

Eficacia del levofloxacin en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad

César Emmanuel López-Véjar,¹ Lizbeth Castellanos-De la Cruz,² Raúl Meraz-Ortega,¹ Ariana Román-Flores,¹ Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Alejandra Pedro-González,¹ José Juan Lozano-Nuevo,³ Alberto Rubio-Guerra⁴

RESUMEN

Antecedentes: casi todas las guías y recomendaciones para el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización indican como primera línea de tratamiento las cefalosporinas de tercera generación más un macrólido y destacan que deben considerarse las resistencias antimicrobianas locales, en las que las fluoroquinolonas, como levofloxacin o moxifloxacin, pueden jugar un papel importante.

Objetivo: conocer si levofloxacin es igual de eficaz que ceftriaxona más claritromicina en el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en dos centros hospitalarios de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Materiales y métodos: estudio clínico controlado, con asignación al azar y abierto, realizado en dos hospitales de la Ciudad de México. El tamaño muestral se calculó para obtener una significación alfa menor de 0.05, comparando la respuesta de dos esquemas antibióticos en el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización [grupo 1 (n=36), ceftriaxona más claritromicina, y grupo 2 (n=36), levofloxacin]. Los objetivos secundarios fueron determinar la mortalidad intrahospitalaria y la relación de factores de riesgo para el fracaso del tratamiento.

Resultados: en el análisis estadístico no se encontró diferencia con la significación estadística ($p < 0.114$) para obtener la curación entre ambos grupos de tratamiento. Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad. Se determinó como factor de riesgo para la falta de respuesta a los antibióticos tener alguna secuela de enfermedad neurológica, y para la falta de respuesta al levofloxacin, el etilismo crónico.

Conclusiones: el levofloxacin como esquema antibiótico inicial en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad es tan efectivo como la ceftriaxona más claritromicina.

Palabras clave: neumonía, levofloxacin, ceftriaxona, claritromicina.

ABSTRACT

Background: Almost all guidelines and recommendations for the treatment of pneumonia acquired in the community requiring hospitalization indicate as first line of treatment cephalosporins of third-generation and a macrolide, and emphasize that local antimicrobial resistance must be considered since fluoroquinolone such as levofloxacin or moxifloxacin can play an important role.

Objective: To determine whether levofloxacin is as effective as conventional therapy with ceftriaxone plus clarithromycin for the management of the community-acquired pneumonia in hospital centers of Health Ministry of Mexico.

Materials and method: An open-label randomized and controlled trial was performed in two hospitals of Mexico City. Sample size was calculated for a significance alpha < 0.05 , comparing the response to two antibiotic regimens in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization [group 1 (n=36), ceftriaxone plus clarithromycin, and group 2 (n=36) levofloxacin]. Secondary objectives were to determine hospital mortality and the relationship of risk factor for treatment failure.

Results: Statistical analysis did not show a statistically significant response ($p < 0.114$) for healing between the two treatment groups. There was not significant difference in mortality. It was determined as a risk factor for the lack of response to antibiotics having any sequel of neurological disease, and for the lack of response to levofloxacin, chronic alcoholism.

Conclusions: Levofloxacin is as effective as ceftriaxone plus clarithromycin as initial antibiotic therapy in the management of community-acquired pneumonia.

Key words: pneumonia, levofloxacin, ceftriaxone, clarithromycin.

Casi todas las guías y recomendaciones para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización indican como primera línea de tratamiento las cefalosporinas de tercera generación más un macrólido; destacan, además, que deben tomarse en cuenta las resistencias antimicrobianas locales, en las que las fluoroquinolonas, como levofloxacino o moxifloxacino, pueden jugar un papel importante.¹⁻³

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), en sus lineamientos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC),¹ aconseja la monoterapia con una fluoroquinolona antipseudomónica como primera línea de acción terapéutica en pacientes hospitalizados.⁴

Según la Sociedad Respiratoria Europea, las recomendaciones antibióticas deben basarse en la evidencia; sin embargo, no siempre tienen un soporte. Esto se debe a que los estudios antibióticos individuales no capturan todos los resultados de importancia y también a que pueden variar otros factores de riesgo, como el poder estadístico para valorar un resultado, los criterios de inclusión de los pacientes, el cegado de sujetos y la valoración del efecto en la comunidad en general.^{1,5}

Cerca de 80% de los tratamientos contra la neumonía adquirida en la comunidad son ambulatorios. El costo estimado en Estados Unidos del tratamiento individualizado del paciente hospitalizado es 15 a 20 veces mayor que el

del paciente ambulatorio. Debido a que el tratamiento ambulatorio efectivo contra este padecimiento podría reducir los costos, se justifica la investigación de tratamientos propios.⁶

El estudio Intervención en neumonía adquirida en la comunidad para evaluar el levofloxacino (CAPITAL) es el primer estudio que valora la eficacia de un protocolo clínico en el tratamiento de esta enfermedad con base en tres puntos: usar el Índice de severidad en neumonía (PSI) para decidir el sitio de tratamiento, establecer la administración única de levofloxacino como tratamiento de elección y proveer criterios específicos para el cambio de antibióticos intravenosos a terapia antibiótica oral y alta hospitalaria. Los resultados clínicos fueron similares en ambos grupos, pero el uso de guías clínicas se relacionó con menor índice de admisiones de bajo riesgo, duración más breve de terapia antibiótica intravenosa y menos días de hospitalización.^{4,7}

El objetivo de este estudio fue conocer si levofloxacino es igual de eficaz que ceftriaxona más claritromicina en el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en dos centros hospitalarios de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Como objetivos secundarios se buscó mostrar la mortalidad a causa de sepsis severa, choque séptico, o ambos, y conocer la respuesta al tratamiento de los pacientes con base en las comorbilidades más frecuentes.

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio clínico controlado, con asignación al azar y abierto, efectuado en dos centros de atención hospitalaria de segundo nivel de la Ciudad de México, pertenecientes a la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Se incluyeron los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad mayores de 18 años con índice de severidad en neumonía $\geq$ III, escala CURB de $65 \geq 2$, o ambos. Se excluyeron los pacientes dados de alta en los 14 días precedentes, los que sufrieron un cuadro neumónico el mes anterior, los que además de neumonía tenían otro foco séptico identificado al momento del ingreso, los diagnosticados con una infección por algún agente microbiológico resistente a los fármacos administrados en el estudio, las embarazadas, los portadores de VIH con conteo de CD4+ menor de 200, los que sufrían algún proceso oncológico y los que decidieron abandonar el estudio por razones per-

- 1 Residente de cuarto año de Medicina Interna.
- 2 Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
- 3 Titular del curso de especialización en Medicina Interna.
- 4 Jefe de Enseñanza.
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia: Dr. César Emmanuel López Véjar
Bosques de Ecuador 54 A
57170 Nezahuacoyotl, Estado de México
pambolero8@hotmail.com

Recibido: 22 de julio 2013
Aceptado: septiembre 2013

Este artículo debe citarse como: López-Véjar CE, Castellanos-De la Cruz L, Meraz-Ortega R, Román-Flores A y col. Eficacia del levofloxacino en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad. Med Int Méx 2013;29:587-594.

www.nietoeditores.com.mx

sonales. Se eliminaron los pacientes que experimentaron alguna reacción adversa a los fármacos, que se consideró fracaso del tratamiento y que a cambio recibieron otro esquema antibiótico.

El tamaño muestral arrojó 72 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, que se distribuyeron en dos grupos de tratamiento, cada uno con 36 individuos, para obtener un nivel de significación alfa menor de 0.05 con base en el objetivo primario. Los pacientes se asignaron al azar en dos grupos con una relación 1:1. En el grupo 1 se administró un esquema antibiótico recomendado por algunos lineamientos para el tratamiento de este padecimiento: 1 g de ceftriaxona intravenosa cada 12 horas más claritromicina a dosis de 500 mg cada 12 horas por vía oral, ambos durante siete días. En el grupo 2 se administró levofloxacin a dosis de 750 mg por vía intravenosa cada 24 horas o 750 mg por vía oral cada 24 horas, a consideración del clínico, durante siete días. El ajuste se hizo en función del estado renal o hepático de acuerdo con las recomendaciones publicadas en The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010.

El objetivo primario fue evaluar la eficacia del tratamiento seleccionado contra el proceso neumónico del paciente. La eficacia se consideró una variable dependiente del tratamiento, que se evaluó de manera cualitativa, nominal y dicotómica mediante “sí” o “no” en función de la curación, con los siguientes indicadores: normalización o tendencia a: cifras de leucocitos, temperatura, esputo, disnea y disminución del soporte ventilatorio. Se compararon los valores basales (al ingreso) de estos indicadores con los obtenidos al cuarto día. Se utilizó la χ^2 como prueba estadística para determinar si había o no diferencia significativa entre las variables cualitativas. Para la comparación de medias de variables numéricas se aplicó la *t* de Student para muestras independientes. Se usó como apoyo para el análisis estadístico el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 19.

RESULTADOS

De diciembre de 2011 a mayo de 2013 se estudiaron 72 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, con edad media de 61.5 años, de los que 41 (56.9%) eran del sexo masculino. Los sujetos se distribuyeron al azar en dos grupos de tratamiento (grupo 1: ceftriaxona y claritromicina; grupo 2: levofloxacin). La muestra inicial

era de 76 pacientes, pero se excluyeron cuatro debido a errores en el llenado de las hojas de recolección de datos. Ambos grupos mostraron características demográficas similares. Cuadro 1

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Características	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=36)	Valor de <i>p</i>
Edad (años)			
Límites	25-90	30-85	
Media	61.19	61.85	< 0.874
Género. núm. (%)			
Masculino	19 (52)	22 (61)	< 0.475
Escolaridad, núm. (%)			
Ninguna	9 (25)	11 (30)	< 0.333
Primaria	16 (50)	16 (50)	< 0.333
Secundaria	7 (19)	5 (13)	< 0.333
Bachillerato	2 (5)	3 (8)	< 0.333
Licenciatura	2 (5)	1 (2)	< 0.333
Historia médica-núm. (%)			
Diabetes mellitus	12 (33)	18 (54)	< 0.151
EPOC	10 (27)	10 (27)	< 0.795
Tabaquismo	14 (38)	11 (30)	< 0.458
Etilismo	13 (36)	8 (22)	< 0.293
Neuroafección	6 (16)	3 (8)	< 0.285
Hipertensión arterial	6 (16)	13 (36)	< 0.061
Insuficiencia cardíaca	2 (5)	5 (13)	< 0.233
Filtrado glomerular < 30 mL	5 (13)	5 (13)	= 1
Insuficiencia hepática	2 (5)	1 (2)	< 0.555
IMC > 35	1 (2)	1 (2)	= 1

La prueba *t* de Student para estimar la diferencia entre las medias para la edad, la escala CURB 65 basal y el índice de severidad en neumonía basal de los grupos 1 y 2 no mostraron significación estadística. Cuadro 2

En las características de la enfermedad (Cuadro 2), la media basal del recuento leucocitario fue de 14.75 para el grupo 1 y de 14.8 para el grupo 2; mediante la *t* de Student no se encontraron diferencias con significación estadística (*p* < 0.97). Las medias de la temperatura en ambos grupos fueron 37.3 y 37.5, también sin diferencia estadística (*p* < 0.327). Todos los pacientes requirieron oxígeno complementario para alcanzar una saturación arterial mayor de 90% o para el alivio de la disnea. Sólo seis sujetos necesitaron un manejo invasivo inicial, con una distribución de cuatro en el grupo 1 y de dos en el grupo

Cuadro 2. Características de la enfermedad

Característica	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=36)	Valor de p
Temperatura, media	37.3	37.5	< 0.327
Leucocitos, media	14.75	14.8	< 0.974
Asistencia ventilatoria, núm. (%)			
No invasiva	32 (88)	34 (94)	< 0.722
Invasiva	4 (11)	2 (5)	< 0.722
Localización del foco neumónico, núm. (%)			
Basal bilateral	0 (0)	4 (11)	< 0.274
Basal derecho	25 (69)	19 (52)	< 0.274
Basal izquierdo	4 (11)	3 (8)	< 0.274
Focos múltiples	4 (11)	5 (13)	< 0.274
Parahiliar derecho	3 (8)	3 (8)	< 0.274
Parahiliar izquierdo	0 (0)	1 (2)	< 0.274
Reticular	0 (0)	1 (2)	< 0.274
Cultivo	10 (27)	10 (27)	< 0.274
CURB 65			
Límites	1-5	1-5	
Media	2.42	2.36	< 0.334
PSI			
Límites	3-5	3-5	
Media	3.83	3.72	< 0.682

PSI: índice de severidad en neumonía.

2. La localización más frecuente del foco neumónico en ambos grupos fue la región basal derecha.

Como parte del objetivo primario (Cuadro 3) se encontró diferencia numérica para la curación a favor del levofloxacin [29 pacientes (80%) en el segundo grupo y 23 (63%) en el primero], pero no hubo significación estadística [$p < 0.114$; IC 95% 1.26 (0.94-1.69)]; se corroboró la hipótesis nula, ya que no hubo diferencia en la curación entre ambos tratamientos. Figura 1

Fallecieron cuatro pacientes del grupo 2, uno de ellos sin relación con el foco neumónico (insuficiencia cardíaca posterior a la curación), y tres pacientes del grupo 1, sin diferencia estadística significativa [$p < 0.691$; IC 95%, 1.33 (0.32-5.53)], que se demostró por medio de la gráfica de Kaplan y Meier. Figura 2

Las comorbilidades más frecuentes fueron: diabetes (n=30), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=20), padecimientos neurológicos que condicionaron el inadecuado manejo de secreciones, que favorecieron la respiración oral o ambas (n=9, sobre todo secuelas de enfermedad vascular cerebral y traumatismo craneoencefálico) y filtrado glomerular menor de 30 mL/kg por minuto (n=10). Las toxicomanías más observadas fueron el tabaquismo (n=25) y el etilismo (n=21). El análisis para identificar factores de riesgo del fracaso del tratamiento antibiótico, en general, mostró como único factor de riesgo para la no curación las neuroafecciones, que alcanzaron significación estadística. Cuadro 4

Cuando se estratificó a los pacientes por grupo de tratamiento para identificar su relación con el fracaso del esquema, se encontró que el etilismo fue un factor de riesgo en el grupo de levofloxacin, esto con significación estadística y corroborado por los intervalos de confianza, no así en el grupo de ceftriaxona y claritromicina (Cuadro 5). Tampoco se apreció diferencia entre los días de hospitalización entre ambos grupos.

Con respecto a los cultivos, fue posible obtenerlos en 20 pacientes distribuidos de la siguiente manera: ceftriaxona y claritromicina, dos sin desarrollo, uno con contaminación de la muestra, uno con *A. baumannii* y seis con biota normal; levofloxacin, seis sin desarrollo, dos con biota normal, uno con *Staphylococcus aureus* y uno con *E. coli*.

Con respecto a los cultivos, fue posible obtenerlos en 20 pacientes distribuidos de la siguiente manera: ceftriaxona y claritromicina, dos sin desarrollo, uno con contaminación de la muestra, uno con *A. baumannii* y seis con biota normal; levofloxacin, seis sin desarrollo, dos con biota normal, uno con *Staphylococcus aureus* y uno con *E. coli*.

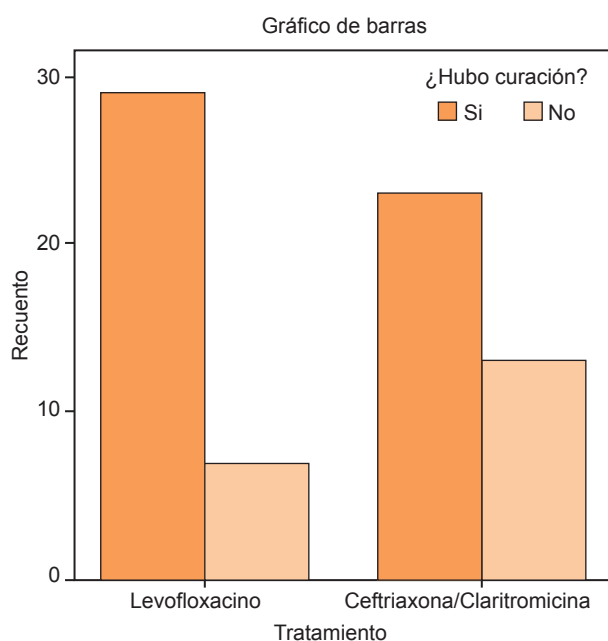
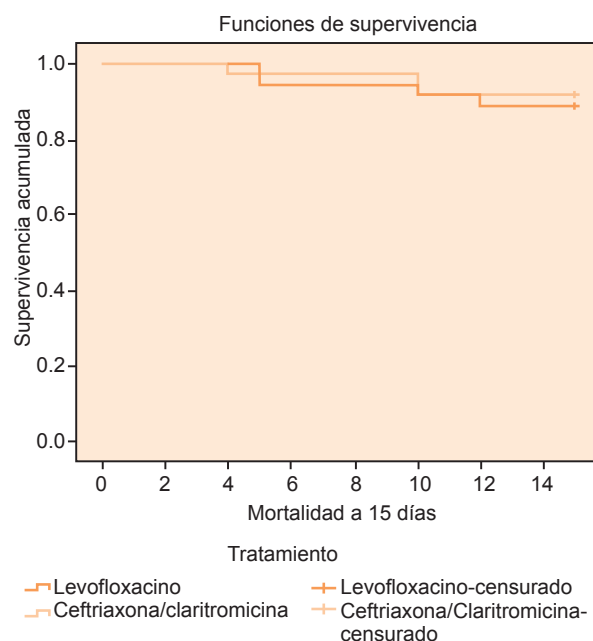
DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio, con base en los datos numéricos y la Figura 1, sugieren que el levofloxacin es superior a la combinación de ceftriaxona y claritromicina en el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización.⁸⁻¹⁰ No obstante, en el estudio CAPITAL, publicado en 2005 por *International Journal of Antimicrobial Agents*, y en esta serie, esta aparente ventaja no tiene significación estadística, pese a la aleatorización equilibrada, en cuanto a factores demográficos o comorbilidades que pudieran modificar la respuesta al tratamiento.⁹

En primera instancia se pensaba encontrar como factor de riesgo de la no curación a la diabetes mellitus, por su prevalencia y su capacidad para deteriorar la acción leucocitaria, o a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por la inflamación crónica que ocasiona en la vía aérea; sin embargo, en el análisis para identificar factores de riesgo que pudieran condicionar fracasos en general de cualquier tratamiento antibiótico, se notó que los únicos que tenían significación estadística eran los padecimientos neurológicos que alteran la mecánica ventilatoria o el manejo de las secreciones, como secuelas de la enfermedad vascular cerebral o del traumatismo craneoencefálico, y la parálisis

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento

Característica	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=36)	HR (95% IC)	Valor de p
Curación, núm. (%)	23 (63)	29 (80)	1.26 (0.94-1.69)	< 0.114
<i>Leucocitos</i>				
General-media	12.00	10.69		< 0.396
Curación, media	8.4	8.5		< 0.904
<i>Temperatura</i>				
General, media	36.6	36.5		< 0.564
Curación, media	36.26	36.22		< 0.657
Disminución en cantidad y características de la expectoración	25	29	1.16 (0.88-1.51)	< 0.276
Disminución de la tos	25	29	1.16 (0.88-1.51)	< 0.276
Progresión de la asistencia ventilatoria	24	28	1.16 (0.88-1.51)	< 0.276
Patrón radiológico				
Deterioro	14	6	0.42 (0.18-0.99)	< 0.035
Tiempo al egreso hospitalario				
General, media	8.9	8.0		< 0.248
Curación, media	8.4	8.5		< 0.879
No curación, media	12.6	9.4		< 0.096
Defunción, núm. (%)	3 (8)	4 (11)	1.33 (0.32-5.53)	< 0.691
CURB 65 para la curación				
General, media	2.42	2.36		< 0.747
Curación, media	2.30	2.38		< 0.710
PSI para la curación				
General, media	3.83	3.72		< 0.536
Curación, media	3.78	3.79		< 0.962
Requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en fracaso del tratamiento, núm. (%)	5 (13)	3 (8)	1.11 (0.37-3.33)	< 0.848

**Figura 1.** Curación por grupo de tratamiento.**Figura 2.** Tabla de Kaplan-Meier.

Cuadro 4. Comorbilidades y respuesta al tratamiento

<i>Característica</i>	<i>No curación</i>	<i>Curación</i>	<i>HR (95% IC)</i>	<i>Valor de p</i>
Diabetes, núm. (%)				
Presente (n=30)	6	24	0.6 (.26-1.38)	< 0.213
Ausente (n=42)	14	28	1.26 0(.90-1.58)	< 0.213
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica				
Presente (n=20)	6	14	1.11 (0.49-2.49)	< 0.794
Ausente (n=52)	14	38	0.958 (0.68-1.33)	< 0.794
Tabaquismo				
Presente (n=25)	6	19	0.80 (0.35-1.83)	< 0.602
Ausente (n=47)	14	33	1.08 (0.81-1.44)	< 0.602
Etilismo				
Presente (n=21)	8	13	1.61 (0.77-3.38)	< 0.210
Ausente (n=51)	12	39	0.81 (0.56-1.17)	< 0.210
Neuroafección				
Presente (n=8)	5	3	2.66 (1.33-5.34)	< 0.02
Ausente (n=64)	15	49	0.49 (0.19-1.21)	< 0.02
Filtrado glomerular < 30 mL/kg/min				
Presente (n=10)	2	8	0.68 (0.18-2.52)	< 0.554
Ausente (n=62)	18	44	1.12 (0.79-1.59)	< 0.554

Cuadro 5. Comorbilidades y respuesta por grupo de tratamiento

<i>Característica</i>	<i>No curación</i>	<i>Curación</i>	<i>HR (95% IC)</i>	<i>Valor de p</i>
Diabetes, núm.				
Grupo 2 (n=17)	3	14	0.765 (0.18-3.18)	< 0.713
Grupo 1 (n=13)	3	10	1.07 (0.73-1.55)	< 0.713
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, núm.				
Grupo 2 (n=13)	2	11	0.26 (0.65-1.12)	< 0.052
Grupo 1 (n=7)	4	3	1.97 (0.81-4.79)	< 0.052
Tabaquismo, núm.				
Grupo 2 (n=14)	2	12	0.39 (0.08-1.76)	< 0.199
Grupo 1 (n=11)	4	7	1.34 (0.82-2.21)	< 0.199
Etilismo, núm.				
Grupo 2 (n=10)	1	9	0.157 (0.02-1.06)	< 0.01
Grupo 1 (n=11)	7	4	2.47 (1.10-5.55)	< 0.01
Neuroafección, núm.				
Grupo 2 (n=4)	2	2	0.66 (0.21-2.06)	< 0.46
Grupo 1 (n=4)	3	1	2.00 (0.28-14.19)	< 0.46
Filtrado glomerular < 30 mL/kg/min				
Grupo 2 (n=7)	1	6	0.42 (0.38-4.81)	< 0.49
Grupo 1 (n=3)	1	2	1.28 (0.54-3.02)	< 0.49

cerebral infantil en el adulto. En la estratificación entre los dos grupos de esquemas antibióticos, el etilismo fue un factor de riesgo significativo para el fracaso en el grupo de levofloxacin.¹¹⁻¹⁶

El estudio no mostró ventaja significativa en cuanto a los días de hospitalización de los pacientes que curaron, pero sí se observó que después del fracaso del tratamiento el tiempo de hospitalización fue de, al menos, 11 días.

Como parte de los hallazgos del estudio se corroboró que al cuarto día más pacientes del grupo de ceftriaxona y claritromicina exhibieron un deterioro radiológico con respecto a su imagen basal, con significación estadística. Esto, sin embargo, no parece correlacionarse clínicamente y podría ser motivo de la realización de un estudio de concordancia. Tampoco se aprecia relación entre el índice para evaluación de la gravedad de la neumonía (CURB 65 o PSI) basal del paciente y la respuesta al tratamiento.

Es lamentable no poder mostrar un análisis microbiológico, porque no se recabaron los cultivos de todos los pacientes; en algunos casos por problemas para la expectoración, en otros por dificultades técnicas del laboratorio de microbiología y en otros más por la negativización del mismo relacionado con el tiempo de la obtención de la muestra de esputo.

Quizá la mayor ventaja que se encuentra en optar por el levofloxacin como esquema antibiótico inicial sea el costo promedio del tratamiento oral.¹⁷⁻¹⁹

CONCLUSIÓN

De acuerdo con el análisis de los resultados, este estudio no mostró diferencia estadísticamente significativa a favor de un tratamiento para curar los procesos neumónicos adquiridos en la comunidad que requieren hospitalización en dos unidades de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. No se observó diferencia en el tiempo de hospitalización ni en el descenso leucocitario o de la temperatura. Se encontró como factor de riesgo del fracaso del tratamiento antibiótico en general a las enfermedades neurológicas que imposibilitan una óptima mecánica ventilatoria, el tratamiento adecuado de secreciones, o ambos. Cuando se estratificaron los dos grupos, el étilismo resultó ser un factor de riesgo del fracaso del tratamiento en los pacientes que recibieron levofloxacin. La mortalidad en ambos grupos no indicó diferencia estadística.

REFERENCIAS

- ERS Task Force in Collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-1180.
- van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009;374:1543-1556.
- File TM, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;1965-1972.
- Querol-Ribelles JM, Tenías JM, Querol-Borrás M. Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:75-83.
- Weyers CM, Leeper KV. Non-resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:143-158.
- Xin Ye, et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: A retrospective claims database analysis. *Clin Ther* 2008;30.
- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;283:749-755.
- Shorr AF, et al. Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respiratory Medicine* 2006;100:2129-2136.
- Klugman KP. Community-acquired pneumonia: new management strategies for evolving pathogens and antimicrobial susceptibilities. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:411-422.
- Short AE. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged >65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005;27:1251-1259.
- File TM, Tan JS. International guidelines for the treatment of community acquired pneumonia in adults: The role of macrolides. *Drugs* 2003;63:181-205.
- Reinert RR, Hoban DJ, Felmingham D, Pluim J. World surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* during 1999/2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;41:692.
- Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis* 2005;11:802-807.
- Bergallo C, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. *Diagn Micr Infect Dis* 2009;63:52-61.
- Frank E. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002;24:1292-1308.
- Gotfried MH, et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release

- tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2004;24:736-751.
17. Barberá J, Martí B, García M, Escudero López-Cepero E. Azithromycin plus ceftriaxone *versus* levofloxacin in the treatment of hospitalized-patients with community acquired-pneumonia in Spain. A cost-minimization analysis. *Value in Health* 2007;10:A444.
 18. Lloyd AC, Hoi AJ. A cost-minimization analysis comparing moxifloxacin *versus* levofloxacin and ceftriaxone for the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: results from The MOTIVTRIAL. *Value in Health* 2007;10:A307.
 19. Davydov L, et al. Prospective evaluation of the treatment end outcome of community-acquired pneumonia according to the Pneumonia Severity Index in VHA hospitals. *Diagn Micro Infect Dis* 2006;54:267-275.