

C.Z.U: 616.24-002-036.17

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.12>

## PNEUMONIE COMUNITARĂ CU EVOLUȚIE SEVERĂ – MANAGEMENT CLINIC ȘI PROVOCĂRI

Doina RUSU, dr. în șt. med., conf. univ

IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova  
e-mail: [doina.rusu.ifp@gmail.com](mailto:doina.rusu.ifp@gmail.com)

### Rezumat.

Pneumoniile comunitare cu evoluție severă sunt asociate cheltuieli sporite ale resurselor medicale și cu un risc sporit de mortalitate. Au fost analizate aspectele clinice, evolutive și provocările în management clinic prin evaluarea a 1379 de pacienți cu pneumonii comunitare, spitalizați în perioada pre-pandemică (anii 2013-2019) în IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”. Indicele letalității în lotul studiat a fost între 6,8%-8,1% în anii pre-pandemici. Actualmente încă există un șir de controverse referitor la scorurile de severitate, etiologia bolii și aspectele de conduită medicală, predictorii evoluției nefavorabile.

**Cuvinte cheie:** pneumonie comunitară cu evoluție severă, etiologie, scoruri prognostice, letalitate.

### Summary. Severe community-acquired pneumonia - clinical management and challenges.

Severe community-acquired pneumonia is associated with increased medical cost and risk of mortality. Clinical, prognostic aspects and challenges in clinical management were analyzed by evaluating 1379 patients with community-acquired pneumonia, hospitalized in the pre-pandemic period (2013-2019) in the “Chiril Draganiuc” Pneumological Institute. Currently, there are still a series of controversies regarding severity scores, etiology and management aspects, predictors of unfavorable evolution.

**Key words:** severe community-acquired pneumonia, etiology, prognostic scores, lethality.

### Резюме. Внебольничная пневмония с тяжелым течением – клиническое ведение и проблемы.

Тяжелая внебольничная пневмония связана с повышенными медицинскими расходами и высоким риском смертности. Клинические, прогностические и лечебные аспекты были проанализированы путем обследования 1379 пациентов с ВП, госпитализированных в предпандемический период (2013–2019 гг.) в Институт пульмонологии им. Кирилла Драганиука. В настоящее время еще существует ряд противоречий относительно показателей тяжести, этиологии и аспектов лечения, предикторов неблагоприятного развития событий.

**Ключевые слова:** Тяжелая внебольничная пневмония, этиология, прогностические шкалы, смертность.

### Introducere.

Pneumonia descrisă ca și „căpetenia morților” de Sir William Osler, încă în secolul XIX, a fost cauză majoră a morbidității și mortalității în era pre-antibiotică [29]. Deși odată cu implementarea antibioticelor, progreselor înregistrate în managementul clinic ale infecțiilor respiratorii inferioare, situația epidemiologică s-a îmbunătățit pneumonia comunitară (PC) rămâne o cauză importantă de cheltuieli ale resurselor medicale. Circa 40% dintre pacienții cu PC necesită spitalizare, iar 5-15% dintre ei în serviciile de terapie intensivă (ATI) [30, 37].

Conform datelor rezultate din diverse studii, în ultimele decenii numărul pacienților cu PC care necesită tratament în secțiile ATI a crescut. Acest fapt este determinat în special de creșterea ponderii populației în vârstă cu multiple comorbidități, a imunocompromișilor [18]. În studiul populațional

realizat de Jain S. și col. circa 21% dintre pacienții spitalizați cu PC au prezentat criteriile de internare în unitățile de ATI, 26% dintre aceștia necesitând ventilație mecanică [14].

În ultimele decenii letalitatea din PC a scăzut, însă în formele severe este încă ridicată, variind de la studiu la studiu între 25% și peste 50% [3, 6, 9, 27]. Deși ghidurile dedicate managementului clinic al PC au fost elaborate cu peste 30 ani în urmă și sunt actualizate cu periodicitate, încă sunt un șir de provocări legate de managementul clinic al PC cu evoluție severă (PCs). Există multiple controverse referitor la criteriile de identificare a PCs, etiologia bolii, tratamentul empiric eficient, durata și regimurile antibioterapice [37].

**Scopul studiului** a fost evaluarea aspectelor clinico-evolutive, imagistice, bacteriologice și de management clinic al pneumoniilor comunitare cu evoluție severă în perioada pre-pandemică.

### Material și metode.

În studiu au fost incluși 1379 pacienți cu pneumonii comunitare spitalizați pe parcursul anilor 2013-2019 în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (actual IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”). Criteriile de diagnostic și investigațiile paraclinice au fost în concordanță cu recomandările Protocolului clinic național „Pneumonia comunitară la adult” [2].

Au fost analizate datele clinice, imagistice, bacteriologice și factorii predictivi. Datele au fost prelucrate în programul SPSS versiunea 22.

### Rezultate și discuții.

Lotul general de studiu a fost reprezentat de 775 bărbați și 604 femei. Vârsta medie a pacienților a variat pe parcursul acestor ani de la  $55,10 \pm 17,49$  până la  $58,02 \pm 16,79$  ani (fig. 1).

Evaluarea severității este o componentă esențială în managementul pacienților cu PC [38]. Pneumonia este considerată severă dacă necesită spitalizare în ATI. Însă criteriile de admitere în ATI utilizate de diferite spitale și în diferite țări se pot deosebi, fiind determinate de un șir de factori, de protocoalele utilizate și, nu în ultimul rând, de numărul de paturi de ATI disponibile. Criterii indiscutabile care impun admiterea în ATI sunt necesitatea de ventilație mecanică (VM) și/sau șocul septic [9]. În același timp sunt și alte criterii clinice de severitate sau predictorii ai unei evoluții nefavorabile a PC.

Și în lotul de studiu ponderea pacienților spitalizați direct în secția ATI a variat între 11,5% și 26,5% (fig. 2).

Este recunoscut de cercetători și medicii practicieni că agravarea stării pacienților și apariția de indicații pentru transferul în secțiile ATI este mai des semnalată în primele 72 ore de spitalizare. În studiul CAPNETZ a fost evidențiat că mortalitatea a fost mai înaltă printre persoanele care nu au prezentat din start criterii majore de spitalizare în ATI (șoc și/sau necesitate de VM), dar care s-au agravat în următoarele zile. Astfel PCs la internare a fost constatată la 17% dintre pacienți, iar la ziua a 4-7-a de spitalizare la 48% dintre pacienți [16].

Actualmente, deși există o multitudine de ghiduri și sisteme de scorare a riscurilor și a severității bolii, până în prezent, nu există un consens cu privire la instrumentul ideal de evaluare a severității pneumoniei. Cele mai utilizate instrumente de evaluare a severității pneumoniei rămân indicele de severitate a pneumoniei (PSI) și scorul CURB-65. Ele au demonstrat performanțe bune în prezicerea mortalității la 30 de zile, dar nu sunt la fel de utile în identificarea PCs, care necesită internare la ATI [4]. Acest lucru reflectă influența puternică a vârstei asupra ambelor sisteme de scorare, în schimb insuficiența respiratorie și disfuncția multiplă de organe, care sunt adesea un factor determinant al internării la ATI, rămân subevaluate. În viața reală, internarea în ATI este de asemenea influențată de

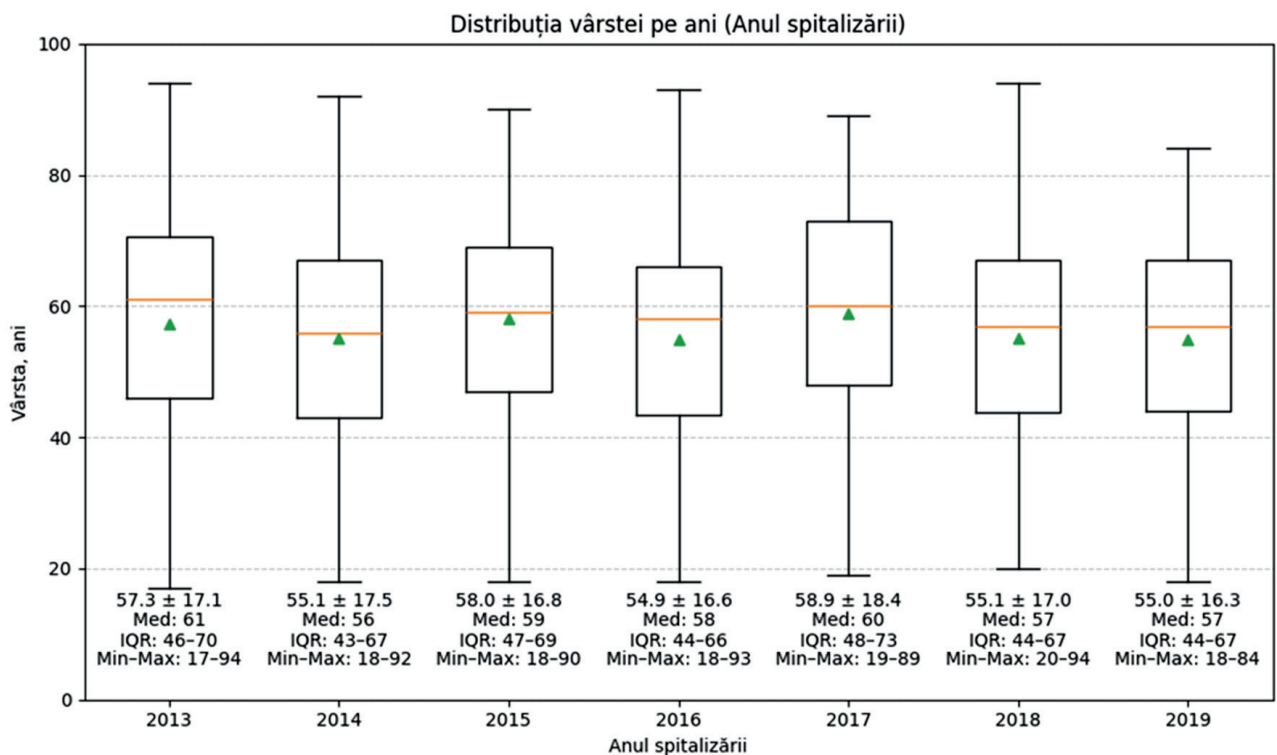


Figura 1. Distribuția pacienților pe vârste și anul spitalizării.

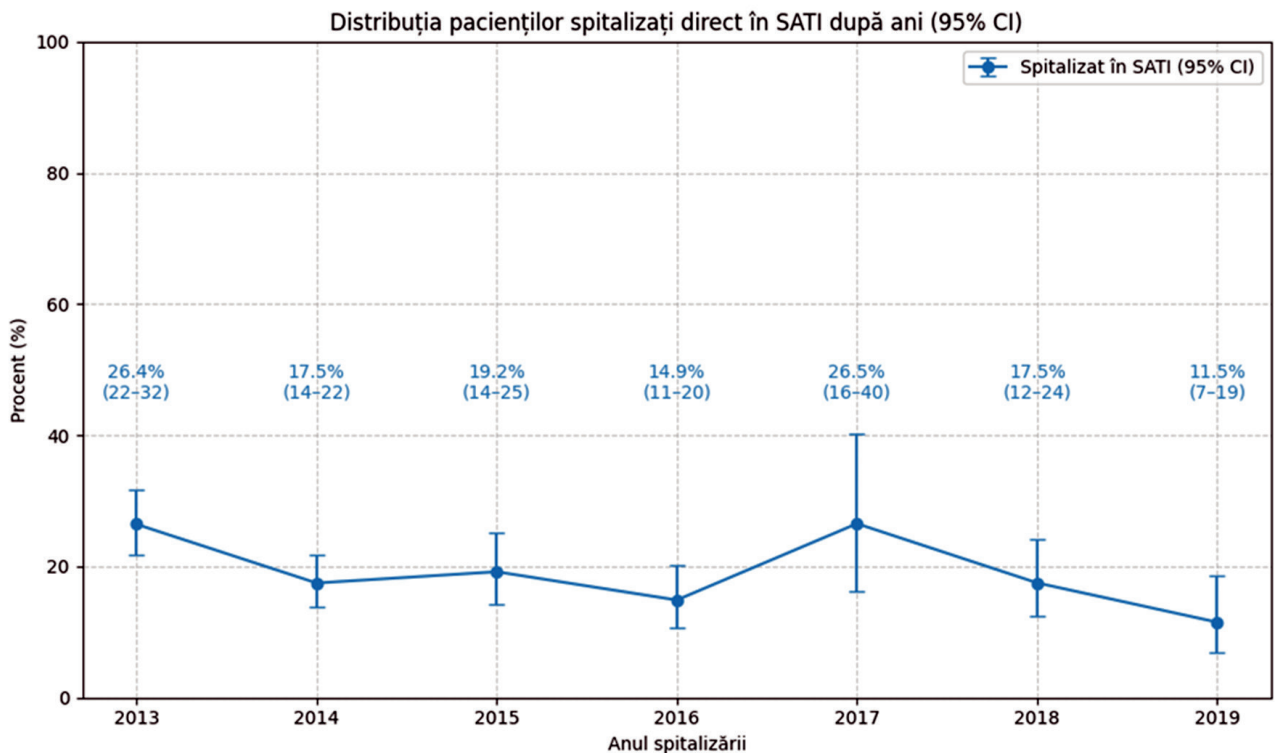


Figura 2. Ponderea pacienților spitalizați direct în secția ATI (distribuție pe anii spitalizării)

numărul de paturi disponibile, din care reies cel mai des și criteriile „locale” de admitere la ATI, dar și unele situații legate de dorința pacientului de a nu fi resuscitat spre exemplu [4,39,43]. Uneori transferul în ATI este dictat de agravarea comorbidităților, cum ar fi sindromul coronarian, diabetul necontrolat, insuficiența cardiacă acută, *etc.*

În prezent, criteriile IDSA/ATS 2007 sunt considerate cele mai robuste și pragmatice pentru identificarea pacientului ce necesită spitalizare în ATI, sunt bune în prezicerea atât a mortalității, cât și necesitățile viitoare pentru ventilație mecanică și suport vasopresor [35]. În studiul realizat de Lim și colab. [20] implementarea în practică a criteriilor IDSA/ATS 2007 pentru triajul pacienților cu PC a avut un impact pozitiv semnificativ, prin reducerea mortalității de la 23,8% la 5,7%, prin reducerea internărilor întârziate la ATI, dar și la o utilizare crescută a resurselor ATI, prin admiterea a 52,9% dintre toți pacienții spitalizați, la ATI, comparativ cu 38,6% anterior aplicării criteriilor respective. Astfel, criteriile majore IDSA/ATS 2007 identifică pacienții care necesită îngrijire imediată în ATI, în timp ce criteriile minore identifică pacienții cu o probabilitate mai mare de a necesita îngrijiri în ATI și care vor beneficia de o terapie mai agresivă sau de o monitorizare mai atentă [4, 20, 35].

În Republica Moldova ca și criterii de evoluție severă sunt criteriile de spitalizare în secțiile ATI din

Protocolul clinic național [2]. Conform criteriilor de evaluare a severității circa 1/3 dintre toți pacienții spitalizați au fost diagnosticați cu PCs (fig.3).

PCs este o infecție cu un potential risc de deces. Complicațiile PCs sunt diverse, PC fiind cauza cea mai frecventă de SDR. Șocul septic la rândul său fiind cea mai letală complicație a PCs. Astfel mortalitatea este cu peste 20% mai mare la pacienții cu șoc și/sau necesitate de VM [7]. În lotul de studiu indicele letalității a variat de la 6,8%-8,1% în anii 2013-2015 până la 1,8% în anul 2019. Predictorii mortalității sporite sunt variați, de la factorii de teren (gazdă), factorii legați de particularitățile și virulența microorganismelor, până la factorii legați de managementul bolii.

Un rol primordial în prognosticul bolii este promptitudinea spitalizării și inițierii antibioterapiei (ABT). Greșelile de management clinic și neaderența la protocoale și ghiduri „concurează” la agravarea prognosticului cu factorii de teren, imunocompromiterea și virulența microorganismului. Printre predictorii mortalității sporite recunoscut de cercetători este spitalizarea întârziată în ATI [42].

În lotul studiat doar mai puțin de 1/3 de pacienți au fost internați în primele 5 zile de boală, în majoritatea cazurilor fiind inițiată ABT cu întârziere (fig. 4).

Elaborarea și evaluarea multiplelor scoruri pentru identificarea promptă a pacienților care necesită tratament în ATI, a instrumentelor pentru ghidarea

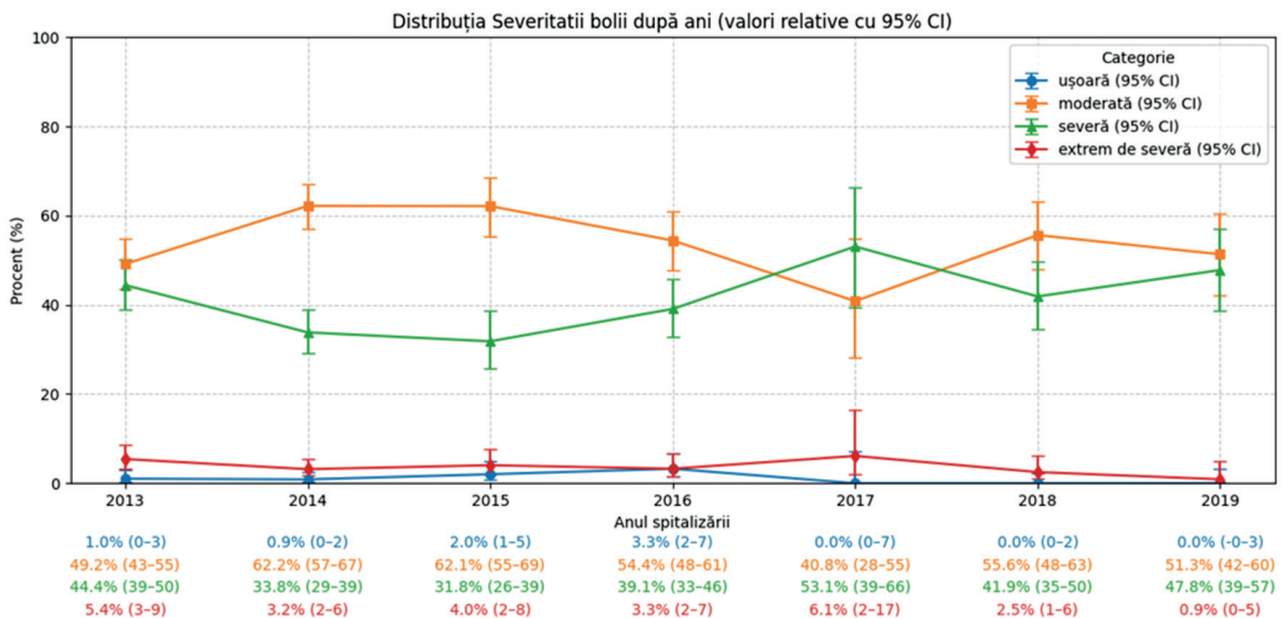


Figura 3. Distribuția pacienților din studiu în funcție de severitatea bolii pe anii de spitalizare

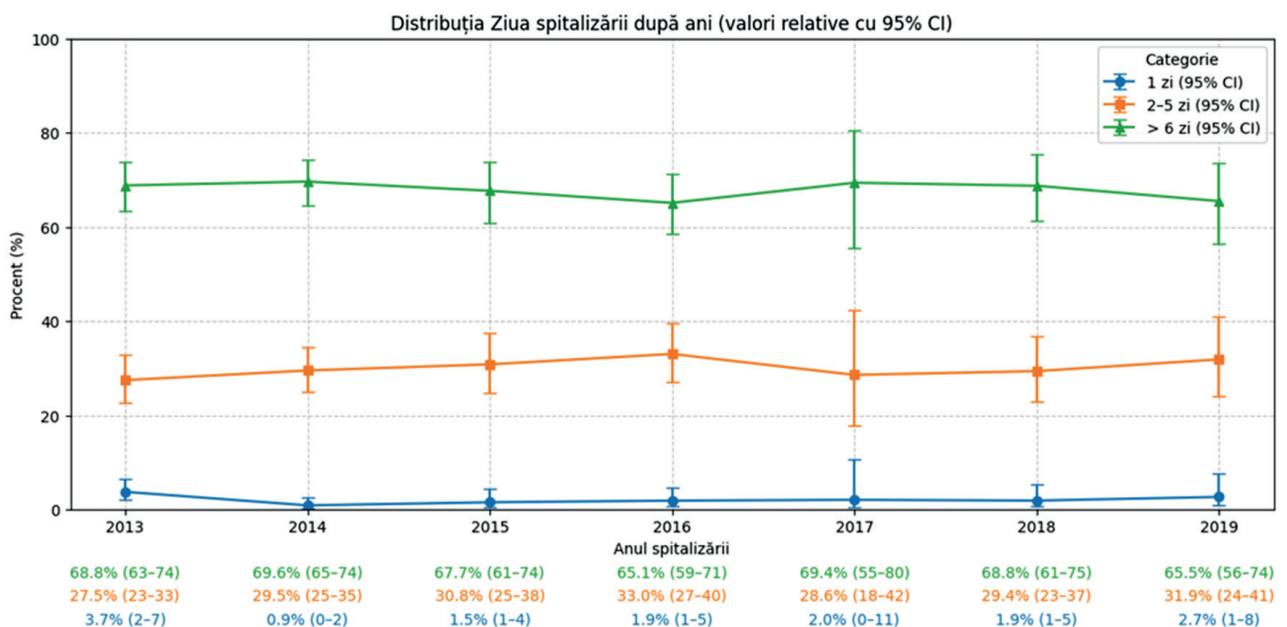


Figura 4. Ziua de spitalizare a pacienților cu PC, distribuție pe ani

antibioterapiei empirice rămân prioritățile de cercetare a multipleror studii [33, 37].

O soluție în identificarea prognosticului pneumoniei ar fi un biomarker „ideal”. Astfel biomarkeri precum proteina C reactivă, proadrenomedulina, procalcitonina în diferite studii au fost sugerați ca instrumente suplimentare care să ofere informații despre prognosticul PC [8, 26]. Însă până în prezent nici un marker de laborator nu este validat definitiv ca predictor al mortalității și/sau necesității spitalizării în ATI.

Printre principalele provocări recunoscute legate de diagnosticarea PCs sunt și cele relaționate cu

etiologia. Diagnosticarea etiologiei pneumoniei cu utilizarea metodelor microbiologice „clasice”, de rutină, cu antibiogramă vin cu un răspuns după 48-72 ore. Acest interval de timp se asociază cu riscul unei ABT neadecvate (în deosebi la pacienții cu etiologie „non-core”) și complicații, costuri excesive [15, 40].

*Streptococcus pneumoniae* rămâne principalul agent patogen responsabil de PC, indiferent de vârstă și comorbidități [37]. Etiologia PCs ultimul deceniu a suferit schimbări esențiale. În studiul realizat de Ferer (anul 2019) *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, virusurile și *Legionella* spp. Au fost cei mai frecvenți agenți patogeni ai

PCs [9]. Pe lângă aceste microorganisme „core” ai etiologiei PCs sunt raportate și alți patogeni „non-core” cum ar fi, PES (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins și *S. aureus* rezistent la metilicilină - *MRSA*), *Acinetobacter* spp. Desigur incidența acestor patogeni este influențată de un șir de factori de risc și adesea variază în funcție de geografie și caracteristicile pacientului. Mai mulți factorii de risc pentru agenții patogeni PES au fost identificați, deși majoritatea studiilor nu sunt realizate doar pe pacienți din ATI. Factori de risc specifici recunoscuți mai des sunt terapie antibiotică anterioară, spitalizarea recentă, infecție sau colonizare recentă cu *P. aeruginosa* sau *MRSA*, stare funcțională precară și imunosupresie. Atunci când pacienții au cel puțin 2 factori de risc, frecvența agenților patogeni PES poate depăși 25%, necesitând astfel terapie empirică împotriva acestor agenți patogeni [24,36]. Prin urmare importanța utilizării „de rutină” a metodelor invazive de prelevare de probe respiratorii și aplicarea mai largă a testelor diagnostice molecular-genetice la pacienții din ATI, cu PCs, încă necesită a fi studiată. Rămâne actuală elaborarea scorurilor „precise” pentru identificarea pacienților cu risc crescut de etiologie PES și să justifice ABT empirică.

Etiologia virală a PCs mult timp a fost subestimată. Înainte de apariția pandemiilor de gripă, virusurile respiratorii erau diagnosticate mai rar, în principal la pacienții cu comorbidități [23]. Utilizarea tot mai largă a testelor molecular-genetice a permis identificarea frecventă a etiologiei virale – virusurile gripei, RSV, rinovirusul (RV), SARS-CoV-2 [14,34]. De fapt, virusul gripal A este cel mai frecvent virus respirator identificat. RSV este recunoscut ca o problemă semnificativă la vârstnici, persoanele cu boli cardiopulmonare și gazdele imunocompromise [31]. Infecțiile virale la rândul său favorizează asocierea bacteriilor – streptococi, stafilococi în 20-30%.

Printre avantajele utilizării testelor de identificare a virusurilor sunt discontinuarea ABT la pacienții cu rezultate pozitive. Rezultatele negative pentru etiologia bacteriană cât și virală ar fi un argument precăutarea unui test microbiologic pentru etiologia atipică și/sau utilizarea macrolidelor în ABT. Deși specifice, testele PCR la rândul său sunt costisitoare. Este recunoscut avantajul rapidității și specificității diferitor paneluri multiplex PCR, însă costul consumabilelor pot depăși cheltuielile în cazurile tratate empiric. Avantajul recunoscut al utilizării panelurilor este obținerea rezultatelor către medicul curant în interval de până la 24 ore.

Etiologia polimicrobiană este des raportată la pacienții ventilați mecanic, în circa 24% dintre cazuri vs 14% la cei fără VM. Circa 6% dintre PC sunt cauzate de agenți patogeni rezistenți la antibiotice [4]. ABT excesivă, cu spectru larg, la rândul său vine cu riscuri potențiale legate de toxicitatea medicamentului, promovarea antibioretistenței, suprainfecții, infecția cu *Clostridium difficile*.

Administrarea timpurie și adecvată a antibioticelor este crucială în tratamentul PCS [11]. Cu toate acestea, strategia optimă încă nu este definitiv stabilită. Terapia antimicrobiană inițială lipsită de activitate împotriva agenților patogeni este asociată cu o mortalitate mai mare [30]. Studiul randomizat controlat (RCT) realizat de Postma și colegii [32] a arătat aceeași eficacitate a monoterapiei cu beta-lactamice comparat cu beta-lactamice plus macrolid sau fluorchinolonă. Dezbaterea constantă privind superioritatea ABT combinate,  $\beta$ -lactamic cu macrolid, comparat cu  $\beta$ -lactamic plus fluorochinolonă în PCS este încă deschisă [19]. Totuși ghidul dedicat PCs recomandă utilizarea macrolidelor preferențial în locul fluorochinolonelor, pe o durată de 3-5 zile. Beneficiile pe care le invocă studiile ar fi reducerea mortalității și a necesității suportului ventilator. Astfel mortalitatea în lotul tratat cu macrolide asociate la betalactam a fost de 19,4% comparat cu 26,8% la cei tratați cu fluorochinolone asociate la betalactam. Un alt trial multicentric, însă realizat cu peste 25 ani în urmă [10], care a comparat eficacitatea penicilinei plus ofloxacină versus AMO/AC plus eritromicină nu a evidențiat diferențe în mortalitate. De asemenea alte 2 studii observaționale nu au evidențiat diferențe ale mortalității la 30 zile [28, 41]. Studiul prospectiv, observational, multicentric, realizat de ... în 27 unități de ATI din 9 țări din Europa a demonstrat mortalitatea redusă în ATI [23].

Printre diversele complicațiile ale PCs șocul septic rămâne cea mai „letală”. Deși controversele utilizării corticosteroizilor în PCs sunt încă actuale, corticosteroizii sunt recomandați în șocul septic refractar [37].

### Concluzii.

PCs este o infecție cu un potential risc de deces, indicele letalității în lotul studiat variind între 6,8%-8,1% în anii prepandemici. Predictorii mortalității sporite sunt variați: factorii gazdei, factorii legați de managementul clinic al bolii, particularitățile microorganismelor. Șocul septic este cea mai letală complicație a PCs. Actualmente încă există un șir de controverse referitor la scorurile de severitate, etiologia bolii și aspectele de conduită medicală.

**Bibliografie.**

1. Bauer TT, Welte T, Ernen C et al. *Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective*. Chest, 2005;128(4):2238-46.
2. Botnaru V, Rusu D. *Protocolul clinic național „Pneumonia comunitară la adult”*. Chișinău, 2008, ediția III anul 2022.
3. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, Ramirez JA. *The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States*. Chest. 2020 Sep;158(3):1008-1016.
4. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. *Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med, 2011;37:1409–1420.
5. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. *SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia*. Clin Infect Dis, 2008;47:375–384.
6. Cilloniz C, Dominedo C, Garcia-Vidal C, Torres A. *Community-acquired pneumonia as an emergency condition*. Curr Opin Crit Care, 2018;24:531–539.
7. Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, et al. *Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia*. Eur Respir J 2018; 51: 1702215.
8. Ebrahimi F, Giaglis S, Hahn S, et al. *Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial*. Eur Respir J, 2018; 51:1701389.
9. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. *Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients*. PLoS One, 2018; 13: e0191721.
10. Gaillat J, Bru JP, Sedallian A. *Penicillin G/ofloxacin versus erythromycin/amoxicillin-clavulanate in the treatment of severe community-acquired pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994; 13: 639–644.
11. Garnacho-Montero J, Barrero-Garcia I, Gomez-Prieto MG, et al. *Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018;16:667–677.
12. Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J et al. *Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000–2013)*. Chest, 2014;146(1):22-31.
13. Gonçalves-Pereira J<sup>1</sup>, Pereira J M, Ribeiro O, et al. *Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: the INFAUCI study*. Clin Microbiol Infect, 2014;20(12):1308-15.
14. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults*. N Engl J Med, 2015;373: 415–427.
15. Jones BE, Ying J, Stevens V, et al. *Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia*. JAMA Intern Med, 2020; 180: 552–560.
16. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, et al. *Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration*. Thorax 2015; 70: 551–558.
17. Kumar A, Ellis P., Arabi Y et al. *Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock*. Chest, 2009;136(5):1237-1248.
18. Laporte L, Hermetet C, Jouan Y, et al. *Ten-year trends in intensive care admissions for respiratory infections in the elderly*. Ann Intensive Care, 2018;8:84.
19. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. *Is beta-lactam plus macrolide more effective than beta-lactam plus fluoroquinolone among patients with severe community-acquired pneumonia: a systemic review and meta-analysis*. J Korean Med Sci, 2017;32:77–84.
20. Lim HF, Phua J, Mukhopadhyay A, et al. *IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2014;43:852–862.
21. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. *Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia*. Intensive Care Med 2010; 36: 612–620.
22. Martin-Loeches I, Schultz MJ, Vincent JL, et al. *Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza*. Intensive Care Med, 2017;43:48–58.
23. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. *ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2023; 61.
24. Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, et al *A therapeutic strategy for all pneumonia patients: a 3-year prospective multicenter-cohort study using risk factors for multidrug resistant pathogens to select initial empiric therapy*. Clin Infect Dis, 2018; 19;68(7):1080-1088.
25. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, et al. *Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia*. Intensive Care Med, 2022; 48: 1009–1023.
26. Mendez R, Menendez R, Cilloniz C, et al. *Initial inflammatory profile in community-acquired pneumonia depends on time since onset of symptoms*. Am J Respir Crit Care Med, 2018;198:370–378.
27. Montull B, Menendez R, Torres A, et al. *Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia*. PLoS ONE, 2016; 1:e0145929.
28. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, et al. *The impact of empiric antimicrobial therapy with a  $\beta$ -lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia*. J Crit Care, 2005; 10: R8.

29. Osler W. *The principles and practice of medicine. Designed for the use of practitioners and students of medicine*, 1892.
30. Pereira JM, Goncalves-Pereira J, Ribeiro O, et al. *Impact of antibiotic therapy in severe community-acquired pneumonia: data from the Infauci study*. J Crit Care, 2018;43:183–189.
31. Piralla A, Rovida F, Girello A, et al. *Frequency of respiratory virus infections and next-generation analysis of influenza A/H1N1pdm dynamics in the lower respiratory tract of patients admitted to the ICU*. PLoS ONE, 2017;12:e0178926.
32. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults*. N Engl J Med, 2015;372:1312–1323.
33. Ranzani OT, Prina E, Menendez R, et al. *New sepsis definition (sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study*. Am J Respir Crit Care Med, 2017;196:1287–1297.
34. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P, et al. *Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study*. Intensive Care Med, 2021; 47: 188–198.
35. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. *Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data*. Eur Respir J, 2014;43:842–851.
36. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D. *Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2013;188:985–995.
37. Torres A, Chalmers JD., Dela Cruz CS. et al. *Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review*. Intensive Care Med, 2019; 45:159–171.
38. Waterer G. *Severity scores and community-acquired pneumonia. Time to move forward*. Am J Respir Crit Care Med, 2017; 196:1236–1238.
39. Waterer GW, Self WH, Courtney DM, et al. *In-hospital deaths among adults with community-acquired pneumonia*. Chest, 2018; 154:628–635.
40. Webb BJ, Sorensen J, Mecham I, et al. *Antibiotic use and outcomes after implementation of the drug resistance in pneumonia score in ED patients with community-onset pneumonia*. Chest, 2019; 156: 843–851.
41. Wilson BZ, Anzueto A, Restrepo MI, et al. *Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia*. Crit Care Med, 2012; 40: 2310–2314.
42. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, et al. *Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database*. Crit Care, 2006; 10 (Suppl 2):S1.
43. Wunsch H, Angus DC, Harrison Daet al. *Comparison of medical admissions to intensive care units in the United States and United Kingdom*. Am J Respir Crit Care Med, 2011;183:1666–1673.