

# Tratamiento de la neumonía por *Legionella pneumophila*. ¿Macrolídos o quinolonas?

Vicenç Falcó<sup>a</sup>, Israel Molina<sup>a</sup>, Concha Juste<sup>b</sup>, Manel Crespo<sup>a</sup>, Benito Almirante<sup>a</sup>, Carles Pigrau<sup>a</sup>, Adelaida Ferrer<sup>b</sup>, Carlos Bravo<sup>c</sup>, Mercedes Palomar<sup>d</sup> y Albert Pahissa<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Enfermedades Infecciosas, <sup>b</sup>Microbiología, <sup>c</sup>Neumología y <sup>d</sup>Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

**ANTECEDENTES.** Los nuevos macrólidos y las fluorquinolonas constituyen actualmente el tratamiento de elección de la neumonía por *Legionella pneumophila* (NLP). El objetivo de nuestro estudio es analizar la eficacia de claritromicina, azitromicina y levofloxacino en el tratamiento de la NLP.

**MÉTODOS.** Estudio prospectivo observacional de todos los pacientes adultos diagnosticados de NLP en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona entre enero de 2001 y diciembre de 2004. Se han comparado variables clínicas evolutivas (duración de la fiebre, duración del ingreso hospitalario y mortalidad) entre 52 pacientes tratados con claritromicina, 43 con azitromicina y 18 con levofloxacino.

**RESULTADOS.** No se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de factores de riesgo, porcentaje de pacientes inmunodeprimidos, gravedad inicial de la neumonía o necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos entre los pacientes tratados con claritromicina, azitromicina o levofloxacino. La mortalidad hospitalaria fue del 5,3%. No encontramos diferencias significativas con respecto al tiempo que se tardó en conseguir la apirexia, la media de estancia hospitalaria y la mortalidad entre ninguno de los 3 grupos.

**CONCLUSIÓN.** En nuestra experiencia, la eficacia clínica de claritromicina, azitromicina y levofloxacino es similar para el tratamiento de la NLP.

**Palabras clave:** Neumonía por *Legionella pneumophila*. Azitromicina. Levofloxacino. Macrólidos.

Treatment for Legionnaires' disease.  
Macrolides or quinolones?

**BACKGROUND.** Macrolides and fluoroquinolones are the recommended treatment for Legionnaires' disease. The aim of our study was to analyze the clinical efficacy of clarithromycin, azithromycin and levofloxacin in patients with Legionnaires' disease.

Correspondencia: Dr. V. Falcó.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron.  
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: vfalco@vhebron.net

Manuscrito recibido el 29-6-2005; aceptado el 8-11-2005.

**METHODS.** Prospective, observational study involving all adult patients with *Legionella pneumophila* pneumonia attended at Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, Spain) from January 2001 to December 2004. Duration of fever, length of hospital stay and mortality were compared among 52 patients treated with clarithromycin, 43 with azithromycin and 18 with levofloxacin.

**RESULTS.** The proportion of patients with risk factors for Legionnaires' disease, the initial severity of the pneumonia and the number of patients who required intensive care unit admission were similar in patients treated with clarithromycin, azithromycin and levofloxacin. In-hospital mortality was 5.3%. There were no significant differences in fever duration, length of hospital stay or mortality among the 3 groups of patients.

**CONCLUSION.** In our experience, clarithromycin, azithromycin and levofloxacin were all efficacious for the treatment of Legionnaires' disease.

**Key words:** *Legionella pneumophila* pneumonia. Azithromycin. Levofloxacin. Macrolides.

## Introducción

El uso generalizado de la determinación de antígeno en orina para el diagnóstico de la neumonía por *Legionella pneumophila* (NLP) y la instauración consiguiente de un tratamiento adecuado en la mayoría de pacientes, ha condicionado una clara mejoría en el pronóstico de esta infección<sup>1</sup>. La posibilidad de diagnosticar además casos con menor gravedad clínica ha contribuido también a disminuir la tasa de mortalidad relacionada hasta cifras de alrededor del 5% en las series de casos esporádicos de la enfermedad<sup>2-4</sup>. En los brotes epidémicos, la precocidad en el diagnóstico, la instauración de un tratamiento adecuado en todos los pacientes y la inclusión de formas leves de la infección, condicionan la existencia de unas cifras de mortalidad inferiores al 5%<sup>5</sup>.

Históricamente, la eritromicina ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la NLP<sup>6,7</sup>. Sin embargo, debido a su intolerancia gastrointestinal y a la dificultad de su posología, fue sustituida por claritromicina inicialmente y, más recientemente, por azitromicina. Azitromicina parece tener una mayor actividad *in vitro* y una mejor penetración intracelular y pulmonar, lo cual la convierte en el macrólido de elección para el tratamiento de la NLP<sup>8</sup>, como ha sido comunicado en algunos estudios de eficacia

clínica<sup>9,10</sup>. Por otra parte, está bien demostrado que las fluorquinolonas presentan una excelente actividad *in vitro* frente a *L. pneumophila*, que su penetración intracelular puede ser superior a la de los macrólidos y que la eficacia bactericida de levofloxacino y ofloxacino es claramente superior a la de eritromicina<sup>11-13</sup>.

Dado que la eficacia del tratamiento de la NLP está condicionado por la naturaleza intracelular del patógeno, es lógico pensar que los antibióticos de mayor utilidad sean aquéllos con una mayor penetración en el interior de las células, como son la azitromicina y las fluorquinolonas. Estudios no aleatorizados publicados recientemente sugieren que levofloxacino parece producir una respuesta clínica más rápida que eritromicina y claritromicina<sup>5,14,15</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio comparativo entre levofloxacino y azitromicina.

En el año 2001 se implantó en nuestro hospital la técnica de detección de antígeno de *Legionella* en orina, lo cual nos ha permitido conocer mejor el espectro clínico de la NLP en nuestro medio. Los macrólidos, claritromicina inicialmente y azitromicina desde el año 2003, han sido los antibióticos de elección para el tratamiento de la NLP. Levofloxacino se ha utilizado como tratamiento alternativo. El objetivo de nuestro estudio es analizar la evolución y la mortalidad de los pacientes con NLP en función del tratamiento antimicrobiano recibido.

## Pacientes y métodos

Desde enero de 2001, fecha en la que se implantó en nuestro centro la técnica de detección de antigenuria para *Legionella*, hasta diciembre de 2004 se han estudiado prospectivamente todos los pacientes adultos (edad ≥ 16 años) diagnosticados de NLP en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. El diagnóstico de NLP se realizó ante la presencia de un cuadro clínico y radiológico compatible con neumonía, junto con al menos uno de los dos siguientes criterios: a) detección de antígeno de *L. pneumophila* en orina mediante un método de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) (Bartels ELISA *Legionella* Urinary Antigen) y/o b) aislamiento del microorganismo en una muestra biológica en el medio de cultivo específico. Dado que el diagnóstico serológico se realiza retrospectivamente no hemos incluido en nuestro estudio los pacientes que fueron diagnosticados únicamente por este método.

Durante el período de estudio la detección de antigenuria se realizó en los siguientes casos: a) sospecha clínica de NLP basada en datos epidemiológicos, clínicos y/o biológicos; b) neumonías graves definidas por la presencia de insuficiencia respiratoria, afectación radiológica multilobular, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o valoración de riesgo elevado según la clasificación de Fine et al<sup>16</sup>; c) evolución clínica desfavorable tras 48 h de instaurarse un tratamiento empírico sin cobertura adecuada para *L. pneumophila* y sin otro diagnóstico alternativo, y d) neumonías intrahospitalarias en pacientes de riesgo (inmunodeprimidos).

A todos los pacientes se les aplicó un protocolo que incluyó las siguientes variables: datos de filiación, epidemiológicos, hábitos tóxicos, enfermedades de base, presentación clínica, valoración del riesgo según la escala pronóstica de Fine et al<sup>16</sup>, métodos diagnósticos, complicaciones, período de tiempo transcurrido hasta la apirexia, duración del ingreso hospitalario, tratamiento antibiótico administrado y mortalidad.

El tratamiento antibiótico fue prescrito por el médico responsable del paciente. En el protocolo de nuestro hospital los antimicrobianos de elección en la NLP son los macrólidos, mientras que levofloxacino es un tratamiento alternativo. Con respecto a los macrólidos, claritromicina era el macrólido disponible en el servicio de farmacia hasta septiembre de 2003 fecha en la que fue sustituida por azitromicina. La duración del tratamiento fue de 14 a 21 días cuando se utilizaba cla-

ritromicina, de 5 a 10 días con azitromicina y de 10 a 14 días con levofloxacino.

## Definiciones

Se consideró que un paciente tenía factores de riesgo para NLP cuando tenía al menos uno de los siguientes: tabaquismo superior a un paquete/día, hábito alcohólico mayor de 60 g/día, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica e inmunodepresión.

Se definió inmunodepresión cuando el paciente presentaba al menos una de las siguientes situaciones: neoplasia en tratamiento con quimioterapia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento con esteroides por un período de tiempo superior a un mes y ser portador de un trasplante de órgano sólido.

La valoración del riesgo se realizó en el momento inicial a todos los pacientes con neumonía extrahospitalaria aplicando el índice de gravedad de la neumonía elaborado por Fine et al<sup>16</sup>. Los pacientes se clasificaron en 2 grupos en función de dicho índice: a) pacientes con riesgo bajo de mortalidad (clases de riesgo I, II y III) y b) pacientes con riesgo elevado de mortalidad (clases de riesgo IV y V).

## Estudio estadístico

Se ha realizado un análisis comparativo de las distintas variables recogidas en los pacientes en función del tratamiento utilizado. Se ha utilizado la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) para comparar las variables continuas entre los pacientes tratados con claritromicina, azitromicina y levofloxacino. Se han efectuado comparaciones binarias entre las variables categóricas (claritromicina frente a azitromicina, claritromicina frente a levofloxacino y azitromicina frente a levofloxacino) mediante la prueba de la chi cuadrado (o la prueba exacta de Fisher). Se ha considerado significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS 12.0.

## Resultados

Durante el período de estudio se diagnosticaron 116 casos de NLP. Dos pacientes fueron excluidos del análisis por haber sido trasladados a otros centros hospitalarios y desconocer su evolución y un tercer paciente fue excluido por haber sido tratado con levofloxacino y claritromicina. Los 113 pacientes restantes eran 81 (72%) varones y 32 (28%) mujeres con una edad media de  $59,7 \pm 15$  años. El número de casos se distribuyó por igual entre los 4 años del estudio, si bien, 22 de los pacientes fueron diagnosticados en el contexto de un brote epidémico comunitario detectado durante el mes de agosto de 2004. Del total de pacientes, 81 (72%) tenían algún factor de riesgo. En 5 casos (4%) la neumonía fue de adquisición hospitalaria. En el momento del diagnóstico de la neumonía 43 pacientes (38%) fueron clasificados como de riesgo elevado (clases IV y V). El diagnóstico de la NLP se realizó mediante la detección de antigenuria en 110 casos (97%). *L. pneumophila* serogrupo I se aisló únicamente en 12 casos (11%), en nueve de ellos la antigenuria fue positiva y en tres dicha determinación no se realizó. El diagnóstico de NLP se efectuó en las primeras 24 h tras la visita inicial en 66 pacientes (58%) y en los primeros 3 días en 94 (83%). Precisaron ingreso en la UCI 16 pacientes (14%), de los cuales 10 (9%) requirieron intubación orotraqueal. Fallecieron 6 pacientes, cuatro de ellos en los primeros 7 días, lo cual representa una mortalidad hospitalaria del 5,3%.

En función del tratamiento administrado los pacientes se han clasificado en 3 grupos: 52 pacientes (46%) fueron tratados con claritromicina, 43 (38%) con azitromicina y 18 (16%) con levofloxacino. Ningún paciente había recibido

do previamente a la inclusión en el estudio tratamiento antibiótico eficaz para *Legionella*. En la tabla 1 se pueden observar las características basales de los pacientes en función del tratamiento que recibieron. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de factores de riesgo, porcentaje de pacientes inmunodeprimidos, gravedad inicial de la neumonía o necesidad de ingreso en UCI. Únicamente observamos que los pacientes tratados con azitromicina fueron diagnosticados más precozmente que los tratados con claritromicina o levofloxacino. Sin embargo, el porcentaje de pacientes diagnosticados durante los primeros 3 días de ingreso hospitalario fue similar en los 3 grupos.

En la tabla 2 se muestran los datos evolutivos de los pacientes en función del tratamiento administrado. No encontramos diferencias significativas con respecto a la duración de la fiebre, la media de estancia hospitalaria o la mortalidad.

## Discusión

En nuestros pacientes hemos confirmado la disminución en las cifras de mortalidad que se ha producido en los pa-

cientes con NLP. Este hecho, que está bien documentado en la literatura médica en extensos estudios epidemiológicos<sup>1</sup>, también hemos podido observarlo en nuestro propio hospital en que la mortalidad global ha disminuido del 10% en una serie de pacientes a finales de 1980<sup>17</sup> al 5% actual. Estas cifras de mortalidad son consistentes con las cifras esperables hoy en día según algunos autores<sup>4</sup>. Indudablemente la implantación de la detección de antigenuria, que ha permitido una mayor precocidad en el diagnóstico, es el principal factor responsable de esta considerable mejora en el pronóstico de la NLP ya que el retraso en la instauración de un tratamiento correcto incrementa la mortalidad<sup>17-19</sup>.

Dada la baja mortalidad de la NLP observada en estudios recientes, para valorar la eficacia del tratamiento han de utilizarse, además de la mortalidad, otras variables como la estancia hospitalaria, el tiempo hasta conseguir la apirexia y la aparición de complicaciones, tal como ya se ha sugerido en estudios previos<sup>14</sup>. La utilización de variables relacionadas con la mejoría de determinados síntomas, como la tos o el dolor pleurítico nos parecen difíciles de valorar de una manera objetiva y por ello no las hemos utilizado en nuestro análisis. Es por ello, que en nuestro estudio hemos decidido analizar únicamente variables evolutivas cuantificables

**TABLA 1. Características basales de los pacientes según el tratamiento administrado**

	Clarithromicina (n = 52)	Azitromicina (n = 43)	Levofloxacino (n = 18)	p
Edad (años)	57,2 ± 15,2	63,5 ± 13,4	57,8 ± 16,5	NS
Sexo				
Varón	37 (71,2%)	31 (72,1%)	13 (72,2%)	NS
Mujer	15 (28,8%)	12 (27,9%)	5 (27,8%)	
Neumonía intrahospitalaria	1 (1,9%)	3 (7%)	1 (5,6%)	NS
Presencia de ≥ 1 factor de riesgo para neumonía por <i>Legionella pneumophila</i>	39 (75%)	27 (62,8%)	15 (83,3%)	NS
Pacientes inmunodeprimidos*	8 (15,4%)	5 (11,6%)	4 (22,2%)	NS
Tabaquismo*	27 (51,9%)	18 (41,9%)	8 (44,4%)	NS
Gravedad inicial de la presentación clínica				
Riesgo bajo (clases I, II, III)	28 (54,9%)	28 (66,7%)	10 (62,5%)	NS
Riesgo alto (clases IV, V)	23 (45,1%)	14 (33,3%)	6 (37,5%)	
Necesidad de ingreso en UCI	8 (15,4%)	4 (9,3%)	4 (22,2%)	NS
Necesidad de IOT	4 (7,7%)	4 (9,3%)	2 (11,1%)	NS
Día del diagnóstico con respecto a la fecha de admisión en urgencias	2,1 ± 1,4	1,55 ± 1,6	3,2 ± 4,2	0,035**
Pacientes diagnosticados en los primeros 3 días	42 (84%)	39 (92,9%)	13 (76,5%)	NS
Período entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento (días)	7,1 ± 3,2	5,4 ± 2,8	6,7 ± 4,8	NS

\*Los pacientes inmunodeprimidos y fumadores están incluidos en el grupo de pacientes con algún factor de riesgo.

\*\*Al comparar levofloxacino con azitromicina y claritromicina con azitromicina.

NS: no significativa; UCI: unidad de cuidados intensivos; IOT: intubación orotraqueal.

**TABLA 2. Evolución de los pacientes con NLP en función del tratamiento recibido**

	Clarithromicina (n = 52)	Azitromicina (n = 43)	Levofloxacino (n = 18)	p
Tiempo hasta la apirexia	2,6 ± 1,7	2,3 ± 2,1	2,5 ± 1,8	NS
Estancia hospitalaria (días)	9 ± 6,8	8 ± 7,5	10,9 ± 8,7	NS
Mortalidad hospitalaria	3 (5,8%)	2 (4,7%)	1 (5,6%)	NS

NLP: neumonía por *Legionella pneumophila*; NS: no significativa.

como son la duración de la fiebre, el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad hospitalaria.

Los nuevos macrólidos y las fluorquinolonas constituyen actualmente el tratamiento de elección de la NLP, aunque debido a la inexistencia de estudios aleatorizados comparativos los datos sobre la eficacia de los distintos antibióticos se basan únicamente en estudios observacionales no controlados<sup>5,9,10,14,15,20-23</sup>. Los datos más recientes sobre la eficacia clínica de las quinolonas han sido publicados por grupos españoles<sup>5,14,15</sup>. En un estudio recientemente publicado y basado en los pacientes del brote epidémico que ocurrió en Murcia en julio de 2001, se observó que en los casos con NLP leve o moderada no hubo diferencias significativas entre los que fueron tratados con macrólidos o levofloxacino. Por el contrario, en las neumonías graves los pacientes tratados con levofloxacino tuvieron una tasa menor de complicaciones (3,4% frente a 27,2%; p = 0,02) y una estancia media hospitalaria más reducida (5,5 días frente a 11,3 días; p = 0,04) que los que recibieron macrólidos<sup>5</sup>. Cabe señalar que en este estudio el número de pacientes tratados con macrólidos fue muy inferior a los tratados con levofloxacino (35 con azitromicina, 32 con claritromicina y 187 con levofloxacino). Concretamente de los 40 pacientes con NLP grave, que son el grupo en los que se encontraron diferencias significativas, sólo 11 recibieron un macrólido y 29 levofloxacino. En otro estudio realizado en nuestro país que incluyó a 80 pacientes tratados con eritromicina o claritromicina y 40 tratados con levofloxacino no se observó que los tratados con fluorquinolona alcanzaran antes la estabilidad clínica y precisaron de un número inferior de días de estancia hospitalaria que los tratados con macrólidos, sin observarse diferencias en la frecuencia de complicaciones ni en la mortalidad<sup>14</sup>. Sabriá et al<sup>15</sup> han obtenido resultados similares con respecto a una menor duración de la fiebre y una tendencia no significativa a una menor estancia hospitalaria en los pacientes tratados con fluorquinolonas con respecto a los tratados con eritromicina y claritromicina. Pensamos, por tanto, que de estos estudios se puede deducir posiblemente una discreta ventaja desde el punto de vista de evolución clínica, especialmente en los pacientes más graves, de levofloxacino sobre la eritromicina y la claritromicina. En cualquier caso no parece que ello tenga influencia en las cifras de mortalidad. Sin embargo, de estos estudios no puede extraerse ninguna conclusión con respecto a la azitromicina. La experiencia clínica publicada de azitromicina para el tratamiento de la NLP es escasa, si bien con tasas de curación superiores al 95%<sup>9,10</sup>.

Analizados globalmente, el 38% de los pacientes de nuestra serie presentaban una neumonía de riesgo alto, según la clasificación de Fine et al<sup>16</sup>, y el 14% precisó el ingreso en la UCI. Estas son cifras similares a las publicadas recientemente en otras series y reflejan el espectro clínico actual de esta entidad<sup>14,15</sup>. Hay que tener en cuenta que en el contexto de un brote epidémico la gravedad de la neumonía es inferior probablemente por el alto índice de sospecha y el diagnóstico de casos muy leves. Este hecho queda bien reflejado en el brote epidémico ocurrido en Murcia en que sólo el 23% de los pacientes tenían una neumonía grave y únicamente el 3,4% requirieron ingreso en UCI<sup>5</sup>. Entre las características basales, prácticamente no hemos observado diferencias entre los 3 grupos de enfermos en función del tratamiento recibido. Tampoco hemos

observado ninguna diferencia significativa con respecto al tiempo hasta conseguir la apirexia, la duración de la estancia hospitalaria ni la mortalidad entre los pacientes tratados con claritromicina, azitromicina o levofloxacino. La mayor precocidad en el diagnóstico en los pacientes tratados con azitromicina creemos que puede estar en relación con el hecho de que 22 de los pacientes tratados con azitromicina formaron parte de un brote epidémico detectado en agosto de 2004. También en estos pacientes el período de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento tendió a ser inferior si bien sin diferencias significativas con respecto a los otros grupos de tratamiento. Como está bien documentado<sup>5</sup>, en las situaciones de brote epidémico en la comunidad la práctica sistemática de la detección de antígeno de *L. pneumophila* en orina en todos los pacientes con síntomas respiratorios atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios, proporciona una precocidad diagnóstica importante y permite detectar pacientes con neumonías de menor gravedad.

Precisamente un aspecto a tener en cuenta en nuestro estudio es que no se realizó sistemáticamente la determinación de antigenuria en todos los casos, sino únicamente en aquellos en los que existía una sospecha clínica o epidemiológica y aquellos casos graves o con mala respuesta al tratamiento empírico. Ello puede haber provocado que se haya infradiagnosticado algún caso, especialmente si la neumonía era leve. Sin embargo, posiblemente este hecho no ha de haber influido en los resultados de nuestro estudio excepto, como ya se ha comentado, durante el brote epidémico de agosto de 2004.

Nuestro estudio tiene dos importantes limitaciones. La primera de ellas es que el número de pacientes tratados con levofloxacino es pequeño en comparación con los tratados con macrólidos, a diferencia de otros estudios en que el número de pacientes tratados con macrólidos es claramente inferior a los tratados con fluorquinolonas<sup>5</sup>. Es indudable que estas diferencias limitan la evidencia de los resultados. Además se podría argumentar que los pacientes de nuestra serie tratados con levofloxacino fueron diagnosticados más tarde que los tratados con azitromicina y por eso los resultados no son mejores. Sin embargo, el porcentaje de pacientes diagnosticados en los primeros 3 días fue similar en los 3 grupos de pacientes por lo que pensamos que éste no debe ser un factor decisivo.

La segunda y principal limitación de nuestro estudio, del mismo modo que la de los publicados hasta la fecha, es que no es aleatorizado si no únicamente observacional. De todos modos, teniendo en cuenta la similitud entre los resultados obtenidos con macrólidos y fluorquinolonas, la realización de un estudio comparativo aleatorizado requeriría de la inclusión de un gran número de pacientes para poder observar diferencias significativas en relación a la evolución entre ambas modalidades terapéuticas. Por ello, creemos de interés comunicar la experiencia de distintos grupos para poder evaluar, si bien de un modo menos categórico, la eficacia de los distintos tratamientos.

En definitiva, en nuestra opinión tanto nuestros datos como los publicados recientemente no permiten establecer la superioridad, desde el punto de vista clínico, de las quinolonas sobre los macrólidos o viceversa. Ante esta igualdad en cuanto a eficacia pensamos que azitromicina tiene un espectro más restringido que levofloxacino y por ello la continuamos considerando como tratamiento de

elección en los pacientes con NLP. A nuestro entender, la principal ventaja que ofrece azitromicina sobre claritromicina es que permite acortar la duración del tratamiento y, por tanto, favorece su correcto cumplimiento.

## Bibliografía

1. Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1039-46.
2. Jericó C, Nogués X, Santos J, Félez M, Garcés JM, Mariñosa M, et al. Brote epidémico de neumonía comunitaria por *Legionella pneumophila* en Barcelona: "el brote de la Barceloneta". Efecto del diagnóstico y tratamiento precoz. *Rev Clin Esp*. 2004;204:70-4.
3. Pahissa A, Falcó V. *Legionella pneumophila*: un problema sanitario de permanente actualidad. *Rev Clin Esp*. 2004;204:61-3.
4. Sabriá M. *Legionella pneumophila* serogrupo 1. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:391-3.
5. Blázquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, Ramos Guevara RM, Sánchez-Nieto JM, Segovia Hernández M, et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis*. 2005;40:800-6.
6. Amsden GW. Treatment of legionnaires' disease. *Drugs*. 2005;65:605-14.
7. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med*. 1997;337:682-7.
8. Stout JE, Sens K, Mietzner S, Obman A, Yu VL. Comparative activity of quinolones, macrolides and ketolides against *Legionella* species using *in vitro* broth dilution and intracellular susceptibility testing. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:302-7.
9. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Knirsch C, et al. Azithromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1475-80.
10. 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.
11. Fernández N, Gudiol F, Domínguez J, Ausina V, Sopena N. Legionellosis. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2002;119 Supl 2:29-32.
12. Baltch AL, Bopp LH, Smith RP, Michelsen PB, Ritz WJ. Antibacterial activities of gemifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin and erythromycin against intracellular *Legionella pneumophila* and *Legionella micdadei* in human monocytes. *J Antimicrob Chemother*. 2005; [Epub ahead of print].
13. Baltch AL, Smith RP, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effects of levofloxacin, erythromycin, and rifampin in a human monocyte system against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:3153-6.
14. Mykietiuk A, Carratalá J, Fernández-Sabe N, Dorca J, Verdaguera R, Manresa F, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella* pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:794-9.
15. Sabriá M, Pedro-Botet ML, Gómez J, Roig J, Vilaseca B, Sopena N, et al. Fluorquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest*. 2005;128:1401-5.
16. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DA, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
17. Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Ferrer A, Martínez Vázquez JM. *Legionella pneumophila*. A cause of severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 1991;100:1007-11.
18. Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoué S, Camus C, Hoff J, Bassan R, et al. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2002;28:686-91.
19. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:286-90.
20. Carbon C, Nusrat R. Efficacy of telithromycin in community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:650-2.
21. Howden BP, Stuart RL, Tallis G, Bailey M, Johnson PD. Treatment and outcome of 104 hospitalized patients with legionnaires' disease. *Intern Med J*. 2003;33:484-8.
22. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest*. 2004;125:2135-9.
23. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1119-29.