



Universitat Autònoma de Barcelona

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DOCTORADO RD 1998
CONVOCATORIA 10/2011

Septiembre 2011

**FACTORES PRONÓSTICOS DE
MORTALIDAD EN LA NEUMONÍA
NEUMOCÍCICA GRAVE EN LA UCI**

DIRECTORES:

Dr. Eduard Mesalles Sanjuan

Dr. Fernando Armestar Rodríguez

Dr. Benjamin Oller-Sales

AUTOR:

Jacinto Baena Caparrós

Departamento de Cirugía

Unidad Docente HUGTiP

Universidad Autónoma de Barcelona

Línea de investigación: Cirugía

Especialidad Medicina Intensiva

Autor:

- Jacinto Baena Caparrós (Médico Interno Residente del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol)

Directores:

- Dr. Fernando Armestar Rodríguez (Facultativo Especialista del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol)
- Dr. Eduard Mesalles Sanjuan (Profesor Asociado a la UAB; Facultativo Especialista del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol)
- Dr. Benjamín Oller- Sales (Profesor titular de la UAB; Jefe clínico del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol)

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Benjamin Oller-Sales, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

HACE CONSTAR,

que el trabajo titulado FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN LA NEUMONÍA NEUMOCÓICA GRAVE EN LA UCI ha sido realizado bajo mi dirección por el Médico Interno Residente Jacinto Baena Caparrós cumpliendo las condiciones para poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Cirugía General, curso 2010-2011 en la convocatoria de septiembre de 2011

Badalona, 1 de Septiembre de 2011

ÍNDICE

Abreviaturas	6
Actualidad del tema, justificación del Estudio y Objetivos	8
Abstract	9
1) Revisión del Tema	11
1. Breve reseña histórica	11
2. Clasificación género <i>Streptococcus</i>	13
3. Estructura <i>Streptococcus</i>	15
4. Actualidad en la Neumonía Adquirida en la Comunidad	17
(1) Prevalencia y mortalidad	17
(2) Etiología en la neumonía adquirida en la comunidad	19
(i) Epidemiología <i>Streptococcus pneumoniae</i>	21
(3) Diagnóstico etiológico en la NAC	23
(i) Técnica diagnósticas no invasivas	23
(ii) Técnicas diagnósticas invasivas	25
(4) Escalas Pronósticas en la Neumonía Adquirida en la Comunidad	26
(5) Escalas Pronósticas de mortalidad en cuidados intensivos	34
5. Resistencia antibiótica de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	40
(1) Resistencia a Betalactámicos	41
(2) Resistencia a Macrólidos	42
(3) Resistencia a Quinolónas	42
(4) Resistencia antibiótica y serotipos	43

(5) Prevalencia resistencias antibióticas <i>S.pneumoniae</i> Mundial	46
(6) Prevalencia resistencias antibióticas <i>S.pneumoniae</i> en Europa	47
(7) Prevalencia resistencias antibióticas <i>S.pneumoniae</i> en España	52
6. Vacunación antineumocócica	55
7. Tratamiento	59
2) Estudio; FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA GRAVE EN LA UCI	
1. Hipotesis y Objetivos del estudio	62
2. Introducción	63
3. Material y métodos	65
i) Diseño del estudio	65
ii) Criterios de inclusión	65
iii) Recogida de Datos	65
iv) Parámetros microbiológicos	66
v) Definiciones	67
vi) Análisis estadístico	71
4. Resultados	72
5. Discusión	82
6. Limitaciones del estudio	86
7. Conclusiones	87
3) Bibliografía	88

ABREVIATURAS

Neumonía Adquirida en la Comunidad	NAC
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i> , neumococo
Concentración mínima inhibitoria	CIM
Transcarboxipeptidasas	TBP
Factor activador de plaquetas	PAF
Unidad de Cuidados Intensivos	UCI
Virus inmunodeficiencia humana	VIH
Lavado Bronco-alveolar	BAL
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica	SEPAR
Reacción en cadena de la polimerasa	PCR
Punción aspiración aguja fina	PAAF
Catéter telescopado protegido	CTP
Pneumonia Severity Index	PSI
British Thoracic Society	BTS
Infectious Diseases Society of America	IDSA
American Thoracic Society	ATS
Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios	UCRI
Neumonía Adquirida en la Comunidad Grave	NACG
Severity Community Acquired Pneumonia	SCAP
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	APACHE
Glasgow Come Scale	GCS

Hipertensión arterial	HTA
Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida	SIDA
Sequential Organ Failure Assessment	SOFA
National Committee for Clinical Laboratory Standards	NCCLS1
Proteínas fijadoras de penicilina	PBP
Pneumococcal Molecular Epidemiology Network	PMEN
European Antimicrobial Resistance Surveillance Program	EARSS
Active Bacterial Core Surveillance	ABC
Centers for disease control and prevention	CDC
Comité asesor de vacunación	CAV
Asociación Española de Pediatría	AEP
Agencia Europea del Medicamento	EMEA
Neumonía Bacteriana Neumocócica	NBN
Unidad de Cuidados Intensivos	UCI
Clinical and Laboratory Standards Institute	CLSI
Serotipos Vacunales	STV
Serotipos no vacunales	STNV

ACTUALIDAD DEL TEMA, JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Streptococcus pneumoniae (neumococo) sigue representando un importante problema de salud en la actualidad, siendo el patógeno más común en la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) además de provocar múltiples enfermedades infecciosas.

El tratamiento actual de la NAC por neumococo sigue siendo muy discutido a pesar del gran número de artículos en los últimos años que estudian resistencias, posología y efectividad de las vacunas antineumocócicas.

Desde 1978 ya se describen las primeras resistencias a penicilina (CIM>2) asociándose a aumento de la mortalidad secundaria al fracaso terapéutico.

Sumándose a la dificultad de decidir un tratamiento adecuado; hoy en día, tanto los avances médicos como la mejora de la calidad de vida provocan un aumento de las enfermedades crónicas, tanto asociadas a la vejez como a las enfermedades con inmunodeficiencias adquiridas.

El objetivo de nuestro estudio es valorar los factores clínicos, analíticos y microbiológicos asociados a la mortalidad por neumonía neumocócica grave en la UCI.

RESUMEN

Título: Factores pronósticos de mortalidad en la neumonía neumocócica grave en la UCI

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 afectos 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 dos unidades de medicina intensiva; Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y Hospital de Mataró. 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

ABSTRACT

Title: Prognostic mortality factors of serious pneumonia pneumococcal in the ICU

Background and Objetive: 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

REVISIÓN DEL TEMA

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

Streptococcus pneumoniae es un microorganismo que se aisló por primera vez en 1881 por los científicos Sternberg y Pasteur ambos en aislamientos orofaríngeos; al año siguiente se identificó como productor de neumonía en un trabajo en el que se describe por primera vez la tinción de Gram, designándose como neumococo en 1886 al demostrar Fraenkel que era la causa más frecuente de neumonía.

En 1900 Neufeld descubrió la acción lítica de las sales biliares (desoxicolato) sobre neumococo y la reacción de hinchamiento capsular (quellung) que se mantienen hoy en día como pruebas diagnósticas habituales para la identificación del patógeno en la práctica clínica.

En 1912 Morgenroth y Kaufmann describen el primer caso de resistencia in vivo a un antibiótico la optoquina (derivado de la quinina) en el neumococo.

Es durante el s.XX cuando se realizan múltiples estudios microbiológicos con *S.pneumoniae*, aportando comprensión sobre su estructura, naturaleza química, propiedades inmunológicas de la pared bacteriana y de su cápsula; marcando como factor de virulencia los polisacáridos capsulares que sirven hoy en día para clasificar entre más de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*.

Sin embargo la mayor aportación en los estudios de *S.pneumoniae* fue la de Griffith en 1928; que culminó con el descubrimiento del DNA como la base de la información genética en los organismos, demostrando que las bacterias eran capaces de transferir información genética (1).

Avery y Colsen en 1944 confirmaron la existencia del DNA basándose en el trabajo de Griffith (2).

En 1920 *S.pneumoniae* paso a llamarse diplococcus pneumoniae por la morfología adquirida en la tinción de Gram (3) en 1974 se introdujo dentro del género

Streptococcus adquiriendo el nombre que tiene en la actualidad *Streptococcus pneumoniae* (4).

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1929 por Alexander Fleming; se considero que la neumonía por neumococo era un problema solucionado, presentando una disminución en la época de la mortalidad por neumonía neumocócica; dada la alta tasa de sensibilidad de *S.pneumoniae* a penicilinas y a su gran efecto bactericida.

CLASIFICACIÓN GENERO *STREPTOCOCCUS*

Género *Streptococcus*; basándonos en la secuencia del gen 16SrRNA, el género *Streptococcus* se divide en 6 grandes grupos: grupo piogénico; grupo mitis, grupo anginosus o milleri, grupo salivarius, grupo bovis y grupo mutans.

Clasificación de las especies del género *Streptococcus* basándose en la secuencia del gen 16SrRNA

Grupo piogénico	Grupo mitis	Grupo anginosus	Grupo salivarius	Grupo bovis	Grupo mutans
<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. equinus</i>	<i>S. mutans</i>
<i>S. agalactiae</i>	<i>S. oralis</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>S. vestibularis</i>	<i>S. alactolyticus</i>	<i>S. sobrinus</i>
<i>S. dysgalactiae</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. thermophiles</i>	<i>S. gallolyticus</i>	
<i>S. dysgalactiae</i>				spp. <i>gallolyticus</i>	<i>S. ratus</i>
<i>S. dysgalactiae</i>	<i>S. sanguis</i>			<i>S. gallolyticus</i>	
spp. <i>Equisimilis</i>				spp. <i>macedonicus</i>	<i>S. cricetus</i>
<i>S. canis</i>	<i>S. gordonii</i>			<i>S. pasteurianus</i>	<i>S. downei</i>
<i>S. equi</i> spp. <i>equi</i>	<i>S. parasanguis</i>			<i>S. lutetiensis</i>	<i>S. ferus</i>
<i>S. equi</i> spp. <i>zooepidemicus</i>	<i>S. crista</i>			<i>S. infantarius</i>	<i>S. macacae</i>
<i>S. uberis</i>	<i>S. australis</i>				<i>S. orisratti</i>
<i>S. parauberis</i>	<i>S. infantis</i>				
<i>S. hyointestinalis</i>	<i>S. peroris</i>				
<i>S. iniae</i>	<i>S. sinensis</i>				
<i>S. didelphis</i>					
<i>S. phocae</i>					
<i>S. porcinus</i>					
<i>S. urinalis</i>					

Otros estreptococos *S. suis* *S. intestinales* *S. entericus* *S. acidominimus* *S. gallinaceus* *S. thoraltensis* *S. pluranimalium* *S. hyovaginalis* *S. ovis*

Enferm Infect Microbiol Clin 2007;25 Supl 3:14-20

Todos ellos son descritos como Bacterias Gram positivas, anaerobios facultativos de 1,2-1.8 µm de longitud y 0.5-1 µm de diámetro, de forma oval con un extremo lanceolado, en forma diploidea o en cadenas cortas según las condiciones de crecimiento. Fermentan la glucosa produciendo ácido láctico; crecen bien en medios enriquecidos con sangre, suero o carbohidratos a 35-37°C. Algunas especies necesitan CO₂ para crecer como es el caso de algunos *S.pneumoniae*.

Pertenece al grupo mitis; se caracteriza por multiplicarse en agar-sangre formando colonias de aspecto mucoso con halo de coloreado verdoso (alfa-hemólisis); en condiciones anaerobias pueden observarse zonas de beta-hemólisis debido a la acción de la neumolisinina.

Los neumococos se identifican por su sensibilidad a la optoquina; presentan un halo de al menos 14mm con un disco de 5 ug de optoquina y 6 mm de diámetro (el resto de *streptococcus* no son inhibidos por la optoquina). También se realiza la prueba de solubilidad en bilis cuando la prueba de la optoquina es dudosa; los neumococos son solubles en bilis.

Otra manera de identificar *S.pneumoniae* es con la prueba de Qellung, empleando antisuero (Omni-serum, Staten Serum Institut, Copenhagen), se mezcla una gota de suspensión del presunto neumococo con un gota de antisuero y azul de metileno 1%, si a los 5 minutos se provoca hinchazón de la capsula; podemos afirmar que el patógeno es un neumococo. Existen también antisueros específicos para conocer sero-grupo y sero-tipo, de interés en la actualidad para debatir la eficacia de las vacunas comercializadas.

Existen pruebas comerciales de rápido diagnóstico; entre ellas la más utilizada la detección de antígeno neumococo en muestra de orina mediante inmunocromatografía (Binax NOW Steptococcus pneumoniae, Leti, Barcelona).

Las últimas armas diagnósticas son las técnicas de biología molecular; técnicas de aglutinación rápida en látex y sondas de DNA específicas.

Se conocen en la actualidad más de 90 serotipos diferentes de neumococo, diferenciándose entre ellos por la composición polisacárida de su cápsula ya que esta es la que da la virulencia patogénica.

ESTRUCTURA *STREPTOCOCCUS*

Membrana plasmática: Composición lipídica en la que destacan los glicolípidos, el fosfatidilglicerol, la cardiolipina y los lípidos neutros; Horne y col 1977 (5), Tomasz 1981(6). Las proteínas de la membrana plasmática están relacionadas con la producción de resistencias antibióticas.

Pared celular: compuesta por peptidoglicano y ácidos teicoicos, es un potente inductor inflamatorio estimulando el reclutamiento leucocitario en el pulmón, aumenta la permeabilidad endotelial, activan el complemento; Tomasz 1981(6), inicia la cascada de la coagulación, estimula la producción del factor activador de las plaquetas (PAF) y la liberación de otras citoquinas. Contiene fosforilcolina que desempeña un papel fundamental en la enfermedad invasiva, realizando la hidrólisis de la pared celular. Según los estudios de García-Bustos y Tomasz 1990 (7) la alteración de la estructura del peptidoglicano tiene cierta actividad en la resistencia a penicilina.

Cápsula: De naturaleza polisacárida, es el principal factor de virulencia y se emplea para la clasificación de la especie, más de 90 serotipos en la actualidad. La clasificación más empleada utiliza los sueros procedentes del Statens Serum institut de Copenhague, designando números para cada sero-grupo y letra diferencial que designa cada tipo específico.

La función principal capsular es la inhibición de la fagocitosis, contribuyendo a la virulencia y progresión de la enfermedad.

Cada serotipo es capaz de estimular la formación de anticuerpos específicos frente a los polisacáridos capsulares, desencadenando una respuesta específica de huésped contra patógeno, inmunizándose por tanto al serotipo patógeno en cuestión.

Proteínas de superficie que colaboran de manera importante en la virulencia:

Proteína de superficie neumocócica A: es un importante determinante inmunogénico.

Autolisina (amidasa LYTA): lisa la pared celular cuando cesa el crecimiento (por ejemplo por acción de la penicilina), contribuyendo a la activación de la ruta alternativa del complemento y la producción de interleuquina I. Contribuye a la liberación de otros factores de virulencia como la neumolisina. Reisenfeld y cols 1989(8).

Transcarboxipeptidasas: son las proteínas fijadoras de penicilina; sobre ellas ejercen su acción los antibióticos betalactámicos.

Neumolisina: es una toxina intracelular que se libera cuando se produce la lisis de la pared celular, amplificando así la respuesta inflamatoria en el huésped.

ACTUALIDAD EN LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Prevalencia y mortalidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente, con incidencia geográficamente variable. Según diversos estudios europeos y norteamericanos se estima una incidencia de 5 a 11 casos por 1.000 habitantes/año. En España, el estudio epidemiológico de Almirall estimaba una incidencia de 1,6-1,8 casos por 1.000 habitantes/año. El porcentaje de pacientes que son hospitalizados a causa de la NAC es muy variable, oscilando entre el 22% de algunas series inglesas (9) y el 61% en España (10, 11); esta gran variabilidad depende de diversos aspectos: criterios hospitalarios heterogéneos de ingreso, la posibilidad de asistencia hospitalaria, la disponibilidad de camas, etc. Las neumonías graves que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) alcanzan el 8-10% del conjunto de las NAC que ingresan (10).

La neumonía neumocócica es todavía un reto para el profesional sanitario, presentando tasas de mortalidad elevadas. La neumonía constituye la sexta causa de muerte y la primera de las enfermedades infecciosas en los países desarrollados.

La neumonía es la primera causa de muerte en los países en vías de desarrollo (12).

El aumento de la supervivencia y el envejecimiento de nuestra población, condiciona la presencia de un conjunto de enfermedades que gracias a la medicina actual se han convertido en crónicas: cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares o diabetes; al igual que enfermedades previamente mortales como neoplasias o inmunodeficiencias como la infección por el VIH. Todos estos nuevos condicionantes, hacen que esta franja de población se transformen en el grupo diana para las infecciones respiratorias; lo cual hace que la NAC mantenga su elevada mortalidad a pesar de los avances médicos, tanto con el descubrimiento de nuevos antibióticos, como con mejoras en el diagnóstico rápido y con nuevas técnicas de soporte vital.

Manteniendo actualmente una mortalidad global entre el 10 y el 20% (13,14).

Fine et al (15), realizó un meta análisis con un total de 33.148 pacientes incluidos en 127 estudios reflejando una mortalidad global del 14%, que dividiendo en subgrupos por gravedad; del I al V. El estudio de Fine, se basa en unas variables clínicas y analíticas con las que se pueden clasificar a los pacientes en 5 grupos según su pronóstico de gravedad (I-V). Siendo la clase I la más leve y la clase V las más grave. De esta manera, aquellos pacientes con Fine elevados IV-V, la mortalidad en UCI ascendía hasta el 37%, mientras que los pacientes que presentaban pocos signos clínico-analíticos de gravedad estudiados por Fine I-II, no superaban el 2% de mortalidad. De esta manera y según el pronóstico de gravedad; asumiendo un riesgo de mortalidad en cada clase; se pudieron estratificar 5 grupos de pacientes y así valorar la necesidad de hospitalización o no.

Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad

La NAC es una entidad en la que el diagnóstico etiológico de los agentes causales no es posible determinarlo en un 30-60% de los casos (13), dependiendo del número de técnicas aplicadas; esta gran variabilidad se puede explicar dado que en la neumonía asociada a la comunidad leve, no está indicado en un gran número de casos identificar al agente etiológico (16), dado que el beneficio clínico es muy bajo respecto a los costes (17, 18).

En otros casos la gravedad del paciente no permite realizar las pruebas complementarias para realizar el diagnóstico etiológico, por ejemplo, en un paciente con insuficiencia respiratoria severa refractaria, no se puede realizar una fibrobroncoscopia para la realización de un lavado broncoalveolar (BAL). En otros casos simplemente por el fallecimiento del paciente.

Si discernimos el agente causante según el lugar de atención del enfermo guiándonos por la guías de la SEPAR; *S.pneumoniae* es el patógeno predominante tanto en NAC ambulatoria, NAC hospitalizada y NAC que ingresa en UCI.

**TABLA 1
Etiología de la NAC en Europa⁷**

Microorganismo	Comunidad, %	Hospital, %	UCI, %
<i>S. pneumoniae</i>	19	26	22
<i>H. influenzae</i>	3	4	5
<i>Legionella</i> spp	2	4	8
<i>S. aureus</i>	0,2	1	8
Enterobacterias	0,4	3	7
Atípicos ^a	22	18	3
Virus	12	11	5
No identificados	60	44	42

^aAtípicos: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psitacci* y *C. burnetii*.

En este cuadro podemos ver que *S.pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente, y lo es más todavía en las NAC graves(aquellas que requieren tratamiento hospitalario o en UCI); también podemos ver que aproximadamente el 50% de las NAC indiferentemente de su gravedad; son a germen desconocido; asumiendo que un porcentaje de estos también sean causados por *S.pneumoniae*, la incidencia real de NAC por *S.Pneumoniae* podría alcanzar el 40-50%.

Dentro de las NAC ambulatorias *S pneumoniae* tiene una prevalencia de hasta el 55% (19), destacando el predominio de agentes atípicos, especialmente *Mycoplasma pneumoniae*. Si estudiamos el subgrupo NAC hospitalizada, *S.pneumoniae* está presente en un 40-60% de los casos; con recientes estudios que postulan que hasta 1/3 de las neumonías no diagnosticadas también serían causadas por neumococo desde que disponemos nuevos métodos diagnósticos (20, 21).

Diversos estudios ratifican estos datos, teniendo especial interés el de Woodhead et al. (22) que realiza un meta análisis sobre 41 estudios epidemiológicos prospectivos observando que *S. pneumoniae* es el patógeno más prevalente en la neumonía comunitaria, independientemente del país, alcanzando un 20-60% de la etiología identificada.

Epidemiología *Streptococcus pneumoniae*

El reservorio natural de *Streptococcus pneumoniae* es la nasofaringe humana, entre un 5-40% de la población son portadores asintomáticos, con mayor frecuencia en la edad infantil.

Los factores que determinan el paso de portador a enfermo son poco conocidos. Se postula que el daño recibido en el epitelio de la mucosa bronquial tras una infección vírica puede conducir a la enfermedad invasiva; también se han descrito estudios *in vitro* donde algunos virus y citoquinas pueden aumentar la adherencia del neumococo a las células epiteliales, así como algunas cepas de neumococo más virulentas pueden aumentar su capacidad patogénica (23).

La incidencia de neumonía invasiva varía según los países, pero está relacionada con la edad del sujeto, presentándose mayoritariamente en dos etapas, la infantil en niños menores de 2 años tasa de 200 casos /100000 hab y en la adulta, mayores de 65 años, con una incidencia 70 casos /100000 hab. (24, 25, 26).

La bacteriemia se presenta en el 10-20% de los pacientes con neumonía neumocócica con una mortalidad que aumenta hasta el 80% en pacientes sin tratamiento antibiótico y un 10 -25% en aquellos que si reciben (27).

Kyaw et al (28) demuestra en su estudio el aumento de prevalencia de enfermedad neumocócica invasiva en paciente adultos con comorbilidad; con una incidencia de 8.8 casos /100000pers en paciente previamente sanos, 51.4 casos/ 100000pers en pacientes con Diabetes, 62.9casos/100000 pers en EPOC, 93.7 casos/100000 pers en enfermedad cardiaca crónica y 100.4 casos/100000 pers en alcohólicos.

No existen diferencias en los factores de comorbilidad de la NAC respecto a la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* (13, 14).

En la enfermedad por HIV, se ha objetivado un descenso notable de la neumonías por *Streptococcus pneumoniae* en los últimos años gracias a la alta eficacia de los últimos tratamientos antirretrovirales (29)

Valorados todos estos como factores no modificables, también existen factores asociados a bacteriemia por neumococo como son: alcoholismo, hipoalbuminemia (como marcador de desnutrición) y consumo de tabaco (30, 31, 32).

Desde el punto de vista epidemiológico es imprescindible conocer los serotipos más prevalentes en nuestra zona geográfica y saber cuales son los que comportan mayor virulencia. Los serotipos comúnmente más aislados en España, en el periodo 2000-2002 referente a la enfermedad neumocócica invasiva fueron 14, 3, 19, 6, 1, 9, 23, 4 y 8. De los cuales el 89% están incluidos en la vacuna 23-valente. De estos la mayoría de los serotipos 6, 9, 14, 19 y 23 son resistentes a penicilina y a otros grupos antibióticos (33). En caso de los adultos el serotipo 3 es el más frecuentemente aislado y sigue siendo sensible a penicilina.

Diagnóstico etiológico NAC

El diagnóstico etiológico de la NAC es difícil y sólo se consigue en el 50% de los casos a pesar de utilizar las técnicas diagnósticas adecuadas.

Es un error habitual por parte del clínico relacionar la sintomatología del paciente y la presentación radiológica como signos patognomónicos para definir la neumonía por un agente microbiológico específico, pero se ha demostrado que estos datos son inespecíficos por los que no podemos decidir nuestra actitud terapéutica (13).

Actualmente no disponemos de estudios de certeza que nos indiquen cuales son las técnicas a realizar para el diagnóstico etiológico de la NAC; partiendo de que existe una gran discrepancia entre el diagnóstico de certeza etiológico y el beneficio clínico. Hasta ahora se acepta el uso de técnicas más invasivas según el nivel de gravedad del paciente.

Técnicas diagnósticas no invasivas:

- Esputo: Muestra difícil de obtener, dada la alta probabilidad de contaminación por las secreciones oro faríngeas; según la clasificación de Murray; las muestra adecuadas para el estudio microbiológico son aquellas que no estén muy contaminadas por secreciones orales y tengan menos de 10 células escamosas y más de 25 polimorfonucleares por campo a 100 aumentos (grados IV y V de Murray). El estudio de Rosón B et al (34) demuestra que solo un 39% de las muestras recogidas cumplen estos criterios

Si nos referimos al paciente de UCI, que requiera intubación; la obtención de un buena muestra es más sencilla y nos será de utilidad clínica en aquellos casos en los que crezca una sola bacteria predominante.

- Hemocultivo: Recomendado en casos graves de NAC, no justificada en casos leves dada su escasa rentabilidad y baja eficiencia. El hemocultivo debe realizarse mediante venopunción aséptica en dos extracciones diferentes, con cultivos en medios aerobio y anaerobio, dado que no es infrecuente la lisis del neumococo, y por lo tanto obtener el resultado microbiológico positivo en el medio anaerobio.

Los hemocultivos son positivos en menos del 20% de los casos (35) y en pacientes immunocompetentes su utilidad es limitada (36). El hemocultivo es imprescindible en aquellos pacientes donde la incidencia de bacteriemia es superior, como en los VIH y pacientes con enfermedades crónicas y comorbilidades. Deben cursarse también nuevos hemocultivos en caso de fracaso terapéutico o progresión de la neumonía, especialmente en pacientes con factores de riesgo mencionados (35).

- Antigenuria para neumococo: inmunocromatografía, simple y rápida con una especificidad aproximada del 100% (21); siendo una técnica de uso habitual en nuestro medio en toda NAC que requiera ingreso hospitalario; complementaria al cultivo del esputo. Hemos de tener en cuenta que esta técnica presenta falsos positivos; sobre todo en el niño, debido a la colonización nasofaríngea e infecciones frecuentes por *Streptococcus pneumoniae*; y también en el paciente vacunado hasta 7 días post-vacunación.

-Estudio Líquido pleural (Bioquímica y cultivo): Recomendable en todo proceso neumónico con líquido pleural presente; ya que el diagnóstico de empiema está relacionado con el fallo terapéutico en las primeras 48h (37). La detección del antígeno neumococo BINAX por inmunocromatografía en líquido pleural no está estandarizado en la práctica clínica (17).

- Serologías: Uso para el diagnóstico de patógenos intracelulares por lo que su uso no es recomendado en el diagnóstico de la NAC de interés científico- epidemiológico; o en sospecha de brotes de *legionella sp.*

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): viable en varios tipos de muestra como son : sangre, orina, saliva o líquido pleural; fuera de la práctica clínica habitual por su elevado coste y complejidad respecto a su sensibilidad, que según diversos autores varía desde el 35% al 84%. La detección de DNA neumocócico por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de líquido pleural es de mayor utilidad ya que respecto a las PCR en sangre tiene mayor sensibilidad (38).

De gran utilidad en estudios epidemiológicos para objetivar la prevalencia de los diferentes serotipos de *S.pneumoniae* y así valorar continuamente la eficacia de los tratamientos actuales (objetivar resistencias); cuales son las cepas más prevalentes y más invasivas (para valorar la futura inclusión de nuevas vacunas antineumocócicas).

Técnicas diagnósticas invasivas:

Indicadas en NAC con fallo terapéutico o en aquellas más graves, aunque cabe decir que estudios en el que se valora el pronóstico de la NAC grave; el diagnóstico etiológico no ha demostrado una mejora en la supervivencia (39).

- Punció n aspiración aguja fina (PAAF): permite recoger muestra pulmonar no contaminada por las secreciones orofaríngeas; elevada especificidad >90%, sensibilidad muy discutible con gran variabilidad según los estudios, porcentajes entre el 34 y el 82%. Técnica planteable en la neumonía abcesificada; valorando que tiene un índice de complicaciones destacable; neumotórax y hemoptisis hasta el 5 % de los casos en las peores series (17).

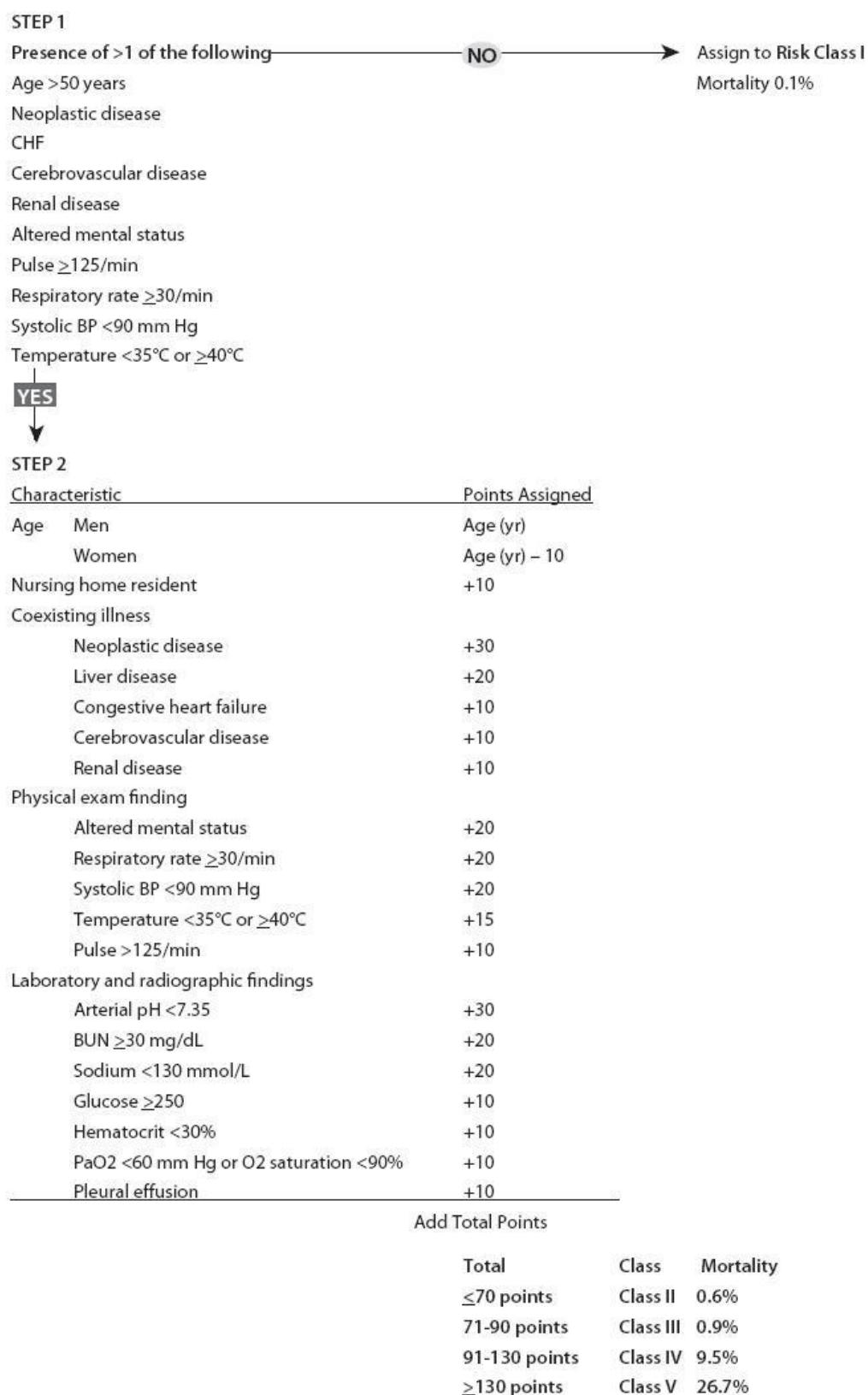
-Técnicas broncoscópicas; lavado broncoalveolar (LBA) y catéter telescopado protegido (CTP): Alta sensibilidad para el LBA y alta especificidad para el CTP. Ambas influenciadas por el uso de antibióticos. De uso en NAC con mala evolución, sobretodo el LBA; recomendado realizar antes de cambios antibióticos para no enmascarar patógenos resistentes (17).

Escalas pronósticas en la Neumonía Adquirida en la Comunidad

El uso de escalas pronósticas para valorar la gravedad y así la necesidad o no de ingreso hospitalario o en caso de NAC grave en Unidades de Críticos; está muy estandarizado y es de uso común en las unidades de atención primaria y urgencias de nuestro país. Es imprescindible para un correcto uso de los medios médicos actuales, un correcto uso de los antibióticos y en general una correcta gestión sanitaria.

La escala Fine (15), es una escala pronóstica que mediante la obtención de 20 variables clínicas y de laboratorio; consigue estratificar a los pacientes con NAC en cinco niveles según su gravedad, pudiendo decidir la necesidad o no de ingreso hospitalario. Esta escala esta denominada escala Fine o PSI del acrónimo Pneumonia Severity Index indistintamente.

Table 11. Calculation Of The Pneumonia Severity Index.



*Adapted with permission from Fine et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:246-247. See Reference 97.

Según el grupo se pronostica esta mortalidad como se puede ver en la tabla; de esta manera se decide que los grupos I a II con mortalidad inferior al 1% no precisan de hospitalización y el tratamiento se ha de realizar de manera ambulatoria; el grupo III con mortalidad hasta el 3% precisa de hospitalización en observación y son el grupo IV-V los que requieren ingreso hospitalario dada la elevada mortalidad.

A pesar de ello se ha demostrado que la escala Fine o PSI; tiene un valor predictivo positivo bajo para evaluar la hospitalización inadecuada, dado que no evalúa en sus ítems las circunstancias sociales del individuo ni detecta correctamente la posible gravedad de las patologías asociadas. De esta manera con la escala Fine se reducen los ingresos en las clases de riesgo bajas (I,II y III) pero aumenta posteriormente el número de reingresos.

En estudios realizados valorando este déficit en la escala pronóstica de Fine; se objetiva que en la NAC no grave un 43% de los casos requieren ingresos por necesidades sociales; un 18% por intolerancia oral, 14% por fracaso terapéutico y un 9% por sospecha de sepsis (40).

En nuestro medio destaca el ingreso hospitalario en clases de Fine bajas por insuficiencia respiratoria y por complicaciones pleurales asociadas; objetivando en algún estudio reciente (Angus et al 2002) que hasta el 27% de pacientes ingresados en UCI por NAC tenían un PSI entre clase I y III (41).

La otra escala pronóstica más estandarizada, CURB65 (42) proviene del acrónimo en inglés de Confusión, Urea, Frecuencia respiratoria, Presión arterial y edad superior a 65 años.

Realizada por la British Thoracic Society (BTS); obtenida por un estudio de cohortes de 1068 pacientes, estratificándolos por probabilidad de mortalidad. Se calcula 1 punto por cada patrón alterado; confusión, urea > 7mmol/l, Frecuencia respiratoria > 30 por minuto, presión arterial sistólica <90 mmHg o diastólica < 60 mmHg y edad > 65 años; obteniendo así la probabilidad de mortalidad: 0 puntos: 0.7%; 1 punto: 2.1%, 2 puntos: 9.2%, 3 puntos: 14.5%, > 4 puntos : 40%. De esta manera se aconseja ingreso hospitalario e todos aquellos pacientes con puntuación igual o superior a 1. Esta escala contrastada nos es de mayor utilidad para estratificar a los

pacientes con mayor riesgo de mortalidad, pero al igual que la escala Fine tiene sus inconvenientes, dado que si nos guiamos taxativamente por ella, todos los pacientes mayores de 65 años ya tendrían un punto y por lo tanto serían de ingreso hospitalario; en esta escala no está determinada como en la escala Fine la hospitalización en un área de observación, corta estancia.

Definitivamente ambas escalas son correctas y están aceptadas con sus limitaciones para su uso en la práctica clínica habitual; aconsejándose actualmente por la Infectious Diseases society of America (IDSA) el uso de la escala Fine pero con la valoración inicial por parte del clínico de aspecto socioeconómicos que puedan afectar a la seguridad del tratamiento domiciliario y así minimizar la infravaloración en los grupos I a III.

A pesar del uso actual de estas escalas para estratificar los pacientes y decidir su ingreso hospitalario; todavía nos disponemos de unas variables clínicas o analíticas que nos predigan correctamente que pacientes se beneficiarían del ingreso precoz en UCI; hasta la fecha el único dato consensuado para el ingreso en UCI es la necesidad de ventilación mecánica.

La SEPAR (43) identifica la insuficiencia respiratoria grave, inestabilidad hemodinámica, fracaso renal que obligue a terapias de depuración extra renal, coagulación intravascular diseminada, meningitis o coma (nivel de evidencia III) como criterios de ingreso en UCI al presentarse uno de ellos concomitantemente con NAC; la *American Thoracic Society* (ATS) y BTS hasta el 2005 proponían emplear una fórmula de 5 factores asociados; 2 criterios mayores y 3 menores. Los criterios mayores: necesidad de ventilación mecánica y shock séptico, los criterios menores: Presión Arterial sistólica<90 mmHg, afectación multilobar y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$; aceptando el ingreso en UCI al presentarse un criterio mayor o dos menores; con una especificidad del 94 % y una sensibilidad del 78 % (41, 44).

En los últimos años, diversas sociedades científicas y estudios clínicos están intentando crear una escala pronóstica para la NAC que prevea el requerimiento de ingreso en UCI, así es como ATS/IDSA (45) han elaborado una nueva escala de gravedad, que incluye 2 criterios mayores (ventilación mecánica invasiva y shock séptico con

necesidad de fármacos vasopresores) y 8 criterios menores (frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250 \text{ mmHg}$; infiltrado multilobar en la radiografía de tórax; confusión/desorientación; uremia >20 mg/dL; leucopenia <4.000 leucocitos/mm³; trombopenia <100.000 plaquetas/mm³; hipotermia <36°C e hipotensión requiriendo fluidoterapia agresiva). La presencia 1 criterio mayor o al menos 3 criterios menores indicará la necesidad de ingreso en UCI o en unidades de alto nivel de monitorización; asumiendo que hoy en día existen unidades de semicríticos respiratorios UCRI (Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios). Obviando que ambos criterios mayores ya son específicos de pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos; esta escala a sido validada en 2009 por Liapikou et al. (46) como una posible escala de referencia para la necesidad de ingreso en UCI de un paciente con NAC Grave (NACG).

Criteria for severe community-acquired pneumonia.

Minor criteria^a

- Respiratory rate^b ≥30 breaths/min
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio^b ≤250
- Multilobar infiltrates
- Confusion/disorientation
- Uremia (BUN level, ≥20 mg/dL)
- Leukopenia^c (WBC count, <4000 cells/mm³)
- Thrombocytopenia (platelet count, <100,000 cells/mm³)
- Hypothermia (core temperature, <36°C)
- Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation

Major criteria

- Invasive mechanical ventilation
 - Septic shock with the need for vasopressors
-

NOTE. BUN, blood urea nitrogen; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, arterial oxygen pressure/fraction of inspired oxygen; WBC, white blood cell.

^a Other criteria to consider include hypoglycemia (in nondiabetic patients), acute alcoholism/alcoholic withdrawal, hyponatremia, unexplained metabolic acidosis or elevated lactate level, cirrhosis, and asplenia.

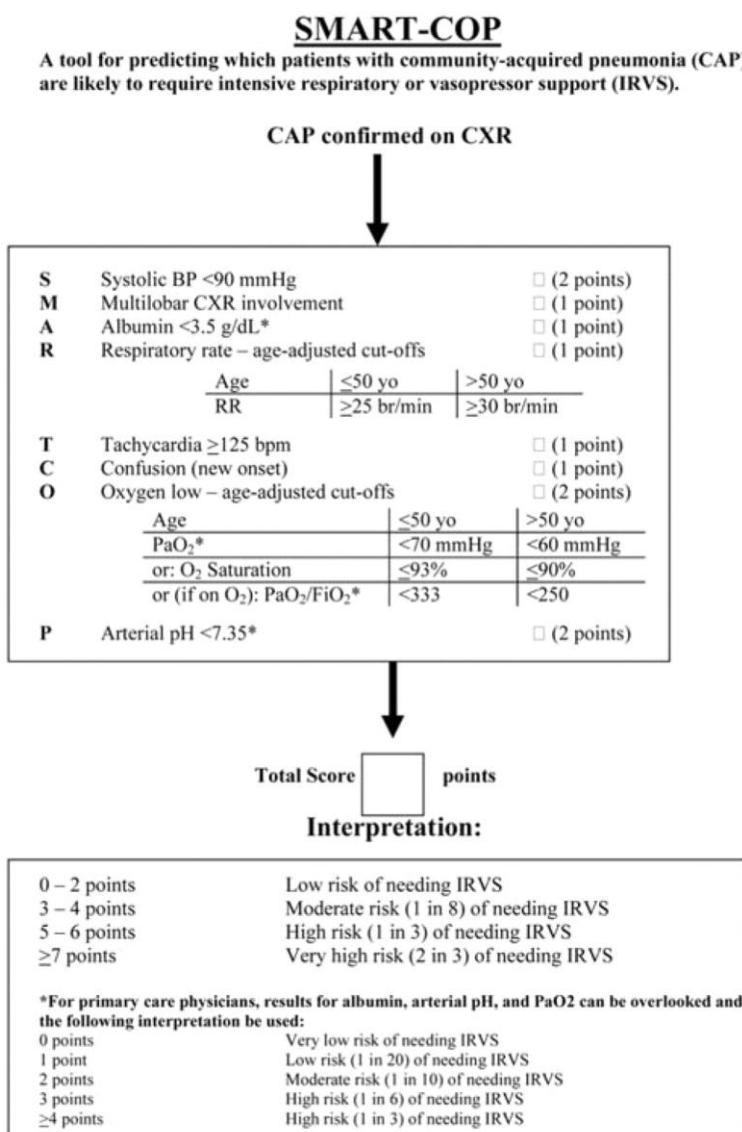
^b A need for noninvasive ventilation can substitute for a respiratory rate >30 breaths/min or a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <250.

^c As a result of infection alone.

Mandell L A et al. Clin Infect Dis. 2007;44:S27-S72

Otras escalas actualmente en desarrollo y pendientes de validación son:

- **SMART-COP** (por las iniciales en inglés) (47) corresponden a las siguientes variables clínicas y analíticas con diferentes puntos de corte en función de la edad. A cada una de las 8 variables se le otorga una puntuación (presión sistólica baja, 2 puntos; afectación multilobar, 1 punto; albúmina baja, 1 punto; frecuencia respiratoria alta, 2 puntos; taquicardia, 1 punto; confusión, 1 punto; oxigenación baja, 2 puntos; pH bajo, 2 puntos).



Charles P G P et al. Clin Infect Dis. 2008;47:375-384

De acuerdo con el SMART-COP, los pacientes se estratifican en 4 grupos de riesgo en función de la necesidad de soporte intensivo; entendiendo por este la

necesidad de ventilación mecánica o soporte vasoactivo: de 0 a 2 puntos, riesgo bajo; de 3 a 4 puntos, riesgo moderado; de 5 a 6 puntos, riesgo elevado; superior a 6 puntos, riesgo muy elevado.

En un estudio comparativo realizado por Chalmers et al (48), compara CURB-65 y PSI con SMART CORP en pacientes menores de 50 años obteniendo mayor sensibilidad en la predicción de ingreso en UCI; asumiendo que la necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de soporte vasoactivo son criterios mayores de ingreso.

Prediction of the need for mechanical ventilation and/or inotropic support	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity	AUC
CURB65 Score (≥ 3 = severe)	34.0%	95.2%	54.5%	89.6%	0.81 (0.76-0.86)
Pneumonia Severity Index (≥ 4 = severe)	25.7%	94.3%	54.5%	82.8%	0.80 (0.75-0.84)
SMART-COP (>2 = severe)	34.1%	98.0%	84.8%	82.1%	0.87 (0.83-0.91)

Table 1- Performance of the CURB65, Pneumonia Severity Index and SMART-COP scores in young people admitted with Community Acquired Pneumonia in predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support.

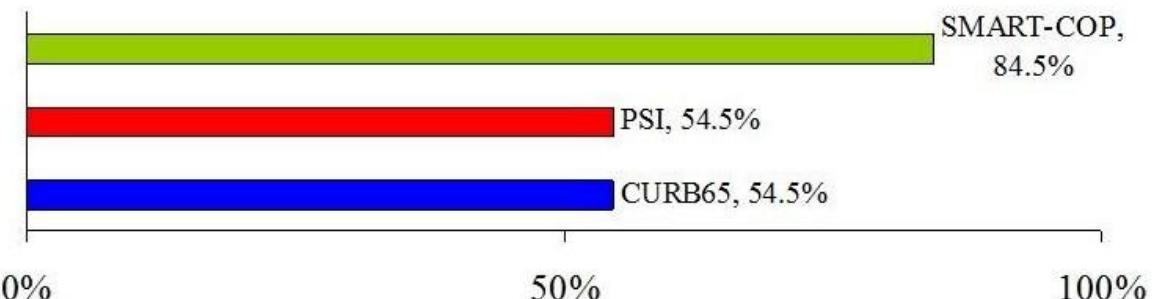


Figure 1- Sensitivity of prediction rules for mechanical ventilation and/or inotropic support in young patients

- **Severity Community Acquired Pneumonia** (SCAP) (49) para predecir la mortalidad durante el ingreso hospitalario y/o la necesidad de ventilación mecánica y/o la aparición shock séptico.

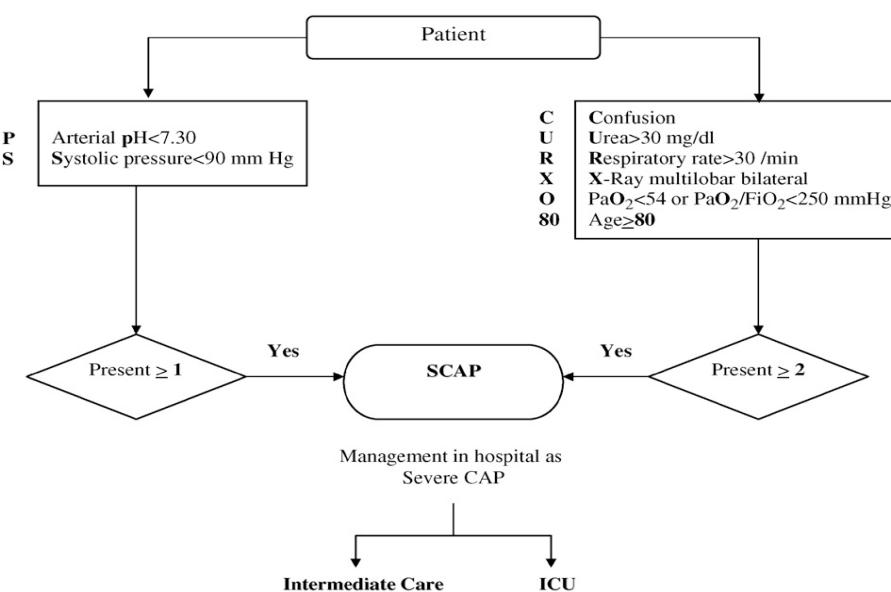
También usa 8 variables clínicas y analíticas: pH arterial<7,3; presión sistólica<90mmHg (como criterios mayores); confusión o estado mental alterado; frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min; urea >30mg/dl; PaO₂<54mmHg o PaO₂/FiO₂<250mmHg; edad ≥80 años y afectación multilobar en la radiografía de tórax (como criterios menores), agrupándose en 2 variables mayores y 6 variables menores. Según la puntuación total se puede estratificar a los pacientes en los 5 grupos o clases de riesgo siguientes: riesgo bajo, clases 0–1 (0 a 9 puntos); riesgo intermedio, clase 2 (10 a 19 puntos); riesgo elevado, clases 3–4 (>20 puntos) y clase 5 (> 30 puntos) riesgo muy elevado.

TABLE 3. MULTIVARIATE ANALYSIS IN DERIVATION COHORT AND POINTS ASSIGNED

Variables	Parameter	OR (95% CI)	Points	Criteria
pH	<7.30	2.38 10.8 (3.5–34.0)	13	Major
Systolic pressure	<90 mm Hg	2.19 8.9 (3.2–25.2)	11	Major
Respiratory rate _	>30 breaths/min	1.83 6.3 (3.4–11.7)	9	Minor
Blood urea nitrogen _	>30 mg/dl	0.92 2.5 (1.4–4.7)	5	Minor
Altered mental status		0.87 2.4 (1.2–4.6)	5	Minor
PaO ₂ /FiO ₂	< 250 mm Hg	1.12 3.1 (1.7–5.7)	6	Minor
Age	> 80 yr	0.86 2.4 (1.3–4.4)	5	Minor
Multilobar/bilateral X-ray		0.68 2.0 (1.1–3.7)	5	Minor

Definition of abbreviations: CI= confidence interval; OR =odds ratio.

The model has an area under the curve of 0.92.



Escalas pronósticas de mortalidad en cuidados intensivos

En el siguiente apartado expondremos dos de las escalas pronósticas más habituales para la predicción de mortalidad en cuidados intensivos; estas dos escalas son el APACHE II y la escala SOFA. Ambas contrastadas y ratificadas en numerosos estudios (50, 51, 52, 53, 54); las cuales hemos utilizado en nuestro estudio actual.

El APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico, realizado en 1985 por Knaus WA et col. (55) En base a este Score podemos predecir la evolución de los pacientes por medio de una cifra objetiva.

El sistema de puntuación APACHE II se divide en dos componentes. El primero consta de las doce variables fisiológicas. A 11 de estas variables se asignan valores de 0 a 4 puntos según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad, que se puntúa como cero. La puntuación correspondiente a la variable restante, la escala de coma de Glasgow (GCS), se calcula restando de 15 el valor GCS para el paciente en estudio. La determinación tiene lugar en las primeras 24 horas del ingreso, escogiendo el valor más desfavorable de cada variable durante ese periodo. Con la suma de las puntuaciones de estas variables se obtiene el primer componente o Acute Physiology Score del APACHE II, que se considera una medida de la gravedad de la enfermedad del paciente.

El segundo componente recoge la edad y el estado de salud previo (presencia de enfermedad crónica definida de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hepático, renal e inmunológico) como variables a puntuar en una segunda escala denominada Chronic Health Evaluation.

La suma de los valores de ambos componentes constituye la puntuación Acute Physiology Score And Chronic Health Evaluation II o APACHE II. La puntuación máxima posible del sistema APACHE II es 71, pero muy pocos pacientes han sobrevivido superando los 55 puntos

Ha continuación exponemos la manera de cuantificar el APACHE II:

Variables fisiológicas	Rango elevado									Rango Bajo								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0,5°C)	³ 41°	39-40,9°		38,5-38,9°	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	£ 29,9°									
Presión arterial media (mmHg)	³ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		£ 49									
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	³ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	£ 39									
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	³ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		£ 5									
Oxigenación : Elegir a o b																		
a. Si FiO2 ³ 0,5 anotar P A-aO2	³ 500	350-499	200-349		< 200													
b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2					> 70	61-70		55-60	<55									
pH arterial (Preferido)	³ 7,7	7,6-7,59		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15									
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	³ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15									
Sodio Sérico (mEq/l)	³ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	£ 110									
Potasio Sérico (mEq/l)	³ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5									
Creatinina sérica (mg/dl)	³ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6											
Doble puntuación en caso de fallo renal agudo																		
Hematocrito (%)	³ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20									
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	³ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1									
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual																		
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales																		
B. Puntuación por edad (£4 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)																		
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)																		
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)																		

C. Puntuación por enfermedad crónica:

Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Definiciones: Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

- Hígado: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.
- Cardiovascular: Clase IV según la New York Heart Association
- Respiratorio: Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ejemplo, incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.
- Renal: Hemodializados.
- Inmunocomprometidos: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma, SIDA)

Interpretación del Score

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

De esta manera, podemos ver que pacientes con puntuación superior a 25 la mortalidad esperada es superior a 50%, con puntuaciones superiores a 34 la mortalidad es cercana a 90%

El sistema SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) se creó en una reunión de consenso de la European Society of Intensive Care Medicine en 1994 y nuevamente revisado en 1996 (56). El SOFA es un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos. Estos órganos son Respiración, coagulación, Hígado, Cardiovascular, Sistema Nervioso central y Renal. El objetivo en el desarrollo del SOFA era crear un score simple, confiable y continuo, y fácilmente obtenido en cada institución (57, 58).

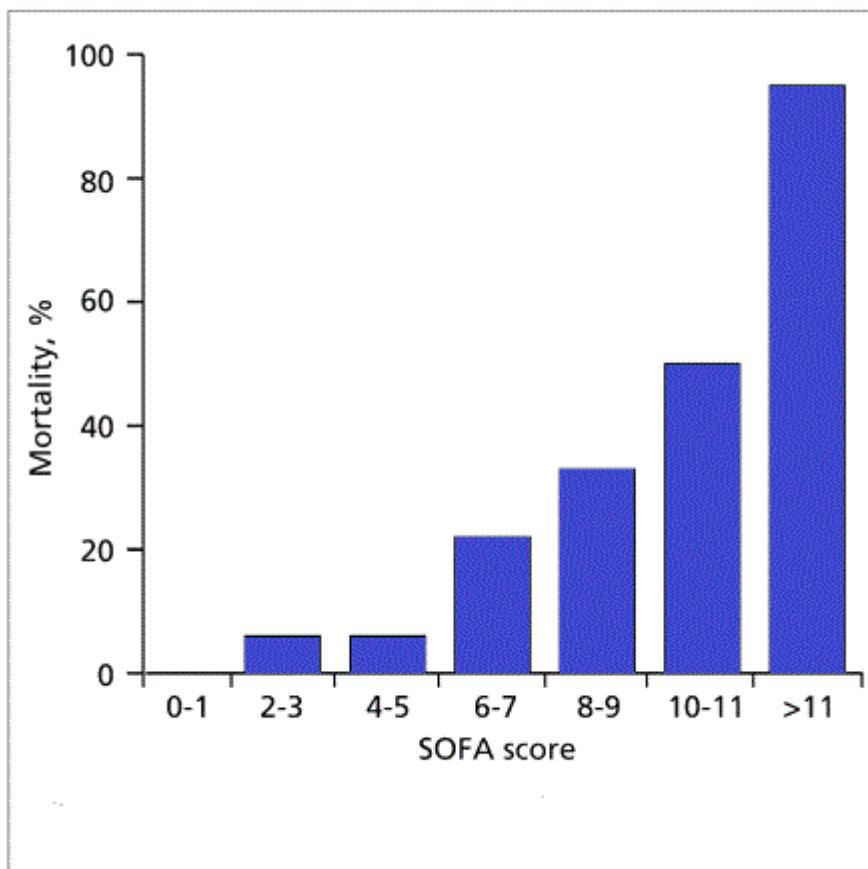
El SOFA durante los primeros días de ingreso en la UCI es un buen indicador de pronóstico. Tanto la media, como el score más alto son predictores particularmente útiles; independiente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%.

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina </=5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina </=0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
SNC Score Glasgow de Coma	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

PAM: presión arterial media; SNC: sistema nervioso central; SaO₂: Saturación arterial de oxígeno periférico.

^aPaO₂/FIO₂ relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO₂/FIO₂ es usada;

^bmedicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina ug/kg/min).



En este gráfico podemos objetivar la escala SOFA relacionando su puntuación en las primeras 24 h de ingreso con mortalidad esperada; a destacar en este gráfico que con una puntuación de 6 la mortalidad ya asciende por encima del 20%; con una puntuación superiora al 11 la mortalidad es superior al 95%.

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Las bacterias poseen la habilidad de desarrollar mecanismos de adaptación a los antibióticos; inicialmente el tratamiento de elección contra la neumonía neumocócica eran las sulfamidas, progresivamente al objetivar cepas resistentes, se substituyó por penicilina; convirtiéndose en el tratamiento de elección dada su alta eficacia y sensibilidad universal. Progresivamente se objetivaron cepas resistentes de *S.pneumoniae* por todo el mundo. En España, en los años 80 ya se detectaba un 44% de resistencias a penicilina por *S.pneumoniae* (59).

La aparición de resistencias se ha vuelto un problema médico evidente (60) y no solo la resistencia a penicilinas si no también a eritromicina, fluoroquinolonas (61) y mucho más preocupante la presencia de cepas multirresistentes.

Los métodos de referencia aceptados por el NCCLS1 (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) para determinar la susceptibilidad de *S. pneumoniae* frente a los antibióticos son la difusión en agar por la técnica del disco-placa (62) y la microdilución en caldo (63). El primero, es el más utilizado por su comodidad y sencillez, pero tiene el inconveniente de que no determina la concentración mínima inhibitoria (CMI) y algunos antibióticos, como las cefalosporinas no pueden ensayarse.

Este método sencillo de *screening* es útil en aquellas zonas donde los niveles de resistencia son muy bajos.

El segundo, que sí permite determinar las CMI para cualquier antibiótico es más laborioso y no resulta práctico para el trabajo diario. Afortunadamente, diversas casas comerciales han conseguido aunar en los últimos años las ventajas de ambos métodos y hoy día se puede conocer la CMI de un neumococo frente a los antibióticos con rapidez y comodidad.

La cepa se considera sensible ($CMI < 0,06$), cepas con resistencia moderada ($CMI = 0,1-1$) y cepas con resistencia alta ($CMI > 2$).

Criterios de susceptibilidad *in vitro*

<u>Antibiótico</u>	<u>Sensible</u>	<u>CMI intermedio</u>	<u>Resistente</u>
Penicilina	$\leq 0,06$	0,1-1	≥ 2
Amoxicilina	≤ 2	4	≥ 8
Cefuroxima (oral)	≤ 1	2	4
Cefotaxima	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Meropenem	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Eritromicina	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Levofloxacino	≤ 2	4	≥ 8

CMI: concentración mínima inhibitoria

Resistencia a betalactámicos

Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas:

La penicilina inhibe la replicación de *S. pneumoniae* mediante la unión a enzimas necesarias para la síntesis del peptidoglicano de la pared celular (64); las llamadas “proteínas fijadoras de penicilina” (PPB), concretamente mediante las uniones PBP2B.

Las cefalosporinas se unen a las enzimas encargadas de la síntesis del peptidoglicano inactivándolas y poniendo en marcha el fenómeno de autolisis en la bacteria.

Mecanismo de resistencia a las penicilinas y cefalosporinas:

El principal mecanismo por el que se produce la resistencia a betalactámicos es por el cambio que presentan las zonas diana (PPB); por lo que al presentar estas modificaciones se requiere una mayor concentración de antibiótico para inhibirlas. *S. pneumoniae* sintetiza PPB de baja afinidad por la penicilina (PPB1A, PPB2A, 2B, 2X). Las alteraciones en las PPB2B se asocian con resistencia de bajo grado, mientras que las que se producen en las PPB2X conllevan alto grado de resistencia.

Las resistencias pueden ser innatas o adquiridas; las adquiridas provenientes de la transformación genética importado de otras bacterias de proximidad, siendo las más frecuentes de *S. viridans* y *S. mitis* residentes en la nasofaringe.

El mecanismo de resistencia a cefalosporinas se produce por modificaciones de las subunidades PBP2X y 1A.

Resistencia a macrólidos

Mecanismo de acción de los macrólidos:

Mediante la unión irreversible a la subunidad ribosómica 50S bacteriana; inhibiendo la elongación de las cadenas de proteínas, la transpeptidación y la translocación proteica (65).

Mecanismo de resistencia a los macrólidos:

S. pneumoniae muestra resistencia a los macrólidos mediante dos mecanismos: modificaciones en los sitios de unión (alteración gen erm) y la expulsión del antibiótico (alteración gen mef).

El primero; confiere el fenotipo MLS, que se asocia con resistencia de alto grado (CMI >64 mg/L), mostrando concomitantemente resistencia ha macrólidos, lincosaminas y estreptogramina B. Este mecanismo de resistencia es el más prevalente en Europa, especialmente en nuestro país e Italia (66, 67); también predominante en Sudáfrica (68).

El segundo; consiste en la eliminación del antibiótico mediante una bomba de protones de la pared celular. También provoca resistencias ha fluoroquinolonas y algunos betalactámicos; condiciona niveles de resistencia de bajo grado (CMI 1-32 mg/L). Es el tipo de resistencia a macrólidos más frecuente en Estados Unidos (64, 65).

Resistencia a quinolonas

Mecanismo de acción de las quinolonas

Inhibiendo la acción de las Topoisomerasas tipo IV(codificada por dos genes parC y parE); impidiendo así que la célula bacteriana produzca proteínas necesarias para su reparación, crecimiento y reproducción

Mecanismo de resistencia a las quinolonas

Una primera mutación en *parC* confiere resistencia de bajo nivel, mientras que la resistencia de alto nivel requiere una segunda mutación en *parC*. Es probable que recombinaciones entre genes de topoisomerasas de otras especies de estreptococos contribuyan en un futuro próximo a la extensión de resistencia de neumococos a fluoroquinolonas (70).

A diferencia de Betalactámicos y macrólidos; en el caso de las fluoroquinolonas; la resistencia además que se puede adquirir de forma primaria; procedente de otra persona, también se puede adquirir de forma secundaria; adquirida, tanto intratratamiento como por resultado de exposiciones previas a estos fármacos (61, 72).

Resistencia antibiótica y serotipos

Aunque puede existir cierto grado de distribución geográfica, más de dos tercios de las resistencias a antibióticos se agrupan en los siguientes serotipos: 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F.

Si hablamos de la resistencia a penicilinas; existen algunos serotipos específicos como son: 6, 9, 14, 19, 23; mientras que los serotipos 3, 10, y 11 raramente poseen resistencia a esta (72).

En lo que se refiere a resistencia a quinolonas; no existe asociación entre serotipos específicamente, aunque la resistencia ha macrólidos es más frecuente entre las cepas resistentes a penicilinas; sin poderse explicar a causas genéticas, ya que como hemos explicado son mecanismos totalmente diferentes; la única forma de explicar esta asociación es mediante la presión antibiótica ejercida durante estos últimos años de alta resistencia a penicilinas.

En dos grandes estudios llevados a cabo en España, con la participación de 2.721 y 9.243 aislamientos de *S. pneumoniae*, se confirmó la agrupación de resistencias en dichos serotipos.

Desglosando los resultados; el serotipo 14 presentaba un 69% de resistencias a penicilina; el serotipo 6 un 71% de resistencias a la eritromicina (73), así como los serotipos 6 y 9 asociaban multirresistencia en un 55% y 57% respectivamente (74).

La Red Epidemiológica Molecular de Neumocos (Pneumococcal Molecular Epidemiology Network, PMEN), establece la denominación y clasificación de los diferentes clones de neumoco de la siguiente manera: *País primero; serotipo identificado; número secuencial en la Red Epidemiológica*.

Un meta análisis dirigido a determinar que serotipos están relacionados con la enfermedad neumocócica invasiva concluye que existen 40 serotipos potencialmente patógenos para el hombre; pero la enfermedad invasiva se agrupa en 10 serotipos (75).

Se han descrito variaciones en la mortalidad dependiendo del serotipo de neumoco causante de la infección, variando desde el 8% de mortalidad por el serotipo 1, al 55% cuando se trata del serotipo 3; el más frecuentemente asociado a enfermedad invasiva (76).

Sin embargo, estas afirmaciones son controvertidas. En 2007 Alanee SRL et al. (77) realiza un estudio multicéntrico internacional para objetivar la gravedad de la neumonía neumocócica invasiva y su mortalidad según el serotipo de *S.pneumoniae*. Se obtuvieron tres grupos diferenciados: serotipos invasivos (1,5,7), pediátricos (6, 9, 14, 19, 23) y vacunales (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), y ajustaron el análisis por edad y comorbilidades. No se pudo establecer una relación entre el serotipo y la gravedad de la neumonía o mortalidad. La edad superior a 65 años, la inmunosupresión y la gravedad inicial de la neumonía si se detectaron como determinantes estadísticamente significativos de mortalidad.

Characteristic	Invasive serotypes ^a		Pediatric serotypes ^b		Conjugate serotypes ^c	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Serotype	1.5 (0.7–3.4)	NS	1.2 (0.8–1.9)	NS	0.84 (0.5–1.4)	NS
Older age (≥ 65 years)	2.5 (1.3–4.7)	.004	2.8 (1.6–4.7)	<.001	2.83 (1.6–4.9)	<.001
Underlying chronic disease	2.0 (1.1–3.8)	.025	1.8 (1.1–2.96)	.028	1.80 (1.1–2.99)	.025
Immunosuppression	1.9 (1.048–3.4)	.035	2.9 (1.8–4.7)	<.001	2.93 (1.8–4.8)	<.001
Severity of illness ^d	16.1 (7.5–34.5)	<.001	20.6 (12.5–34.0)	<.001	20.84 (12.6–34.3)	<.001
Nosocomial infection	2.1 (0.8–5.7)	NS	2.2 (1.1–4.9)	.043	2.38 (1.1–5.2)	.029
Suppurative lung complications	1.9 (0.9–3.6)	NS
Resistance of the organism to penicillin	1.5 (0.8–2.8)	NS

NOTE. NS, not significant ($P \geq .50$).

^a Serotypes 1, 5, and 7.

^b Serogroups 6, 9, 19, 14, and 23.

^c Serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F.

^d Measured by a Pitt score of >4.

Resultados de la regresión logística multivariada; neumonía invasiva – mortalidad según el serotipo de *S. pneumoniae*. y otros factores de riesgo

Variable	OR (95% CI)	P
Invasive serotypes	0.8 (0.4–1.3)	NS
Pediatric serotypes	1.5 (1.1–2.2)	.020
Conjugate serotypes	1.2 (0.5–1.7)	NS
Older age (≥ 65 years)	0.9 (0.6–1.3)	NS
Sex	0.7 (0.5–1.0)	.086 ^a
Smoking	1.2 (0.8–1.7)	NS
Alcohol consumption	1.6 (0.95–2.6)	.076 ^a
Previous antibiotics treatment	1.4 (0.9–2.2)	.164 ^a
Underlying chronic disease	1.1 (0.8–1.6)	NS
Immunosuppression	0.9 (0.6–1.3)	NS
HIV infection	0.8 (0.5–1.2)	NS
Suppurative lung complications	4.4 (2.7–7.0)	<.001
Meningitis	8.2 (4.7–14.5)	<.001
Splenectomy	2.5 (0.8–7.8)	.112 ^a
Heart disease	1.3 (0.9–1.97)	NS
Renal disease	1.3 (0.7–2.5)	NS
Liver disease	1.6 (1.1–2.4)	.024
Chronic obstructive airway disease	1.6 (0.96–2.6)	.075 ^a
Use of corticosteroids	1.4 (0.8–2.5)	NS
Nosocomial infection	1.7 (0.9–3.3)	.104 ^a
Multiple antibiotic resistance	<0.001 (<0.001 to >999.9)	NS
Penicillin resistance	1.5 (1.0–2.3)	.028

NOTE. NS, not significant ($P \geq .50$, unless otherwise indicated).

^a P = NS.

Resultados análisis, regresión univariada; severidad neumonía *S.pneumoniae* según serotipo y otros factores de riesgo

Characteristic	Invasive serotypes ^a		Pediatric serotypes ^b		Conjugate serotypes ^c	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Serotype	1.0 (0.5–2.1)	NS	1.0 (0.6–1.6)	NS	0.8 (0.5–1.3)	NS
Older age (≥ 65 years)	0.9 (0.6–1.6)	NS	0.9 (0.6–1.7)	NS	1.0 (0.6–1.7)	NS
Meningitis	3.1 (1.1–8.9)	.034	4.6 (1.9–11.2)	.001	4.7 (1.9–11.3)	.001
Suppurative lung complications	3.2 (1.6–6.2)	.001	3.8 (2.2–6.5)	<.001	3.8 (2.2–6.5)	<.001
Preexisting lung disease	1.7 (0.9–3.1)	.051 ^d	1.8 (1.03–3.2)	.039	1.8 (1.034–3.2)	.038
Immunosuppression	0.8 (0.5–1.5)	NS	0.9 (0.5–1.5)	NS	1.0 (0.6–1.5)	NS

NOTE. NS, not significant ($P \geq .50$, unless otherwise indicated).

^a Serotypes 1, 5, and 7.

^b Serogroups 6, 9, 19, 14, and 23.

^c Serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F.

^d $P = \text{NS}$.

Resultados regresión logística multivariada, enfermedad invasiva neumocócica y severidad según serotipo y otros factores de riesgo

Prevalencia resistencias antibióticas *S.pneumoniae*: Mundial

El trabajo más importante para el estudio de las resistencias en los últimos años ha sido el estudio PROTEKT (78).

De cuatro años de duración (1999-2003) y con la participaron de 39 países, se analizó la prevalencia de resistencias en 20.750 muestras obtenidas de neumococo.

La resistencia global a la penicilina fue superior al 31,8% mientras que las resistencias a macrólidos (en este estudio, azitromicina) se situaban en el 31% durante el primer año de estudio y subió hasta el 36,3% el último año. Un 38,6% de los aislamientos presentaban multirresistencia (resistencia a dos o más antibióticos). La asociación de co-resistencia se presentó en aproximadamente un 73,8% de los aislamientos; cepas con resistencia a la penicilina presentaban también resistencia a la azitromicina.

En 2003, el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY (79); realizando un estudio en Europa, Norteamérica y Sudamérica, confirmó los resultados obtenidos en el programa PROTEKT mediante 2.379 aislamientos de neumococo, que mostraba unas tasas de resistencia global a la penicilina del 28,7-33% y variable a macrólidos entre 13,6 y 29% .

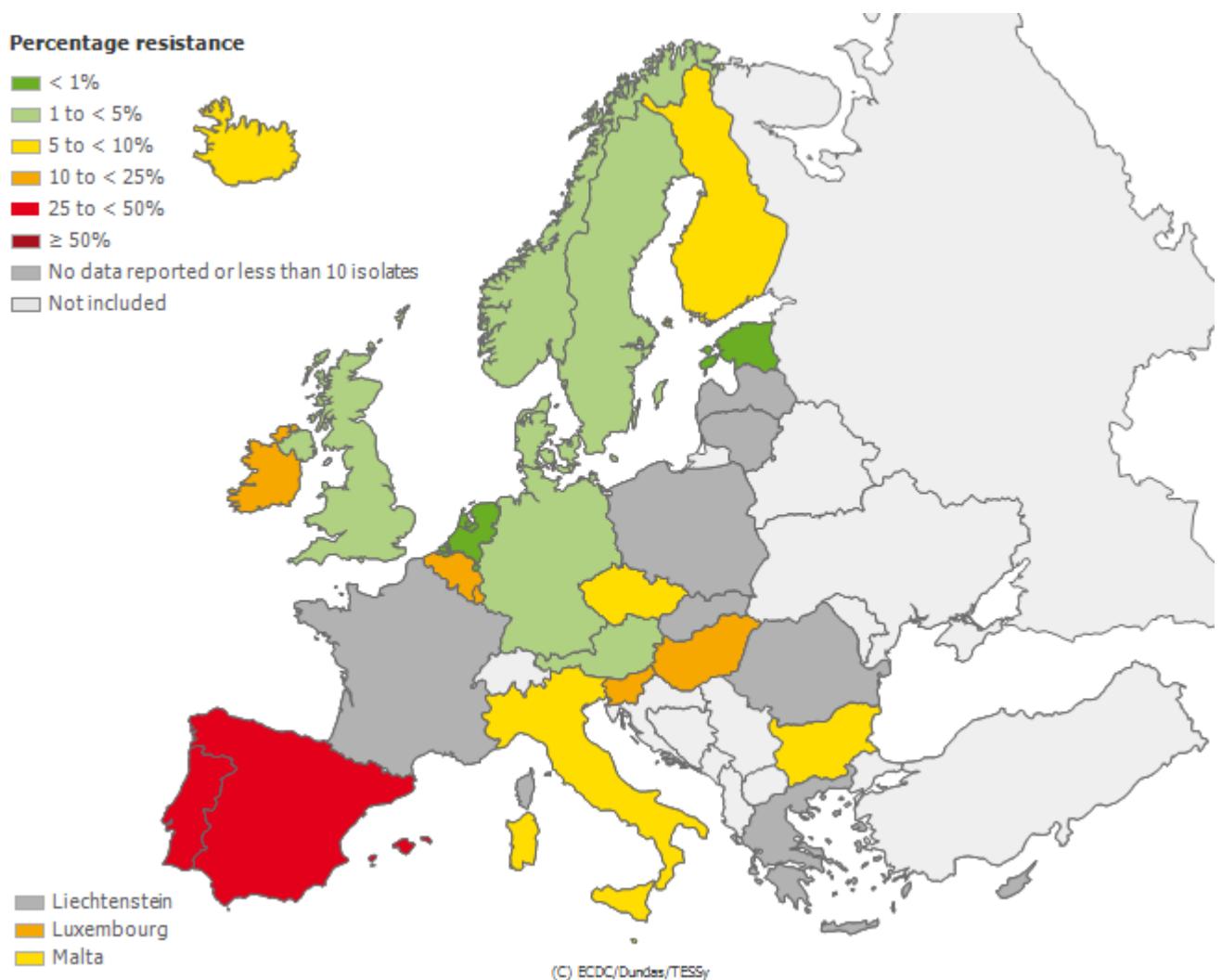
.

Prevalencia resistencias antibióticas *S.pneumoniae*: En Europa

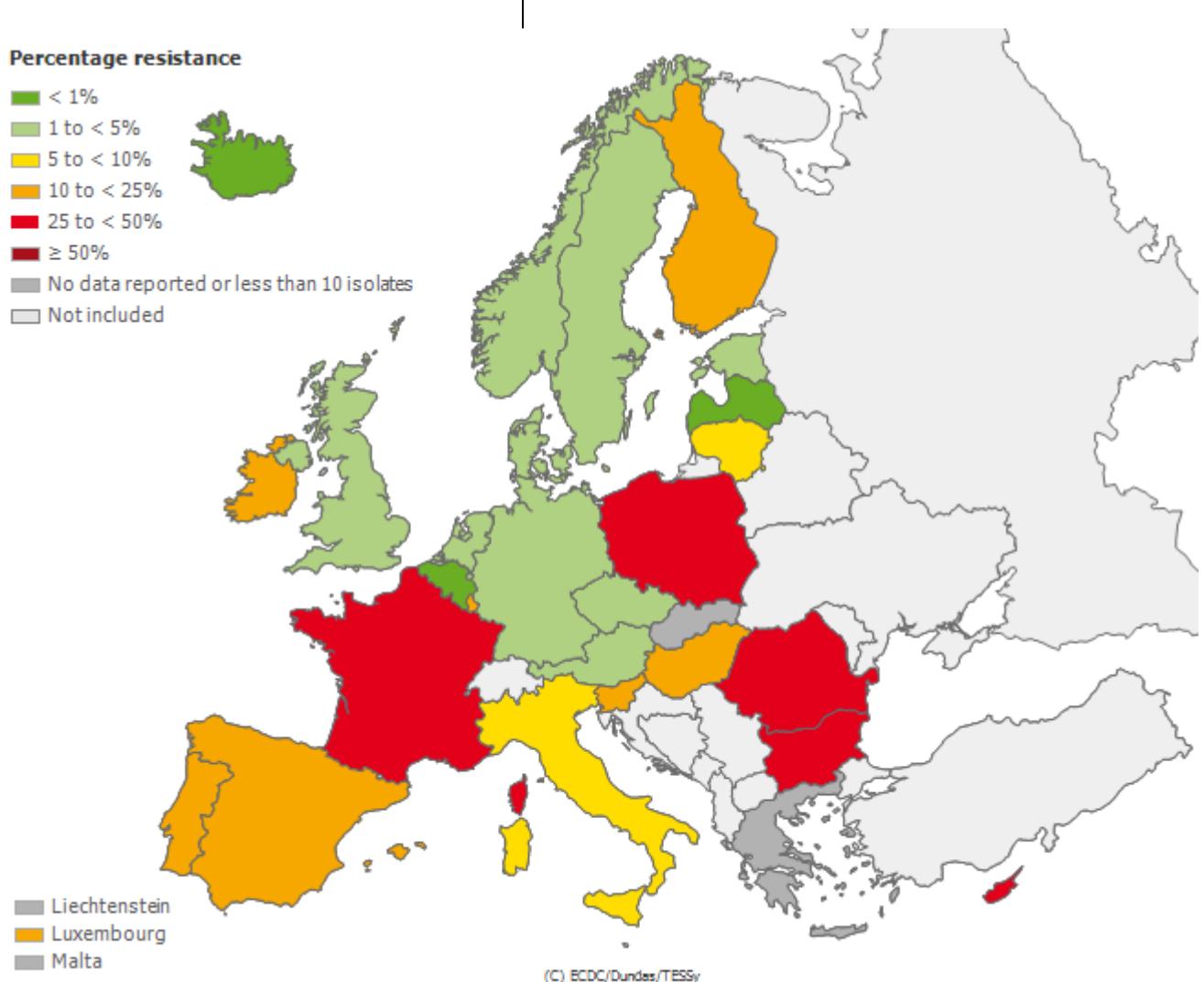
En 1999 se estableció el Sistema Europeo de Vigilancia de Resistencias Antibióticas (EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance Program)(80), con el fin de monitorizar el grado de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* en muestras invasivas, con la participación de 561 laboratorios representativos de 26 países europeos y actualizada anualmente online.

Desde el inicio del programa hasta la actualidad podemos objetivar la evolución de las resistencias de *S.pneumoniae* en Europa en esta serie de mapas; tanto a penicilinas como a macrólidos. Iniciamos nuestra valoración a partir del 2001, año desde el cual España aporta sus datos anuales. El último año de revisión publicado hasta hoy en día es en 2009. En esta serie de mapas podemos objetivar la Resistencia tanto a penicilinas como a macrólidos respectivamente; sin diferenciar entre resistencia moderada o alta resistencia.

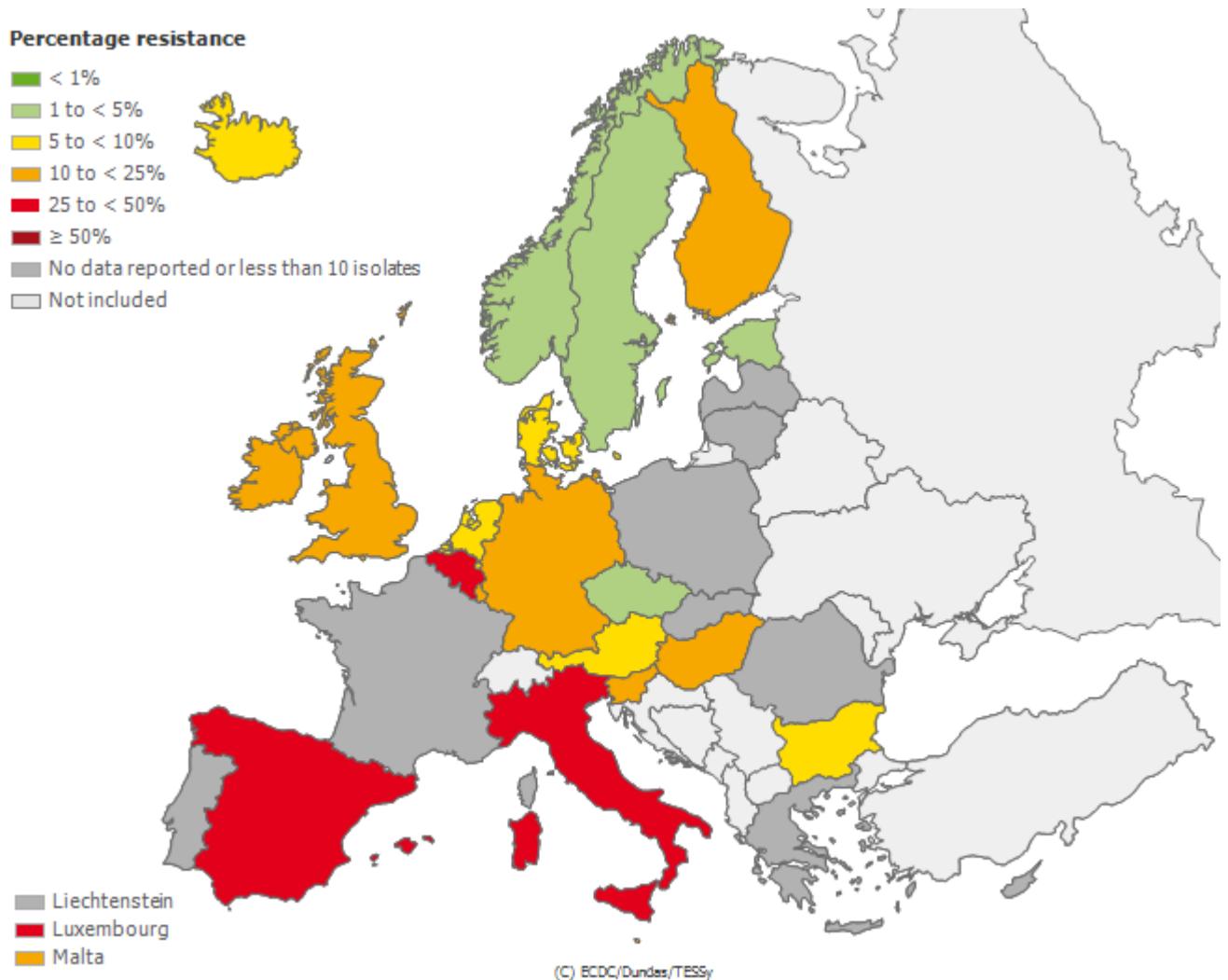
Resistencia a Penicilinas 2001:



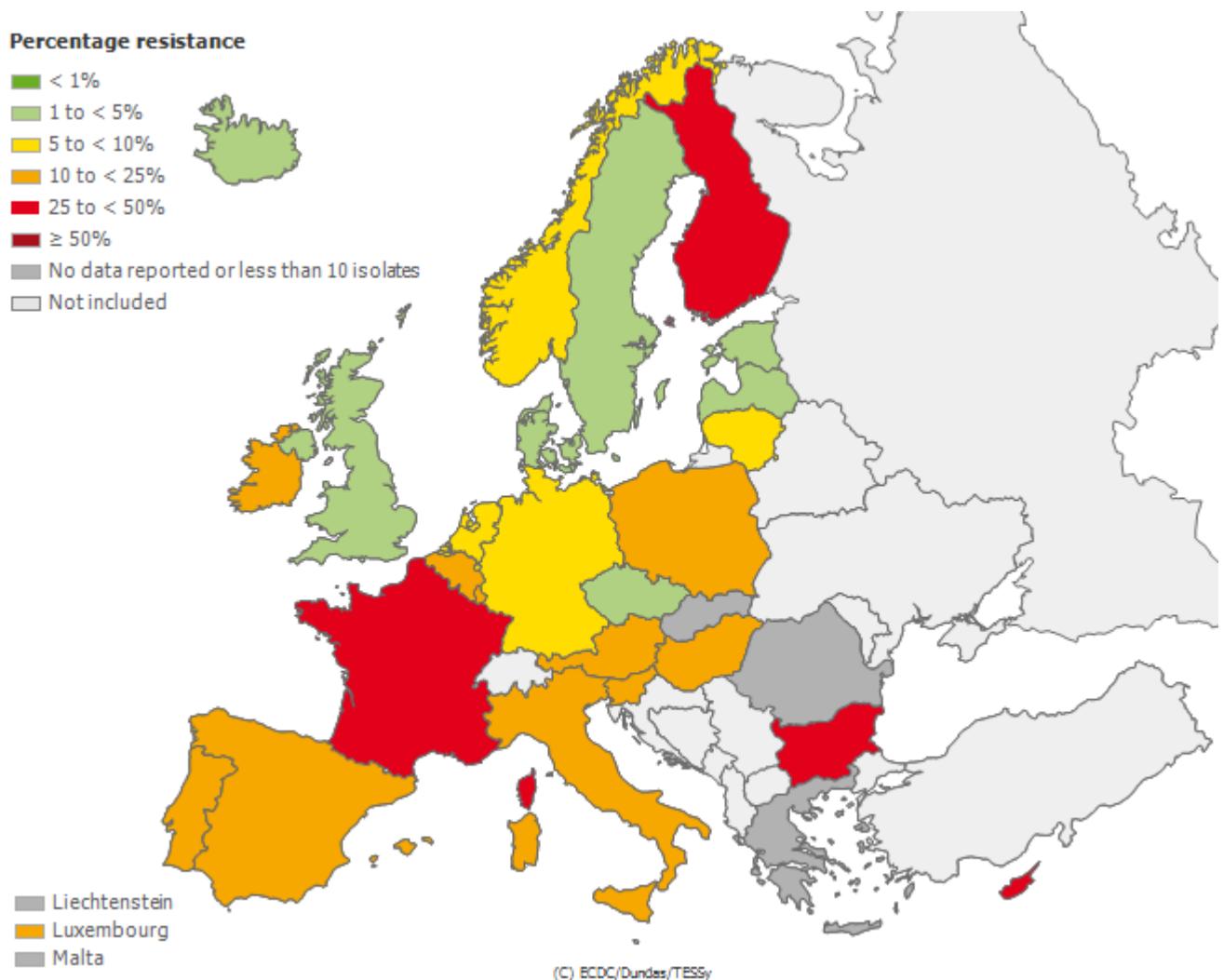
Resistencia a Penicilinas en 2009:



Resistencia a macrólidos 2001:



Resistencia a macrólidos 2009:



Si objetivamos este mapa de Europa, podemos ver el descenso de la Resistencia tanto a Macrólidos como a Penicilinas de *S.pneumoniae* en el estado Español (el cual desglosaremos posteriormente, ya que no estamos diferenciando entre alta resistencia o intermedia); con la persistencia de niveles altos de resistencia tanto en Francia, manteniéndose en los mismos niveles de resistencia desde 2005 (cuando inicia su aporte de datos) y un aumento de las resistencias en los países del este de Europa y Finlandia. Si nos basamos en la resistencia a macrólidos, volvemos a objetivar el descenso de resistencia en España, también en Francia y Bélgica, nuevamente un aumento de resistencias en países de Europa del Este y Finlandia.

Prevalencia resistencias antibióticas *S.pneumoniae* en España

España se ha considerado cronológicamente el país por excelencia de la Resistencia *S.pneumoniae* siendo el país donde se identificó el clon de *Streptococcus pneumoniae* multirresistente Spain_{23F}-1, que rápidamente se diseminó a nivel mundial, causante de las cepas resistentes a penicilinas y macrólidos en EEUU, Europa y Sudáfrica.

La tasa de resistencia a la penicilina en España ascendió meteóricamente en un 38% de 1979 a 1989; ascendiendo del 6% al 44% (81); y posteriormente según algunos estudios llegando a un tasa de resistencia del 60 % en 1996 (82).

Elaborando planes de uso racional de antibióticos, progresivamente hemos podido disminuir esta gran tasa de resistencias, pero siempre manteniéndose por encima del 30% hasta 2003. Si nos centramos en las resistencias actuales a Penicilinas y macrólidos en la actualidad; observamos las tablas siguiente:

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Spain	2000	Penicillins	417	138	66	621	67.15 %	22.22 %	10.63 %
Spain	2001	Penicillins	405	171	73	649	62.40 %	26.35 %	11.25 %
Spain	2002	Penicillins	438	157	63	658	66.57 %	23.86 %	9.57 %
Spain	2003	Penicillins	444	163	48	655	67.79 %	24.89 %	7.33 %
Spain	2004	Penicillins	482	140	60	682	70.67 %	20.53 %	8.80 %
Spain	2005	Penicillins	558	114	68	740	75.41 %	15.41 %	9.19 %
Spain	2006	Penicillins	453	121	50	624	72.60 %	19.39 %	8.01 %
Spain	2007	Penicillins	668	127	65	860	77.67 %	14.77 %	7.56 %
Spain	2008	Penicillins	536	109	49	694	77.23 %	15.71 %	7.06 %
Spain	2009	Penicillins	552	97	59	708	77.97 %	13.70 %	8.33 %

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Spain	2000	Macrolides	425	6	115	546	77.84 %	1.10 %	21.06 %
Spain	2001	Macrolides	387	9	165	561	68.98 %	1.60 %	29.41 %
Spain	2002	Macrolides	456	3	156	615	74.15 %	0.49 %	25.37 %
Spain	2003	Macrolides	460	8	162	630	73.02 %	1.27 %	25.71 %
Spain	2004	Macrolides	480	7	167	654	73.39 %	1.07 %	25.54 %
Spain	2005	Macrolides	564	4	165	733	76.94 %	0.55 %	22.51 %
Spain	2006	Macrolides	480	4	129	613	78.30 %	0.65 %	21.04 %
Spain	2007	Macrolides	693	13	142	848	81.72 %	1.53 %	16.75 %
Spain	2008	Macrolides	531	9	140	680	78.09 %	1.32 %	20.59 %
Spain	2009	Macrolides	562	7	128	697	80.63 %	1.00 %	18.36 %

EARSS. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), 2011 [acceso 8 de Agosto de 2011].
 EARSS resistace data. Disponible en <http://www.rivm.nl/earss/>

Podemos observar como progresivamente se ha disminuido esta tasa de resistencia a penicilinas de manera global; tanto las cepas con resistencia intermedia como las de alta resistencia; aunque estas últimas en menor medida. Si objetivamos la resistencia a macrólidos, no hay cambios significativo ni en las cepas intermedias y una muy ligera disminución en las cepas altamente resistentes.

Con estos datos aportados y con los previos de prevalencia de resistencia Europea; hay que pensar que esta disminución en la tasa de resistencias a penicilinas en los últimos años está directamente relacionada con un descenso en el uso de betalactámicos, lo que no sucede en el caso de los macrólidos, que siguen presentando una mayor presión antibiótica.

Aún tenemos que valorar que grado de significación tiene en este descenso de tasa de resistencia el inicio de uso de las vacunas antineumocócicas.

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

Actualmente una de las estrategias diseñadas para disminuir la morbi-mortalidad de la enfermedad neumocócica es la vacunación de los grupos poblacionales más vulnerables frente a la infección neumocócica, como ya hemos comentado antes: niños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades cardiopulmonares.

La vacuna neumocócica es una de las vacunas más complejas existentes, ya que es capaz de generar una respuesta frente a 23 cepas diferentes. Los dos tipos de vacunas presentes hasta la actualidad son:

- La vacuna heptavalente; con la cobertura de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F
- La vacuna 23-valente, que incluye los serotipos de la vacuna heptavalente y los además de los serotipos 1, 2, 3, 5, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F y 33F.

Los serotipos que forman parte de las vacunas son aquellos relacionados con la producción de enfermedad invasiva, de los cuales 20 serotipos de los más de 90 serotipos diferentes de *S.pneumoniae* representan el 80% de los aislamientos; dentro de estos 20 serotipos lo más frecuentes son: 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F y 9V.

La introducción de las vacunas conjugadas, sobre todo la utilización de la vacuna heptavalente, ha demostrado ser eficaz en disminuir las tasas de enfermedad invasiva. El Active Bacterial Core Surveillance (ABC) de los CDC de Estados Unidos analizó la tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva tras la introducción de estrategias de vacunación sistemática poblacionales (vacuna heptavalente); durante 1996- 2001 se observó un descenso significativo de la enfermedad neumocócica invasiva en un 59% en niños menores de 5 años, que fue superior aún más en menores

de 2 años, donde el descenso de las infecciones neumocócicas causadas por serotipos vacunales fue del 78% (83).

Por otra parte, el efecto protector de la vacuna aplicada en niños también tuvo repercusión en la población adulta no vacunada (transmisión vertical), donde las tasas de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron un 32% en edades comprendidas entre los 20-39 años y un 18% en mayores de 65 años.

También se observó una reducción de la tasa de resistencias del neumococo a la penicilina en un 35%, debido a la asociación de estas con los serotipos vacunales. El efecto de la vacuna sobre la dinámica de las resistencias es un hecho comprobado por diversos trabajos llevados a cabo por el ABC.

Los datos que aportan estos trabajos epidemiológicos confirman que la vacunación sistemática en la edad infantil por transmisión vertical; realiza cierta protección de la enfermedad neumocócica invasiva en la población adulta no vacunada.

A pesar de estos estudios, en Europa no obtuvimos el mismo resultado inicialmente. En Francia, la vacuna conjugada se introdujo en el año 2003 y en el año 2006 se constató un aumento significativo de la incidencia de bacteriemia neumocócica en adultos mayores de 16 años(84). En Holanda y en España se han observado fenómenos similares. En Barcelona, entre los años 1997 y 2007 se produjo un significativo aumento del 40% en la incidencia de infección neumocócica invasiva en adultos, especialmente en adultos jóvenes, fundamentalmente a expensas de un aumento del 81% en la incidencia de infección neumocócica invasiva causada por serotipos no vacunales en el período postvacunal tardío (85). Posiblemente, el hecho de que la cobertura vacunal tanto en niños como en adultos sea sensiblemente inferior en nuestro medio explique en parte estas diferencias entre lo que sucede en Estados Unidos y Europa.

Por todos estos datos el Grupo de trabajo de la Ponencia de Registro y Programa de Vacunas; del Ministerio de Sanidad y Consumo en 2006; no recomendaba

el uso sistemático en nuestra población de la vacuna heptavalente y si en los niños y adultos que pertenezcan a los grupos de riesgo. Posteriormente el Comité Asesor de vacunación (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) rectificó a dicho comité, ratificando la necesidad imperativa de universalizar esta vacunación introduciéndola en los calendarios oficiales en consonancia con el cuerpo de evidencia existente de la efectividad de la vacuna heptavalente para disminuir la enfermedad invasiva neumocócica en los grupos de edad en los que no se aplica la vacuna y además la disminución de la tasa de resistencia a penicilinas (86, 87, 88, 89).

En cuanto a los serotipos específicamente; en los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia de los serotipos 3 y 19A como causa de enfermedad neumocócica invasiva tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en el año 2001.

Los serotipos 1, 3, 5, 7, 19A y 23F se han asociado con mayor mortalidad y comorbilidad (90, 91, 92).

En un estudio prospectivo presentado este año; por A.Payeras et al. (93) recogen 320 pacientes entre 2006 y 2010; (pacientes con hemocultivos positivos); dicho estudio confirma el aumento de los serotipos no vacunales y especialmente entre ellos el 3, 1, 7F; estos dos últimos los cuales en otros estudios han aumentado su prevalencia en un 126% y un 460 % respectivamente desde el inicio de la vacunación 7 valente (94). Pero a diferencia de otros estudios no evidencia un aumento de mortalidad significativo según el serotipo, especialmente el 3; que en estudios previos se había relacionado con aumento de incidencia de shock y mortalidad (95).

También confirma en su estudio el Dr.Payeras el descenso de la tasa de resistencia a betalactámicos, manteniéndose la resistencia a macrólidos elevada y la resistencia a fluoroquinolonas baja.

Dada la dinámica de los serotipos de neumococo en la enfermedad invasiva por el inicio de las vacuna 7 valente desde 2001; y en los últimos años la aceptación por la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) de nuevas vacunas antineumocócicas;

Marzo 2009 la vacuna neumocócica 10-valente(serotipos heptavalente más 1, 5 y 7F); Diciembre de 2009 vacuna 13-valente (serotipos heptavalente más 1, 5, 7F, 3, 6A y 19A) es imposible predecir que serotipos en el futuro van a ser los causantes de enfermedad neumocócica invasiva, ni hacia donde van a ir las tasas de resistencia antibiótica y por tanto el tratamiento de elección; todo esto justifica la estrecha vigilancia epidemiológica que se debe mantener frente a *S. pneumoniae*.

TRATAMIENTO

Previo a la elección e inicio de un tratamiento antibiótica; se deben considerar varios factores (96):

- conocer el agente causal
- conocer la sensibilidad in vitro del organismo infectante
- conocer las propiedades farmacológicas, incluyendo toxicidad, unión a las proteínas plasmáticas, distribución, absorción y excreción de nuestro huésped
- conocer la naturaleza del proceso patológico actual y el estado inmunitario del huésped
- tener presente los costes comparados de los diferentes antimicrobianos

El tratamiento de las infecciones por neumococo es sin duda uno de los retos más importantes en la actualidad. Tradicionalmente, el *Streptococcus pneumoniae* era considerado sensible a la acción de muchos antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, rifampicina y vancomicina.

La mayoría de los estudios han demostrado hasta ahora que los fármacos más clásicos, como amoxicilina, presentan CMI bajas contra los neumocosos, siendo por lo tanto efectivos en el tratamiento de las infecciones debidas a cepas parcialmente sensibles, e incluso en el caso de cepas resistentes (97).

Los estudios realizados hasta el momento sugieren que por ahora sigue siendo efectiva la penicilina, aunque sea a dosis altas, contra las cepas resistentes de neumococo, al menos para aquellos casos en los cuales la CMI es $<2 \mu\text{g/ml}$.

De hecho, si no hay resistencia ni tampoco hipersensibilidad, el fármaco de elección para todas las manifestaciones de la infección neumocócica es la penicilina.

Muchos autores aconsejan determinar los valores de CMI en los casos que existiera fracaso terapéutico y en infecciones neumocócicas graves.

Predisponen a la presentación de neumonías neumocócicas resistentes a la penicilina las hospitalizaciones previas, la adquisición nosocomial, la antibioticoterapia previa y algunos serotipos como ya hemos comentado con anterioridad (6, 14, 19F y 23F).

En este sentido, Pallarés et al. (98) y Yigla M et al. (99) no objetivan diferencias de mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva al comparar si ésta era causada por neumocos sensibles o resistentes a la penicilina.

Existe controversia en cuanto a las opciones terapéuticas en la enfermedad neumocócica invasiva. Muchos autores defienden el uso de las cefalosporinas de tercera generación aunque se han documentado en algunos casos resistencias, básicamente cuando la CMI es superior a 2 μ g/ml.

Hoy en día y después de múltiples estudios se tiene que replantear nuevamente el tratamiento de elección frente al *S.pneumoniae*; en la actualidad realizándose tratamiento con cefalosporinas y fluoroquinolonas (tratamiento de elección en la NAC grave a germen desconocido); tenemos que volver a pensar en la penicilina como tratamiento de elección frente a *S.pneumoniae* dado el descenso significativo de sus resistencias (100); si volvemos a valorar el estudio de A.Payeras et al. solo un 0.5 % de las cepas fueron resistentes a penicilina y un 1.4 % a amoxicilina; ambos porcentajes a pesar de no ser significativos inferiores a la resistencias a Cefotaxima (1.7%) y a Levofloxacino (2.3%).

FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA GRAVE EN LA UCI

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Hipótesis:

- 1. Nos proponemos estudiar si existen factores asociados a la mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica grave en la UCI**

Objetivos principales:

- 1. Determinar los factores asociados con mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica grave en la UCI**
- 2. La resistencia a Penicilina en nuestra población**
- 3. La resistencia a Macrólidos en nuestra población**
- 4. La resistencia a Quinolonas en nuestra población**

Objetivos secundarios:

- 1. Determinar la incidencia de mortalidad en UCI en relación con la Neumonía Neumocócica Grave**

INTRODUCCIÓN

La neumonía neumocócica es la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad. La gravedad de la enfermedad es variable, siendo la mortalidad de los pacientes que requieren ingreso en las unidades de medicina intensiva entre 20 y 40%, cifras que persisten altas a pesar de los avances terapéuticos alcanzados en la actualidad.

El diagnóstico de la neumonía neumocócica se realiza teniendo en cuenta los siguientes criterios:

1. Criterios Clínicos: 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.
2. Criterios Microbiológicos: Cultivo positivo en muestra de esputo, sintomatología clínica y radiológica compatible con neumonía con hemocultivo o antigenuria positiva
3. Criterios Radiológicos: Presencia de condensación parenquimatosa en Rx simple de tórax con presencia o no de broncograma aéreo.

Se han identificado varios factores asociados a esta elevada mortalidad. Dentro de ellos destacan: la edad avanzada (101, 102), el retraso en el inicio del tratamiento (103,104) y el tratamiento antibiótico empírico inadecuado (105), la asociación con bacteriemia, los antecedentes de alcoholismo, la inmunosupresión, las enfermedades subyacentes (106) y el nivel de gravedad con la que se presenta las primeras 24 horas (107). De dichos factores, los referentes al tratamiento precoz y adecuado son en los que más podemos incidir.

En la búsqueda de la mejora de la mortalidad del manejo de esta enfermedad se han utilizado índices de gravedad con la finalidad de estratificar el riesgo de estos pacientes y poder instaurar un tratamiento más rápido y eficaz.

Los índices de gravedad que hemos utilizado para el presente trabajo son APACHE II, PSI y SOFA (*Referencia; páginas 35, 27 y 38 respectivamente*).

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 (108).

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.

MATERIAL Y 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 nivel III (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).

Criterios de inclusión 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)(109). (*Referencia página 30*)

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: SOFA (56) (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) (*Referencia página 38*), APACHE II (55) (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (*Referencia página 35*) y PSI (15) (Pneumonia Severity Index) (*Referencia página 27*). 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 contrainmunoelectroforesis 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(110).

Alcoholismo: Consumo habitual de > 80gr alcohol/día

Tabaquismo: hábito tabáquico activo superior a 10 cigarrillos/día con un consumo mínimo de 10 paquetes/año (múltiplo de paquetes/día por años de consumo)

Diabetes Mellitus: Pacientes diagnosticado de Diabetes Mellitus que requiere tratamiento médico, tanto vía oral como insulina

CRITERIOS PARA LA DEFINICIÓN DE SEPSIS Y FRACASO DE ÓRGANOS (111)

1. INFECCIÓN:

Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos estériles del huésped por dichos microorganismos.

2. BACTERIEMIA:

Presencia de bacterias viables en sangre. La definición se puede aplicar también a fungemia, viremia, parasitemia, etc.

3. SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica):

Respuesta producida ante una variedad de agresiones clínicas graves. Deben cumplirse dos o más de los siguientes criterios:

- Temperatura >38°C o <36°C.
- Frecuencia cardíaca >90 lpm.
- Frecuencia respiratoria >20 rpm o paCO₂ <32 mm Hg.
- Leucocitos >12.000/mm³, <4.000/ mm³, o >10% cayados.

4. SEPSIS:

Respuesta sistémica a la infección con los mismos criterios que el SRIS. Sería un SRIS de etiología infecciosa.

5. SEPSIS GRAVE:

Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión que se traduce al menos por:

- Acidosis láctica.
- Oliguria.
- Trastornos de la conciencia.

6. HIPOTENSIÓN INDUCIDA POR SEPSIS:

Presión arterial sistólica <90 mm Hg o reducción >40 mm Hg respecto de valores basales sin otras causas de hipotensión.

7. SHOCK SÉPTICO:

Hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reposición adecuada de fluidos y que se presenta con hipoperfusión y disfunción de órganos. Si el paciente recibe drogas vasoactivas, la desaparición de la hipotensión no invalida el criterio de shock séptico.

8. SÍNDROME DE DISFUCIÓN MULTIORGÁNICA:

Presencia de función alterada de órganos en pacientes críticos, donde la homeostasis no puede ser mantenida sin una intervención terapéutica:

- Respiratorio:
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 175$.
 - Hallazgos positivos en RX de tórax.
 - Presión capilar pulmonar <18 mm Hg.
- Renal: creatinina >2 mg/dl.
- Coagulopatía: Trombopenia. Tiempo de protrombina aumentado 25%.

SNC: puntuación de la escala de coma de Glasgow.

paO₂/FiO₂: presión arterial de O₂/fracción inspirada de O₂; **SNC:** sistema nervioso central

Cirrosis hepática: antecedente clínico y biopsia hepática previa

Clasificación de Child-Pugh: La clasificación Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía.

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2- 3	>3
Albúmina (g/l)	>35	30- 35	<30
Ascitis	No	Fácil de controlar	Difícil de controlar
Encefalopatía (grados)	0	I- II	III- IV
Tiempo de protrombina	>50%	30- 50%	<30%
Grupo A: 5- 6 puntos. Buen pronóstico			
Grupo B: 7- 9 puntos. Pronóstico intermedio			
Grupo C: 10- 15 puntos. Mal pronóstico			

Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una sobrevida del paciente al año y a los 2 años.

Grado	Puntos	Sobrevida del paciente al año (%)	Sobrevida del paciente a los 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

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

Serotipos *S.pneumoniae*: 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).

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 (17). 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 X²(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 uso 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.

RESULTADOS

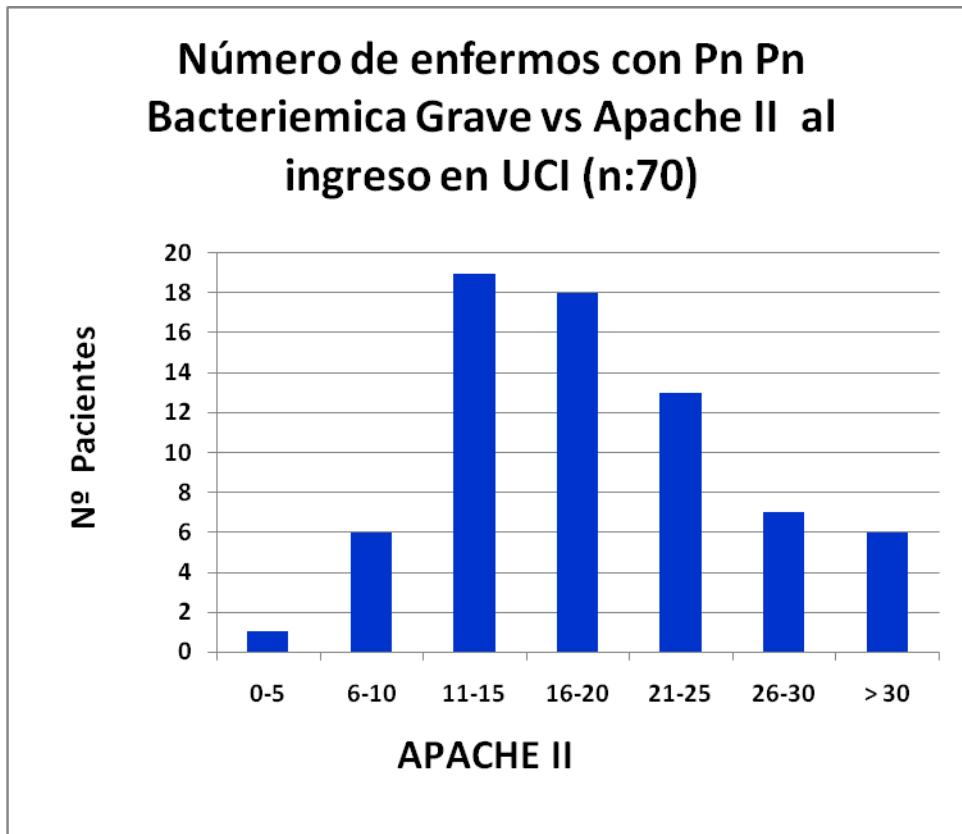
La serie incluyó a 70 enfermos con NBN grave. La edad media fue 55 años (SD 16.28), predominó el sexo masculino (64%). El 65% de los pacientes eran fumadores y el 8% de ellos eran alcohólicos. En la tabla 1 se presentan las comorbilidades de los enfermos. Todos los pacientes con cirrosis hepática tenían un grado A, según la clasificación de Child – Pugh (112).

Tabla 1:

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

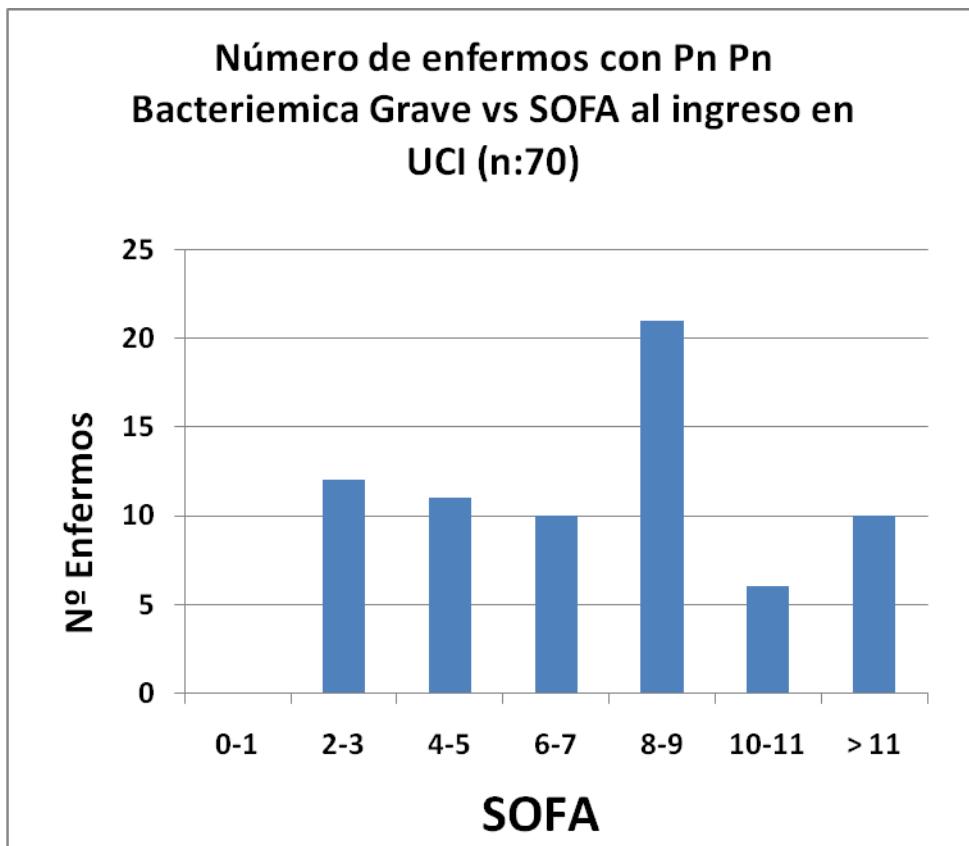
Los valores medios de las primeras 24 horas de los índices de gravedad fueron: APACHE II 19.8 (SD 9,75), SOFA: 7.6 (SD 3.9) y PSI: 113.43 (SD 32). Tablas 2, 3 y 4 respectivamente.

Tabla 2. Número de enfermos con NBN grave respecto su puntuación en el APACHE II



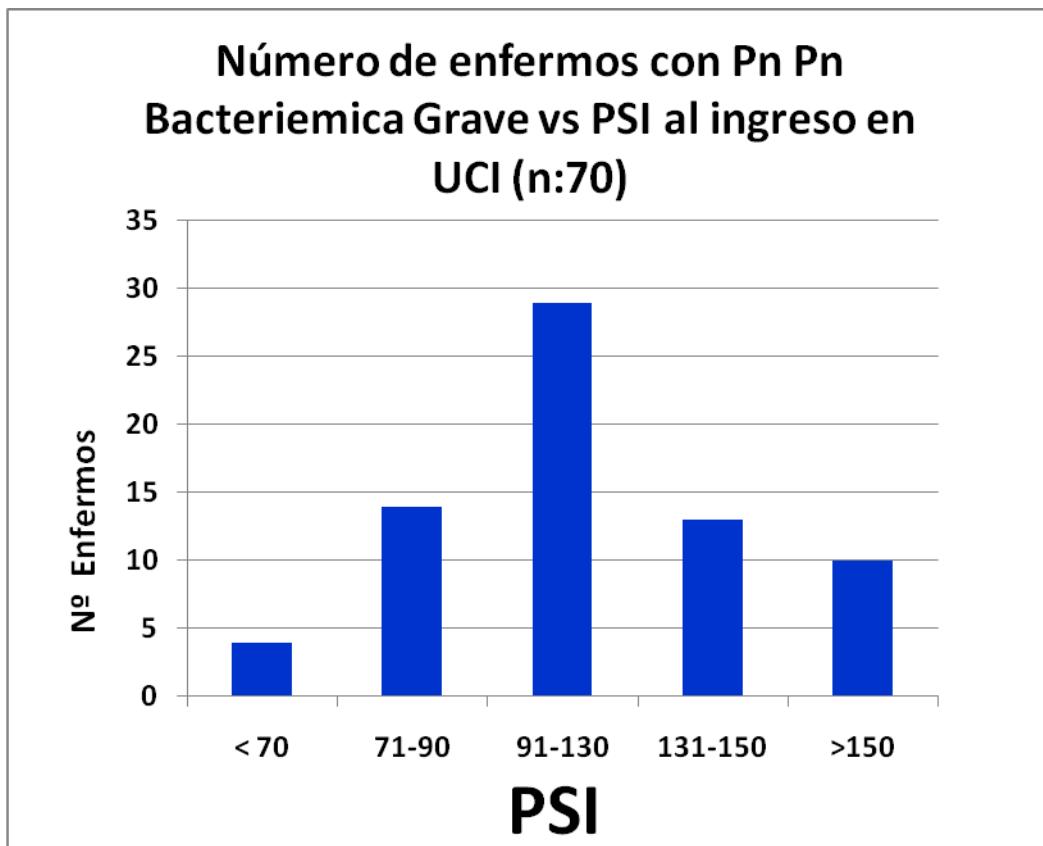
Los pacientes se agrupan en su mayor parte entre 11 y 25 puntos de APACHE II, con lo que la mortalidad esperada varía del 15 al 40%

Tabla 3. Número de enfermos con NBN grave respecto su puntuación en el SOFA



La mayoría de nuestros pacientes (aproximadamente un 70%) tienen una puntuación en la escala SOFA superior a 6, lo que comporta una mortalidad superior al 20%; de estos, un 25% obtienen una puntuación superior a 10 por lo que la mortalidad esperada es superior al 50%.

Tabla 4. Número de enfermos con NBN grave respecto su puntuación en el PSI



La mayoría de nuestros enfermos se agrupan en PSI elevados, más de un 70% con los grupos IV y V.

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%).

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 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 5

Tabla 5. Análisis univariante de las variables según mortalidad

Parámetro	Fallecidos n = 18	Vivos n = 52	p
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	0.0001
SOFA	11.4	6.2	0.0001
PSI	136.9	104.9	0.0004

Podemos objetivar que tanto la resistencia a Eritromicina, como las escalas pronósticas se asocian estadísticamente a mortalidad; pero lo que hay que destacar en estos resultados, no presente en estudios previos, es la asociación de paciente fumador y aumento de la mortalidad en la neumonía neumocócica grave.

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 6).

Tabla 6. Factores pronósticos asociados a neumonía grave

Variable	OR (IC 95%)	p
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

En este análisis el factor de tóxico de fumador; no es estadísticamente significativo con una p 0.06.

En las tablas 7, 8 y 9 respectivamente podemos observar el porcentaje de mortalidad esperada respecto a la real según las tres escalas pronósticas utilizadas, APACHE II, SOFA y PSI.

Tabla 7. Mortalidad en UCI real respecto mortalidad esperada por la puntuación en el APACHE II

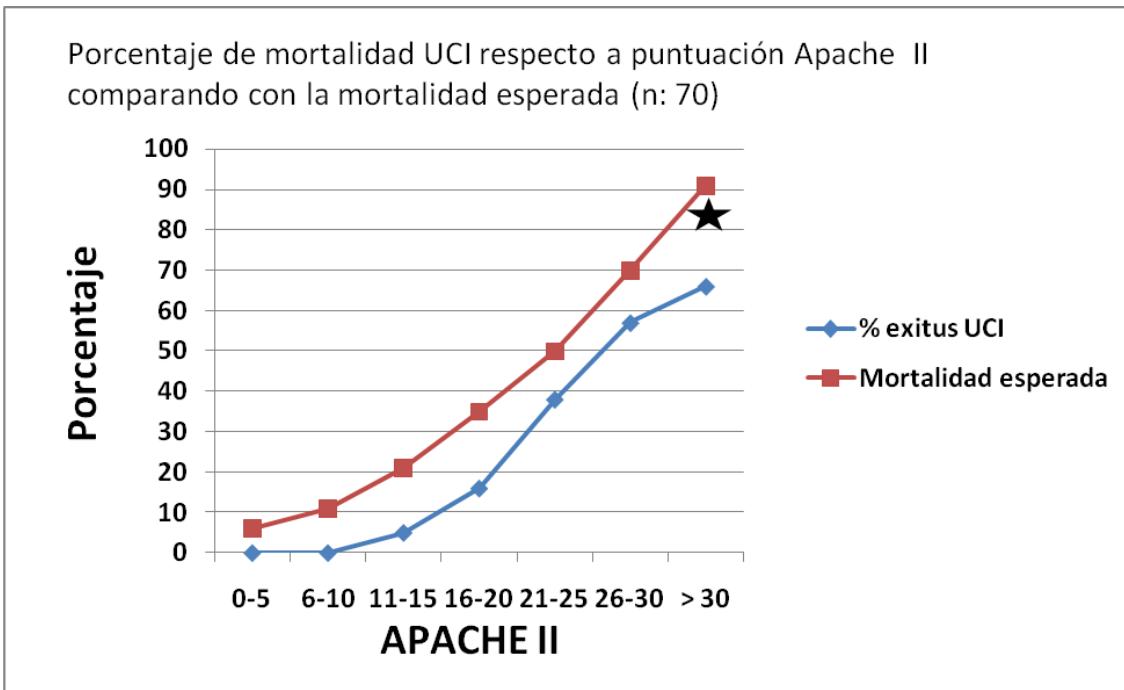


Tabla 8. Mortalidad en UCI real respecto mortalidad esperada por la puntuación en el SOFA

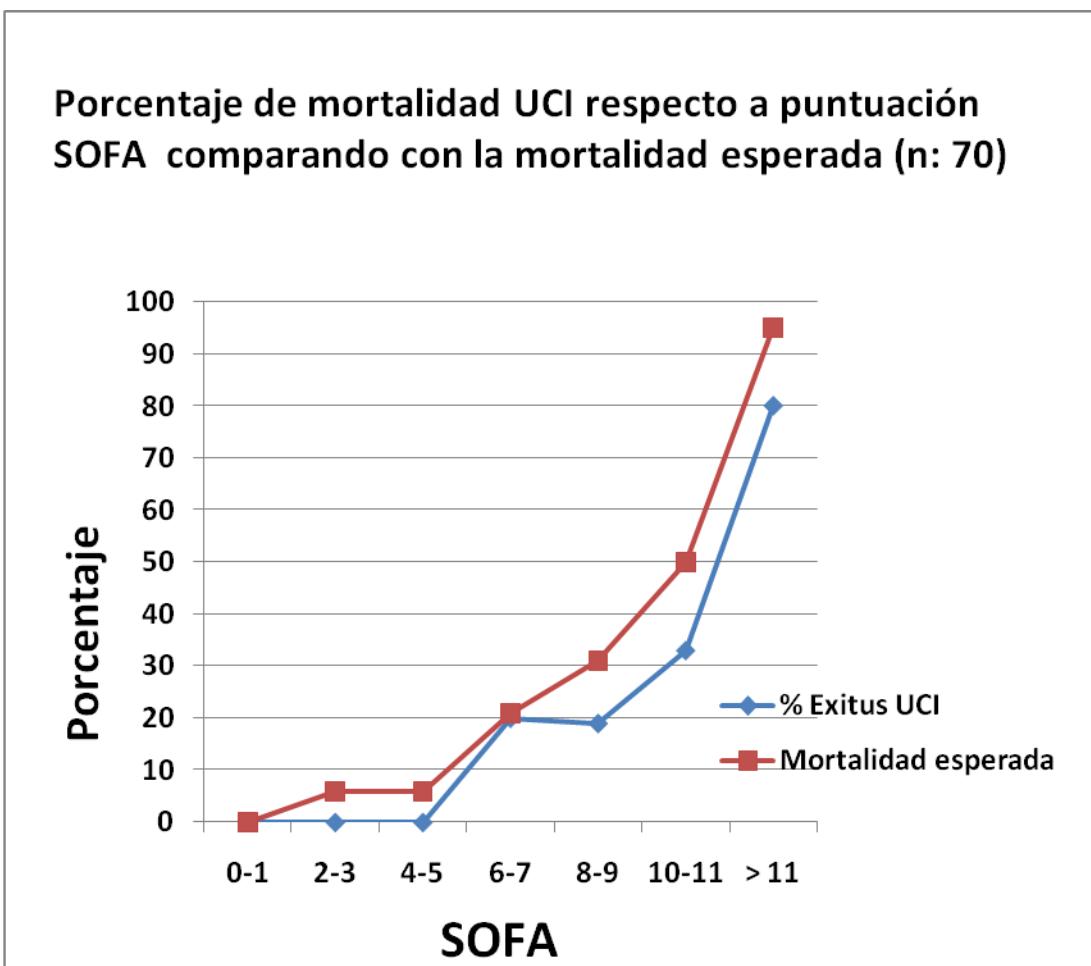
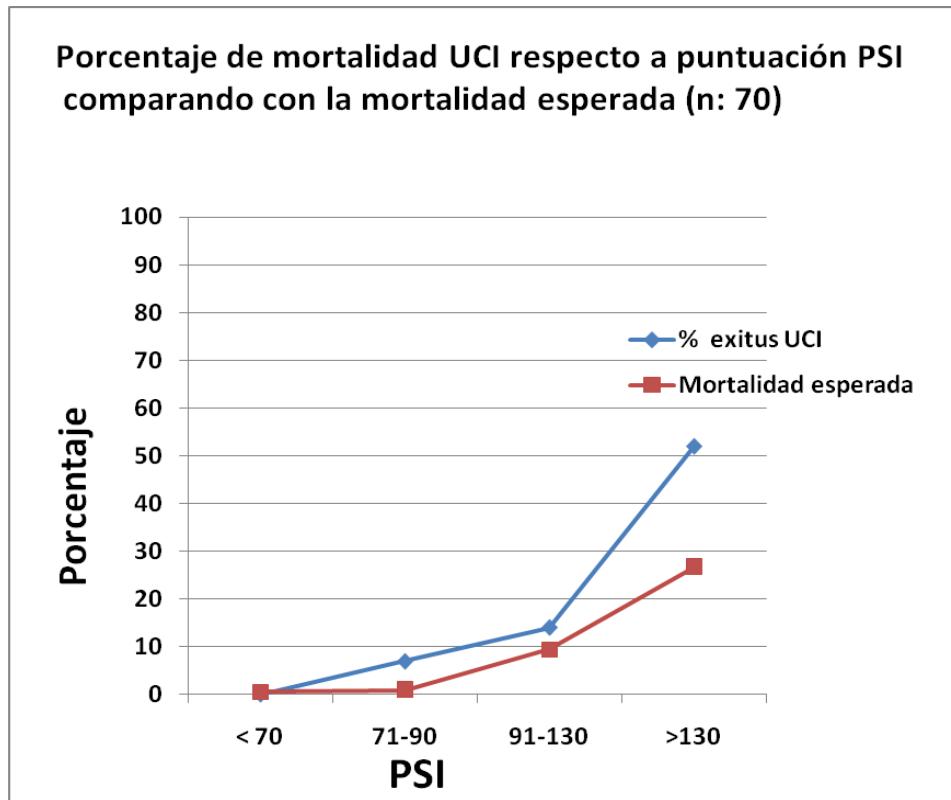


Tabla 9. Mortalidad en UCI real respecto mortalidad esperada por la puntuación en el PSI



Hay que destacar tanto en el APACHE II como en el SOFA la mortalidad real se mueve a niveles inferiores que la esperada pero con una correcta correlación; respecto a la escala PSI; como ya hemos mencionado antes en su discusión (*Referencia página 27*) infravalora la mortalidad, presentando según nuestros datos una mortalidad real más elevada que la esperada.

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.

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 3^a generación, y en un gran número de casos asociada a una quinolona (levofloxacino) o un macrólido (eritromicina); la resistencia a eritromicina se asoció a un incremento en la mortalidad.

El tratamiento antibiótico con biterapia para los pacientes con NBN grave que requieran ingreso en UCI se fundamenta en estudios que demuestran una disminución de la mortalidad con respecto al tratamiento antibiótico en monoterapia (114, 115, 116, 11). La explicación posible para el beneficio añadido que puede obtenerse tanto con la administración de macrólidos o quinolonas es variada. Con respecto a los macrólidos a parte de su actividad antibacteriana se apunta a sus efectos inmunomoduladores (118). No obstante, se ha observado que el beneficio se mantiene al combinar otros antibióticos sin efecto antiinflamatorio (113) 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 (119); no obstante, en nuestro trabajo la resistencia a la eritromicina no se asoció a ningún serotipo en concreto y como ya hemos mencionado, al contrario que dichos estudios, no disminuye la mortalidad si no que en nuestro caso se asocia estadísticamente a un aumento de esta. En el caso de las quinolonas, se han realizado estudios con levofloxacina apreciándose un efecto inmunomodulador mediante la disminución de la producción de TNF alfa, correspondiéndose este dato a una mejoría en la saturación de oxígeno y un descenso de la frecuencia cardíaca (120).

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 (121,122,123,124). 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 y por lo tanto no realizar una terapia combinada adecuada BADDOUR et al (115).

En los últimos años han aparecido publicaciones que muestran una escasa correlación entre la resistencia a betalactámicos *in vitro* y la mortalidad de la neumonía neumocócica bacterémica (113, 118, 125). 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 neumocos 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 como ya hemos mencionado previamente (*Referencia página 43*): 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 (126).

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 NBN (127) 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 (112, 125).

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. Como hemos objetivado en nuestro estudio y se publica en la bibliografía; el PSI infraestima la mortalidad real del paciente con NBN grave.

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 o la edad y mortalidad, estos resultados discrepan respecto a lo obtenido en diversos estudios, P.L. Ho et al (101) y S. R. J. Alanee et al (77) este último; realizando un estudio multicéntrico internacional con 726 casos de neumonía neumocócica, demuestran ambos en sus estudios que la edad >65 años, es un factor independiente de mortalidad. En el estudio de Alanee la inmunodepresión también es un factor independiente de gravedad, las patologías crónicas avanzadas como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria severa y hepatopatía se asocian a aumento de mortalidad aunque no de forma significativa. Debemos recalcar que en nuestro estudio; existe una baja incidencia de patologías crónicas y en el caso específico 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, correspondiendo a lo publicado en la bibliografía actual (93). A diferencia del trabajo de Martens et al (108), nosotros no encontramos diferencias de mortalidad entre ambos grupos de serotipos, estos resultados si se contrastan con los obtenidos por el estudio ya mencionado de Alanee (77). También observamos el descenso de las resistencias a penicilinas actual; pudiendo explicarse por la progresiva universalización de la vacunación antineumocócica (93, 128).

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 (129). 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% (130).

La hiponatremia es un dato asociado con más frecuencia a la neumonía por *Legionella* (131). 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% (132). 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 (133). 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 no disponemos de estos datos.

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.

LIMITACIONES

Como limitaciones de nuestro estudio destacamos el poco número de enfermos que tuvieron algunas variables y que no nos permitió un análisis estadístico de ellas.

Otra limitación es el hecho de no haberse recogido el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la instauración del tratamiento antibiótico. Por último tampoco pudo recogerse el tiempo transcurrido desde la aparición de la sintomatología hasta el diagnóstico de neumonía.

CONCLUSIONES

- a) Los índices de APACHE II, SOFA y PSI calculados durante las primeras 24 horas son buenos predictores de mortalidad.
- b) En nuestro estudio confirmamos lo mencionado en la bibliografía actual; obteniendo la misma incidencias de Resistencias respecto Penicilinas, Macrólidos y Quinolonas; con una mortalidad en UCI entre el 20-40%
- c) La resistencia a la eritromicina del *S. pneumoniae* es un factor independiente de mortalidad en la NBN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffith, F. The significance of pneumococcal types. *J. Hug. (Lund.)* 1928; 27:113–159.
2. Avery, MacLeod, and McCarty. «Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Deoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from *Pneumococcus Type III*». *Journal of Experimental Medicine* 1944; 79: pp. 137–58
3. Winslow CE, Broad Hurst J, Buchanan RE, Krumwiede C, Rogers LA, Smith GH. The Families and Genera of the Bacteria: Final Report of the Committee of the Society of American Bacteriologists on Characterization and Classification of Bacterial Types. *J Bacteriol.* 1920 May;5(3):191–229.
4. Watson DA, Musher DM. A brief history of the pneumococcus in biomedical research. *Semin Respir Infect* 1999; 14:198-208)
5. Horne, D y Tomasz, A. Relationship of Macromolecular Synthesis to Competence Induction in a Group H Streptococcus. *J.Bacteriol.* 1997; 118:830-836
6. Tomasz, A. Surface components of *Streptococcus pneumoniae*. *Rev.Infect. Dis.* 1981; 3:190-211
7. García-Bustos, J.F. y Tomasz, A. 1990. proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:5415-5419.
8. Reisenfeld- Orn, I., Wolpe, S., García-Bustos, J. F., Hoffmann, M K. y Tuomanen, E. 1989. *Infect. Immun*, 57:1890-1893.
9. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56 (Suppl 4):iv1-iv64.
10. Almirall J, bolivar I, Vidal J, Sauca G, CollP, Niklason B, Bartolomé B, Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population- based study. *Eur respir J.* 2000;15:757-63
11. MurrieM, hueto J. Epidemiología de las neumonias adquiridas en el Área de Salud I de Navarra. *Med Clin (Barc)*. 1991;97:50-2
12. Walt G. WHO's World Health Report 2003. *BMJ*. 2004 Jan 3;328(7430):6.
13. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. American Thoracic Society (2001) guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.

14. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae. Principles and practices of infectious diseases.* Editores: Mandell , Douglas and Bennet. Philadelphia. Elservier-Churchill Livingstone 2005;p 239-241
15. Fine MJ, Smith Ma, carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta.analisis. *JAMA.* 1996; 275:134-41
16. Niederman MS, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia.v*Clin Chest Med* 2005;26:47-55
17. Alfageme I, Aspa J, Bello S, 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
18. Woodhead M, Blasi F, Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80
19. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, Ruiz A, Garcia M, Manonelles A, Rubio-caballero M, Non severe community penumonia correlation between cause and severity or cormobidity. *Arch Int med* 2001;161:1886-72
20. Menéndez R, Cordoba J, De la Cuadra P, Cremades MJ, Lope-hontagas JL, Salavert M, Gobernado M, Value of the polymerase chain reaction assay i no invasive respiratory samples for diagnosis of community adquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.*1999;159:1868-73
21. Rosón B, fernandez-Sabé N, Carratalá J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Contributions of a urinary antigen assay (Binax now) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:222-6
22. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20 (Suppl 36):20-7
23. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E et al.Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjúgate vaccine. *JAMA* 2006; 295:1668-74.
24. Robinson Ka, Baughman W, Rothrock G, Barret NL, Pass M, Lexau C et al. Epidemiology of invasive Sterptococcus pneumonia infections in the united states, 1995-1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001 285:1729-35.
25. Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, Hegg C, Cil MY, al-Lahham A et al. Invasive pneumococcal disease in adults in north-rhine Wesphalia, germany, 2001-2003, *Clin Microbiol infecte* 2006; 11:985-91

26. Jeferson T, Ferroni E, Curtale F, Giogi Rossi P, Borgia P. *Sterptococcus pneumoniae* in western Europe:serotype distribution and incidence in children less 2 yers. *Lancet Infect Dis* 2006;6:405-10
27. Chiou CCC, Yu VL. Severe pneumococcal pneumonia: new strategies for management. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:470-6.
28. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192:377-86
29. Grau L, Pallares R, Tabau F, Schtzle MH, Llopis F, Podzamczer D et al. Spanish Pneumococcal infection Network. Epidemiologic chances in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch intern Med* 2005; 165:1533-40).
30. Musher D, Alexandraki I, Graviss E, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:210-21.
31. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
32. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Medicine* 2008;19:15-21.
33. Feikin D R, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-229.
34. Rosón B, Carratalá J, Verdaguér R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F, Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869-74.
35. Waterer GW, Wunderink R.G. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med*. 2001; 95:78-82
36. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergelit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med*. 2009; 4:112-23
37. Rosón B, Carratalá J, Fernandez-Sabé N ,Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern med*. 2004; 164:502-8.
38. Domínguez J, Gali N, Matas L, Pedroso P, Blanco S, Gimenez M, et-al. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7:164-6

39. Leroy O, santré C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jaquier JM, et al. A fibe-year study of severe community-adquired pneumonia with emphasis of prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1995; 21:24-31.
40. Arnold FW, Ramírez JA, Mc Donald LC, Xia EL, España PP, Capelastegui A, et al. hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index versus clinical judgment. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community – acquired pneumonia. *Chest.* 2003;124:121-4.
41. Angus Dc, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J respire Cirt Care Med.* 2002; 166:717-23
42. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-82
43. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C y Rodríguez de Castro F. Neumonia adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.*2010;46(10):543–558
44. Ewing S, Kleinfeld T, Bauer T, Seifert K, Schafer H, Goke N. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in elderly population. *Eur respir J.*1999;14:370-5
45. 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. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(Suppl 2):S27-72
46. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, et-al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:377-85
47. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et-al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:375-84
48. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia *Clin Infect Dis.* 2008 Dec 15;47(12):1571-4

49. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et-al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:1249-5
50. Edwards AT, Ng KJ, Shandall AA, Price-Thomas JM. Experience with the APACHE II severity of disease scoring system in predicting outcome in a surgical intensive therapy unit. *J R Coll Surg Edinb* 1991 Feb;36(1):37-40
51. Capuzzo M, Valpondi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, Candini G, Gritti G, Alvisi R. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med* 2000 Dec;26(12):1779-85
52. Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000 Aug;28(8):2786-92
53. Koperna T, Semmler D, Marian F. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg* 2001 Jan;136(1):55-9
54. Polderman KH, Christiaans HM, Wester JP, Spijkstra JJ, Girbes AR. Intra-observer variability in APACHE II scoring. *Intensive Care Med* 2001 Sep;27(9):1550-2
55. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29
56. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10
57. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1649-54.
58. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754-8
59. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000;117:530-41.
60. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1288-97.
61. Chen D, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. *N Eng J Med* 1999;341:233-9.

62. Jorgensen JH, Howell AW, Maher LA. Quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* by using the E-test. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 109-114
63. Nolte FS, Metchock B, Williams T, Diem L, Bressler A, Tenover FC. Detection of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* with commercially available broth microdilution panels. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1.804-1.806.
64. Mandell LA. Antimicrobial resistance and treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:57-64.
65. Lynch JP, Martinez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34 (Suppl 1):S27-46.
66. Pérez-Trallero E, Bouza E, García de Lomas J, García-Rodríguez JA, García-Rey C and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibility of 1,685 *Streptococcus pneumoniae* isolates from respiratory infections in Spain (1998-1999). En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000.
67. Marchese A, Tonoli E, Debbia EA, Schito GC. Macrolide resistance mechanisms and expression of phenotypes among *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 461-464.
68. Edelstein PF. Pneumococcal resistance to macrolides, lincosamides, ketolides, and streptogramin B agents: molecular mechanisms and resistance phenotypes. *Clin Infect Dis* 2004;38 (Suppl 4):S322-7.
69. Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1.817-1.824.
70. Varon E, Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Res Microbiol* 2000; 15: 471-473.
71. Liñares J, de la Campa AG, Pallarés R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999;341:1546-
72. Fenoll A, Asensio G, Jado I, Berron S, Camacho MT, Ortega M et al. Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S2):13-9
73. Perez-Trallero E, Garcia C, Garcia-Rey C, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1965-72.

74. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990-1996). *J Clin Microbiol* 1998;36:3447-54.
75. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21.
76. Garau J, Calbo E. Capsular types and predicting patients outcomes in pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;45:52-4.
77. Alanee SRJ, McGee L, Jackson D, et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. *Clin Infect Dis* 2007;45:46-51.
78. Schito GC, Femingham D. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:479-85
79. Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR et al. Emergence of multidrugresistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2003). *Diag Microbiol Infect Dis* 2006;56:69-74
80. EARSS. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), 2011 [acceso 8 de Agosto de 2011]. EARSS resistance data. Disponible en <http://www.rivm.nl/earss/>
81. Fenoll A, Burgos MC, Munoz D, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-60.
82. García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, et al. Evolution of penicillin and erythromycin co-resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:541-4.
83. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
84. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Eurosurveillance*. 2008;13:367-72
85. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:57-64

86. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: A matched case-control study. *Lancet*. 2006;368:1495-502.
87. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:494-501.
88. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295:1668-74.
89. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455-63.
90. Singleton RJ, Hennessy ThW, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007;297:1784-92.
91. Peters TR, Poehling KA. Invasive pneumococcal disease: the target is moving. *JAMA* 2007;297:1825-6.
92. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, et al. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007;44:1569.
93. Payeras A, Viloslada A, Garau M, Borras M, Pareja A, Beingolea D, García- Gasalla M, Gallegos MC y Alonso-Villaverde CJ. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011;29(4):250–256.
94. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:57–64.
95. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Linares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65:77–81.
96. Arnau JM. Conceptos generales sobre agentes antimicrobianos. En: Guarga A, ed. Monografías clínicas en atención primaria, 5. Barcelona: Doyma; 1990; 9-20.
97. Appelbaum PC. Antibiotic-resistant pneumococci. Facts and fiction. *J Chemother* 1994; 6 Supl 4: 23-24.

98. Pallarés R, Linares J, Vadillo M et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-480
99. Yigla M, Finkelstein R, Hashman N, Green P, Cohn L, Merzbach D. Epidemiology and clinical spectrum of pneumococcal infections: an Israeli viewpoint. *J Hosp Infect* 1995; 29: 57-64.
100. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in a nera of resistance. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1596– 600.
101. Ho PL, Que TL, Ng TK, Chiu SS, Yung RW, Tsang KW: Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal infections in ana rea with high resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 323-327.
102. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of penumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest*. 1995; 107: 511- 6.
103. Berjohn CM, Fishman NO, Joffe MM, Edelstein PH, Metlay JP: Treatment and Outcomes for Patients With Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Medicine*. 2008; 87:160-166.
104. 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.
105. Lujan M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J: Prospective observational study of bacteriemic pneumococcal pneumonia: effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med*. 2004, 32: 625-631.
106. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Sole-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.
107. 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.
108. 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.
109. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelenes

on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2007;44:S27-72.

110. 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.
111. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874
112. Pugh RN, Murray- Lyon MI, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646- 649
113. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Huertas MC, Borderías L, Cabello FJ, et al. Impact of Inicial antibiotic Choice on mortality from pneumococcal pneumonia. ERJ. 2006; 27: 1010-1019.
114. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy May Be Suboptimal for Severe Bacteremic Pneumococcal Pneumonia . Arch Intern Med. 2001;161:1837-1842.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Jones RN, Jacobs MR, Sader HS. Envolving trends in Streptococcus pneumoniae resistance: implicaciones for therapy of community acquired bacterial pneumonia. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36: 197-204.
120. Calbo E, Alsina M, Rodríguez-Carballeira M, Lite J y Garau J. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a beta-lactam versus a fluoroquinolone Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jul;52(7):2395-402

121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Garnacho-Montero J, García-Cabrera E, Diaz-Martín A, Lepe-Jiménez JA, Iraurgi-Arcarazo P, Jiménez-Alvarez R, Revuelto-Rey J, Aznar-Martín J. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia:importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis.* 2010 Mar;42(3):185-92
126. 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.
127. Johansen HK, Jensen TG, Dessau RB, Lundgren B, Frimodt-Møller N. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46:973-80.
128. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):174-82
129. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus 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 .
130. 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 pneumonias in adults. *Respir Med.* 2006; 100: 884-9.
131. 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.

132. Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, Schlossberg D. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in a community hospital. *Chest*. 1998;113:387-90.
133. Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J*. 2008;15:85-9.