;15:85-9.
- 35) Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients

- with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. [J Korean Med Sci](#). 2017; 32:77-8.
- 36) Restrepo MI, Sole-Violan J, Martin-Loeches I. Macrolide therapy of pneumonia: is it necessary, and how does it help? [Curr Opin Infect Dis](#). 2016; 29:212-7.
- 37) Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. [Int J Antimicrob Agents](#). 2015;46:242-8.