

DEPARTAMENT DE MEDICINA

ESTUDIO DE LOS FACTORES CLÍNICOS QUE  
DETERMINAN LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN LA  
NEUMONÍA COMUNITARIA NEUMOCÓCICA  
BACTERIÉMICA. PARÁMETROS QUE INFLUYEN EN LA  
EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA

FRANCISCO SANZ HERRERO

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 13 de març de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Román Pallarés Giner
- Dr. Felipe Rodríguez de Castro
- Dr. Jaime Martínez González del Río
- Dr. Gustavo Juan Samper
- Dr. Emilio Servera Piera

Va ser dirigida per:

Dr. José Blanquer Olivas

Dr. Julio Marín Pardo

©Copyright: Servei de Publicacions  
Francisco Sanz Herrero

---

Dipòsit legal: V-3746-2009

I.S.B.N.: 978-84-370-7502-0

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia



Tesis doctoral

ESTUDIO DE LOS FACTORES CLÍNICOS QUE  
DETERMINAN LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN  
LA NEUMONÍA COMUNITARIA NEUMOCÓCICA  
BACTERIÉMICA. PARÁMETROS QUE INFLUYEN EN LA  
EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA

Presentada por:

Francisco Sanz Herrero

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Julio Marín Pardo

Dr. D. José Blanquer Olivas

**Valencia, 2008**

**Julio Marín Pardo**, Catedrático de Medicina del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universitat de València y **José Blanquer Olivas**, Doctor en Medicina.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “ESTUDIO DE LOS FACTORES CLÍNICOS QUE DETERMINAN LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN LA NEUMONÍA COMUNITARIA NEUMOCÓCICA BACTERIÉMICA. PARÁMETROS QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA”, presentado por D<sup>o</sup> Francisco Sanz Herrero para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección y reúne los requisitos establecidos por la legislación vigente para su presentación y defensa.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia a 4 de julio de dos mil ocho.

Prof. Dr. D. Julio Marín Pardo

Dr. D. José Blanquer Olivas

*A Nuria...*

*“De los resistentes es la última palabra”*

Albert Camus

## AGRADECIMIENTOS

Lejos de ser un trabajo aislado, la realización de esta tesis doctoral ha afectado de diferente manera a personas de mi entorno más cercano haciéndoseles familiares palabras tan ajenas a su vocabulario como “neumococo, resistencias antibióticas”... Esas personas son mi familia, mis padres, sin cuyo soporte hubiese sido muy difícil llevar a cabo este trabajo. Nuria, mi mujer, ha tenido un papel fundamental en este trabajo: la cesión incondicional de su tiempo personal y de cuidado de nuestras hijas, la tolerancia de mis ausencias y su participación directa en la corrección y maquetación, hacen que esta tesis sea compartida con ella. Los diálogos con Claudia y sus requerimientos infantiles, así como su enorme capacidad de comprensión a pesar de su corta edad, me han sacado en numerosas ocasiones de los obstáculos en el análisis o la interpretación de los datos. Las sonrisas siempre permanentes de Aitana han sido un estímulo y un lugar de reposo día tras día. Sin ellas esta tesis carecería de la carga emocional con la que la he realizado.

El Dr. José Blanquer ha sido mi introductor en la investigación en las enfermedades infecciosas respiratorias. Deseo agradecerle y dedicarle esta tesis por su confianza permanente en éste y múltiples trabajos que realizamos juntos. El Dr. Blanquer transmite unos valores muy importantes en la investigación clínica: la capacidad de compartir, la mirada crítica y la ilusión, de los que he tenido y he vivido sobradas muestras de cada uno. Quiero mostrar mi agradecimiento al co-director de esta tesis, el Dr. D. Julio Marín, por su confianza y acogida.

A lo largo de este trabajo he recibido de dos personas de mi Servicio, grandes impulsos que han surgido de una misma frase: “*sí, es posible*”, pronunciada por Rafael Navarro en 1999 al inicio de la recogida de datos y por el Dr. Gustavo Juan en 2003 en la publicación de los resultados parciales de este trabajo.

Indudablemente este trabajo está dedicado a los pacientes afectados por neumonía. Ellos hacen que esta tesis no sea únicamente un ejercicio intelectual sino un esfuerzo por mejorar la atención y los cuidados de su enfermedad.

# Índice

Nº pág.

1.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Neumonía comunitaria. Características generales .....	2
1.1.1. Neumonía. Recuerdo histórico.....	2
1.1.1.1. La era preantibiótica.....	2
1.1.1.2. La era antibiótica.....	4
1.1.2. Estado actual de la neumonía comunitaria .....	5
1.1.2.1. La neumonía como enfermedad dinámica: Emergencia de nuevos patógenos.....	5
1.1.2.2. Prevalencia de la neumonía comunitaria .....	6
1.1.2.3. Mortalidad .....	6
1.1.2.4. Estratificación de riesgo de la neumonía: escalas pronósticas.....	8
1.1.2.5. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad.....	8
1.2. Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	10
1.2.1. Historia de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	10
1.2.2. Características microbiológicas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	11
1.2.2.1. Determinantes de virulencia.....	13
1.2.3. <i>Streptococcus pneumoniae</i> como agente patógeno .....	14
1.2.3.1. Reservorio.....	14
1.2.3.2. Patogenia de la neumonía neumocócica .....	15
1.2.3.3. Bacteriemia por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	16
1.2.4. Resistencias antibióticas .....	18
1.2.4.1. Antecedentes .....	18
1.2.4.2. Producción de resistencias: mecanismos genéticos .....	19
1.2.4.3. Mecanismos de resistencias .....	19
1.2.4.3.1. Resistencia a betalactámicos.....	19
1.2.4.3.2. Resistencia a macrólidos (macrólidos, lincosaminas y estreptogramina B).....	21
1.2.4.3.3. Multirresistencia .....	22
1.2.4.4. Serotipos asociados a resistencias .....	23



1.2.4.5. Coste biológico de la adquisición de resistencias:	
<i>Fitness cost</i> .....	25
1.2.4.6. Nuevas consideraciones microbiológicas sobre la resistencia antibiótica de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	26
1.2.4.7. Tratamiento antibiótico y resistencias: La importancia de la presión antibiótica .....	28
1.2.4.7.1. Medidas de control de la presión antibiótica .....	29
1.2.4.7.2. Dinámica de las resistencias.....	30
1.2.4.7.3. Limitaciones de los modelos .....	30
1.2.4.8. Estado actual de las resistencias.	
Distribución geográfica.....	31
1.2.4.8.1. Prevalencia mundial de resistencias .....	32
1.2.4.8.2. Prevalencia de resistencias en Estados Unidos: un ejemplo de la dinámica de resistencias.....	33
1.2.4.8.3. Resistencias neumocócicas en Europa .....	33
1.2.4.8.4. Prevalencia de resistencias en España .....	34
1.2.4.8.5. Tendencias en las resistencias antibióticas .....	36
1.2.5. Medidas de control de la enfermedad neumocócica invasiva.	
Vacunación antineumocócica.....	37
2. HIPÓTESIS .....	40
3. OBJETIVOS .....	42
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	44
4.1. Descripción, ámbito y duración del estudio.....	45
4.1.1. Descripción .....	45
4.1.2. Ámbito .....	45
4.1.3. Duración.....	45
4.2. Pacientes .....	46
4.2.1. Reclutamiento .....	46
4.2.2. Criterios de inclusión .....	46
4.2.3. Criterios de exclusión .....	46
4.3. Diseño .....	47
4.3.1. Protocolo de trabajo .....	47
4.3.2. Variables analizadas .....	47
4.3.2.1. Datos demográficos .....	47

4.3.2.2. Comorbilidad y hábitos tóxicos .....	48
4.3.2.3. Manifestaciones clínicas .....	49
4.3.2.4. Variables analíticas y radiológicas: .....	50
4.3.2.5. Tratamiento antibiótico .....	51
4.3.2.6. Parámetros de evolución .....	52
4.4. Métodos: Estudio microbiológico .....	53
4.4.1. Obtención de las muestras.....	53
4.4.2. Procesamiento de los hemocultivos .....	54
4.4.3. Identificación del microorganismo .....	54
4.4.4. Estudio de sensibilidad antibiótica. Antibiograma .....	55
4.4.4.1. Concentraciones mínimas inhibitorias.....	55
4.5. Aspectos éticos.....	56
4.6. Análisis estadístico .....	56
5. RESULTADOS .....	58
5.1. Descripción de la población .....	59
5.1.1. Datos demográficos .....	59
5.1.2. Factores de comorbilidad .....	60
5.1.3. Características clínicas .....	62
5.1.3.1. Síntomas y signos.....	62
5.1.3.2. Gravedad de la neumonía.....	63
5.1.4. Datos radiológicos y analíticos.....	64
5.1.4.1. Hallazgos radiológicos .....	64
5.1.4.2. Alteraciones analíticas .....	64
5.2. Características microbiológicas .....	65
5.2.1. Aislamientos.....	65
5.2.2. Fenotipos de sensibilidad antibiótica.....	66
5.2.2.1. Resistencia a la penicilina .....	66
5.2.2.2. Resistencia a la eritromicina .....	67
5.2.2.3. Resistencia a la cefotaxima .....	67
5.2.2.4. Corresistencia .....	67
5.2.2.5. Multirresistencia .....	67
5.3. Tratamiento antibiótico.....	67
5.3.1. Tratamiento antibiótico previo .....	67

5.3.2. Tratamiento antibiótico empírico tras el diagnóstico de la neumonía .....	68
5.3.2.1. Pautas antibióticas empleadas tras el diagnóstico de la neumonía .....	69
5.3.2.2. Concordancia antibiótica .....	71
5.3.2.3. Modificaciones al tratamiento antibiótico inicial .....	71
5.3.3. Tratamiento antibiótico final .....	72
5.4. Evolución .....	72
5.4.1. Complicaciones .....	72
5.4.2. Mortalidad .....	73
5.5. Análisis univariante .....	76
5.5.1. Análisis de los perfiles de resistencia de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	76
5.5.2. Factores clínicos asociados a las resistencias antibióticas .....	78
5.5.3. Factores que influyen en el desarrollo de complicaciones y mortalidad .....	85
5.5.3.1. Influencia de las resistencias en la presentación clínica y alteraciones radiológicas y de laboratorio .....	85
5.5.3.2. Influencia de las resistencias en la aparición de complicaciones .....	88
5.5.3.3. Influencia de las resistencias en la mortalidad .....	90
5.5.3.4. Factores clínicos que influyen en la aparición de complicaciones .....	92
5.5.3.5. Factores clínicos que influyen en la mortalidad .....	94
5.5.4. Factores dependientes del tratamiento antibiótico .....	97
5.5.4.1. Influencia del tratamiento antibiótico previo al diagnóstico .....	97
5.5.4.2. Modificación de los esquemas terapéuticos influidos por el conocimiento de las resistencias .....	99
5.6. Análisis multivariante .....	103
5.6.1. Factores asociados a las resistencias antibióticas .....	103
5.6.1.1. Resistencia a la penicilina .....	103
5.6.2. Análisis multivariante de los factores asociados al desarrollo de complicaciones .....	104

5.6.3. Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad .....	105
5.6.4. Análisis multivariante de los factores relacionados con las modificaciones terapéuticas .....	106
6. DISCUSIÓN.....	107
6.1. Perfil de resistencias de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en nuestro medio .....	108
6.2. Factores asociados a las resistencias .....	111
6.2.1. Factores relacionados con la resistencia a la penicilina.....	111
6.2.1.1. Hepatopatía crónica .....	111
6.2.1.2. Consumo previo de antibióticos .....	112
6.2.2. Factores relacionados con la resistencia a la eritromicina .....	114
6.2.2.1. Edad avanzada (mayores de 70 años) .....	114
6.2.2.2. Tratamiento antibiótico previo .....	115
6.2.3. Factores relacionados con la resistencia a la cefotaxima .....	116
6.2.4. Otros determinantes de resistencia antibiótica.....	117
6.2.4.1. Resistencia a la penicilina .....	117
6.2.4.2. Resistencia a la eritromicina .....	118
6.3. Significado clínico de las resistencias antibióticas .....	119
6.3.1. Mortalidad de la serie .....	119
6.3.2. Influencia de las resistencias en la mortalidad .....	120
6.3.3. Otras valoraciones de evolución .....	130
6.3.4. Limitaciones de los estudios que evalúan la relación entre las resistencias antibióticas y la mortalidad .....	131
6.3.4.1. Factores de confusión dependientes del huésped.....	131
6.3.4.2. Factores de confusión en la valoración del tratamiento antibiótico .....	132
6.3.4.3. Factores de variabilidad dependientes del microorganismo .....	132
6.3.4.4. Impacto de las limitaciones en la metodología de la investigación clínica sobre la influencia de las resistencias en la evolución .....	133
6.3.4.5. Medidas alternativas de la influencia de las resistencias en la evolución .....	134

6.3.5. Factores que determinan la mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica.....	135
6.3.5.1. Gravedad inicial de la neumonía.....	136
6.3.5.2. Enfermedad pulmonar crónica .....	139
6.3.5.3. Complicaciones sistémicas .....	141
6.3.5.4. Modificaciones de la pauta antibiótica.....	143
6.3.5.5. Otros factores determinantes de mortalidad .....	143
6.3.5.5.1. Características demográficas y comorbilidades .....	144
6.3.5.5.2. Expresión radiológica y alteraciones analíticas.....	146
6.3.5.5.3. Evolución .....	147
6.4. Influencia del conocimiento de las resistencias antibióticas sobre la modificación de los esquemas terapéuticos .....	147
6.5. Limitaciones y fortalezas.....	155
6.5.1. Limitaciones .....	155
6.5.2. Fortalezas .....	157
7. CONCLUSIONES.....	158
8. BIBLIOGRAFÍA.....	160

## Índice de tablas

Tabla 5.1: Relación de factores de comorbilidad .....	67
Tabla 5.2: Factores de inmunodepresión.....	68
Tabla 5.3: Patrones de resistencia antibiótica.....	72
Tabla 5.4: Antibióticos administrados previo al diagnóstico.....	74
Tabla 5.5: Pauta antibiótica inicial.....	75
Tabla 5.6: Otras combinaciones antibióticas .....	76
Tabla 5.7: Cambios antibióticos en el transcurso del tratamiento .....	78
Tabla 5.8: Complicaciones relacionadas con la neumonía neumocócica bacteriémica .....	79
Tabla 5.9: Perfil de resistencias, tratamiento antibiótico final y evolución .....	81
Tabla 5.10: Corresistencia entre penicilina y eritromicina.....	84
Tabla 5.11: Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según sensibilidad a la penicilina .....	85
Tabla 5.12: Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según la resistencia de alto grado a la penicilina .....	86
Tabla 5.13: Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según sensibilidad o no a la eritromicina .....	88
Tabla 5.14: Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según sensibilidad o no a la cefotaxima.....	89
Tabla 5.15: Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según la presencia de corresistencia .....	90
Tabla 5.16: Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la sensibilidad a la penicilina .....	91

Tabla 5.17: Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la sensibilidad a la eritromicina .....	93
Tabla 5.18: Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la sensibilidad a la cefotaxima.....	94
Tabla 5.19: Relación de las resistencias con el desarrollo global de complicaciones, ajustada por la gravedad de la neumonía ....	95
Tabla 5.20a: Complicaciones relacionadas con la resistencia a la penicilina .....	95
Tabla 5.20b: Complicaciones relacionadas con la resistencia a la eritromicina.....	95
Tabla 5.20c: Complicaciones relacionadas con la resistencia a la cefotaxima.....	95
Tabla 5.21: Estratificación de la mortalidad por resistencias y clases de riesgo de Fine .....	96
Tabla 5.22: Complicaciones según las características demográficas y comorbilidades.....	99
Tabla 5.23: Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la aparición de complicaciones .....	100
Tabla 5.24: Características diferenciales demográficas y comorbilidades según la mortalidad.....	101
Tabla 5.25: Características semiológicas, radiológicas y analíticas relacionadas con la mortalidad .....	102
Tabla 5.26: Relación de complicaciones con la mortalidad .....	103
Tabla 5.27: Influencia del tratamiento antibiótico previo en la presentación clínica, resistencias y evolución .....	104
Tabla 5.28: Relación entre resistencias antibióticas y mortalidad excluyendo pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo al diagnóstico .....	105
Tabla 5.29: Modificaciones del esquema terapéutico inicial .....	106
Tabla 5.30: Modificaciones antibióticas según la sensibilidad a la penicilina .....	106
Tabla 5.31: Factores que influyen en el ajuste del espectro antibiótico.....	107
Tabla 5.32: Factores relacionados con la resistencia a la penicilina. Análisis multivariante .....	109

Tabla 5.33: Factores relacionados con la resistencia a la eritromicina. Análisis multivariante .....	110
Tabla 5.34: Análisis multivariante de los factores asociados al desarrollo de complicaciones.....	111
Tabla 5.35: Variables asociadas a la mortalidad en el análisis multivariante.....	111
Tabla 5.36: Variables asociadas a las modificaciones terapéuticas .....	112



## Índice de figuras

Figura 1.1:	Características microbiológicas de <i>S.pneumoniae</i> .....	13
Figura 1.2:	Estructura de la pared bacteriana .....	21
Figura 1.3:	Diseminación mundial del clon de <i>Streptococcus pneumoniae</i> multirresistente Spain <sup>23F</sup> -1 .....	25
Figura 1.4:	Formación de biopelícula por <i>Streptococcus pneumoniae</i> a los días 1 (A), 2 (B) y 3 (C).....	28
Figura 1.5a:	Tasas de resistencia global a la penicilina. Europa 2007 .....	35
Figura 1.5b:	Tasas de resistencia global a la eritromicina. Europa 2007 .....	35
Figura 1.6:	Evolución de las resistencias a la penicilina y eritromicina en España durante 2000-2007 .....	36
Figura 4.1:	Tiras reactivas con gradiente de antibiótico E-test® para las determinaciones de las CMI. ....	60
Figura 5.1:	Distribución bianual de los casos .....	65
Figura 5.2:	Distribución de edades de la serie .....	66
Figura 5.3:	Distribución de casos según la gravedad de la neumonía ...	69
Figura 5.4:	Distribución de las resistencias antibióticas a lo largo del tiempo del estudio.....	71
Figura 5.5:	Distribución de la mortalidad en relación con el tiempo del diagnóstico .....	80
Figura 5.6:	Días de aislamiento y sensibilidades antibióticas.....	83
Figura 5.7:	Relación entre la edad y la resistencia a la eritromicina .....	87
Figura 5.8a:	Mortalidad en el tiempo según resistencia a la penicilina.....	97
Figura 5.8b:	Mortalidad en el tiempo según resistencia a la eritromicina .....	97
Figura 5.8c:	Mortalidad en el tiempo según resistencia a la cefotaxima .....	98
Figura 5.9:	Modificación de la pauta antibiótica inicial y mortalidad .....	108

## Lista de abreviaturas

ABC: Área Bajo la Curva	IL: Interleuquina
ADN: Ácido desoxirribonucleico	IRA: insuficiencia respiratoria aguda
APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation	MLS <sub>B</sub> : Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B
CDC: Centers for Disease Control	NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad
CLSI: Clinical Laboratories Standards Institute	OMS: Organización Mundial de la Salud
CMI: Concentración Mínima Inhibitoria	OR: Odds Ratio
CSP: Competence-Stimulating Peptide	paCO <sub>2</sub> : Presión arterial de dióxido de Carbono
CURB-65: Confusion, blood Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure	PAF: Platelet-Activating Factor
EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System	paO <sub>2</sub> : Presión arterial de Oxígeno
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	PBP: Penicillin Binding Proteins
FC/FD: farmacocinética/farmacodinámica	PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
FEV <sub>1</sub> : Forced Vital Capacity 1° second	PSI: Pneumonia Severity Index
FiO <sub>2</sub> : Fracción Inspiratoria de Oxígeno	SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
FMO: Fracaso multiorgánico	SAPS: simplified acute physiology score
FRA: Fracaso renal agudo	TNF- $\alpha$ : Tumoral Necrosis Factor alfa
G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor	UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
IC95%: intervalos de confianza al 95%	UDVP: Usuarios de Drogas por Vía Parenteral
	VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
	VM: Ventilación mecánica
	VNI: Ventilación no invasiva

# 1. INTRODUCCIÓN

“Keep an open mind toward pneumonia.  
Our grandchildren will be interested and are likely to have  
as many differences of opinion as we have.”  
William Osler, *circa* 1900

La supervivencia de la especie humana ha estado amenazada durante toda su historia por dos causas de muerte potencialmente tratables: el hambre y las enfermedades infecciosas. La neumonía sigue siendo, junto con la gastroenteritis, una de las principales causas de muerte en la globalidad del planeta.

## **1.1. Neumonía comunitaria. Características generales**

### **1.1.1. Neumonía. Recuerdo histórico**

Las enfermedades infecciosas, por su comienzo abrupto, cuadro clínico y evolución natural frecuentemente desfavorable, representan históricamente una importante preocupación social y médica, sobre todo la neumonía por su importante incidencia, expresividad clínica y mortalidad.

#### **1.1.1.1. La era preantibiótica**

En la Grecia clásica, incluso mucho antes de Hipócrates de Cos (460-380 a.C.), hay citas que se refieren a la neumonía como “la enfermedad nombrada por nuestros antepasados” y detallan con precisión clínica los síntomas de la neumonía. Más tarde Hipócrates describió el tratamiento de una de sus complicaciones, el empiema, mediante el drenaje quirúrgico.

"Por tanto, se deben observar la perineumonía y las afecciones de la pleura: si la fiebre es aguda y se presenta dolor a un lado o en ambos, si hay espiración cuando existe tos y el esputo es de color claro o lívido, o si es espeso y espumoso o tiene cualquier otra característica que lo hacen diferente del esputo normal... Cuando la neumonía se encuentra en su punto álgido, el caso no tendrá remedio si no se purga y es un problema si tiene disnea y la orina es espesa y agria y si se presentan sudores en el cuello y la cabeza, porque esos sudores son malos, ya que proceden de la sofocación y la violencia de la enfermedad, que se está imponiendo. Hipócrates<sup>1</sup>."

En siglos posteriores, Areteo de Capadocia (130-199 d.C.) atribuyó la aparición del dolor torácico de características pleuríticas a la afectación pleural en la neumonía. Mientras tanto, coetáneo a Areteo, Galeno (130-199 d.C.) demostró anatómicamente la diferencia entre pleuresía y neumonía.

En ausencia de un tratamiento antibiótico, y únicamente utilizando medidas de soporte, el progreso en el conocimiento se alcanzó mediante observaciones clínicas más precisas de la enfermedad, así Maimónides (1138-1204 d.C.) define la neumonía de la siguiente manera: "Los signos básicos que suelen observarse en una neumonía y que nunca faltan son: fiebre aguda, tos, dolor punzante en el costado y cortas y rápidas respiraciones". Esta definición no ha sido modificada ni siquiera en las guías clínicas vigentes. A lo largo de los siguientes siglos, los conocimientos sobre la neumonía no se desarrollaron hasta el siglo XVIII, cuando se describieron las técnicas fundamentales de exploración clínica en las enfermedades respiratorias: la percusión y auscultación. A mitad del siglo XVIII, Auenbrugger (1722-1809 d.C.) aplicó el uso de la percusión a la exploración clínica, pero sin duda, el hallazgo más importante fue la invención del estetoscopio en 1816 y la precisa descripción de la técnica de la auscultación realizada por Laennec (1781-1826), que además resaltó la presencia de crepitantes en la auscultación como un signo patognomónico de las primeras fases de la neumonía, previa a la hepatización. En contraste con los completos conocimientos clínicos, se conocían escasos datos respecto a la etiología o fisiopatología de la neumonía. A principios del siglo XX y en ausencia de un tratamiento antibiótico, la neumonía era todavía

una enfermedad con una mortalidad elevada, entre un 30-35%, por lo que en 1918, Sir William Osler, considerado “el padre de la medicina moderna”, llegó a definir la neumonía como “el capitán de los hombres de la muerte” (*the captain of the men of death*).

#### **1.1.1.2. La era antibiótica**

Los puntos de inflexión clínico-terapéuticos fundamentales en la neumonía fueron:

- a) El descubrimiento de los agentes microbiológicos y su papel en las enfermedades infecciosas, que desarrollaron tanto Louis Pasteur (1822-1895) como Robert Koch (1843-1910), que mediante los conocidos *Postulados de Koch* establecían las normas para reconocer el carácter patogénico de un determinado microorganismo en una enfermedad.
- b) El descubrimiento de la acción bactericida de la penicilina por Alexander Fleming, en 1929, fue el hallazgo más importante en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, que significó la aparición de herramientas de tratamiento contra una enfermedad grave y mayoritariamente letal, consiguiendo una reducción significativa en la mortalidad y complicaciones de los pacientes afectados por neumonía.

Determinados factores, como el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, la mejoría de los cuidados de los pacientes críticos y el desarrollo de vacunas, consiguieron que la mortalidad por neumonía se redujera significativamente a lo largo del siglo XX, al menos en los países desarrollados<sup>1</sup>.

## 1.1.2. Estado actual de la neumonía comunitaria

### 1.1.2.1. La neumonía como enfermedad dinámica: Emergencia de nuevos patógenos

La neumonía es una enfermedad dinámica, cambiante y que constituye todo un reto para el clínico. Nuevos patógenos han tomado protagonismo de una manera temporal, en ocasiones circunscrita geográficamente, pero sin duda también globalizados, como característica de la civilización actual. Así, se han descrito epidemias de neumonías por *Legionella spp.* en instituciones cerradas<sup>2</sup>, pero también es un hecho el surgimiento de brotes epidémicos en comunidades abiertas<sup>3</sup>, sobre todo, en el área mediterránea de nuestro país, que determinarán variaciones geográficas en las recomendaciones del tratamiento antibiótico empírico. La adquisición de resistencias antibióticas en los principales patógenos (*Streptococcus pneumoniae*) y de manera más grave en pacientes afectados por infección por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente, constituye un importante reto para el médico que se enfrenta a un paciente con neumonía, tanto comunitaria como hospitalaria. La emergencia de nuevos patógenos ha sido espectacular en los últimos años. Acompañando a la epidemia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se han identificado nuevos microorganismos causantes de la neumonía, como la infección por *Pneumocystis jirovecii*<sup>4</sup>. La disponibilidad de nuevos tratamientos inmunosupresores (etanercept, infliximab) pueden predisponer a graves infecciones por hongos o micobacterias. En 2003 un brote epidémico surgido en Asia causado por un nuevo coronavirus (Coronavirus asociado al SARS) produjo el Síndrome Agudo Respiratorio Grave (SARG), enfermedad caracterizada por su alta contagiosidad y elevada letalidad, que se diseminó a zonas geográficamente muy distantes, provocando una situación de riesgo epidémico global<sup>5</sup>. El trabajo de distintos laboratorios en todo el mundo, coordinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, permitió la rápida identificación del patógeno. Además, siguen surgiendo situaciones epidémicas provocadas por patógenos muy poco habituales, como es el reciente caso de

pacientes afectados por la infección por el virus Influenza H5N1 con la eventual posibilidad de una pandemia global<sup>6</sup>. La situación geopolítica actual, con el surgimiento de posibles amenazas bioterroristas, hace posible considerar el riesgo de reemergencia de antiguos patógenos como *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* y *Yersinia pestis*<sup>7</sup>.

Por todo ello, las enfermedades infecciosas respiratorias, sobre todo la neumonía, constituyen un desafío global plenamente vigente, tanto en su aspecto diagnóstico como en el terapéutico.

### **1.1.2.2. Prevalencia de la neumonía comunitaria**

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<sup>8-10</sup>. En España, el estudio epidemiológico de Almirall estimaba una incidencia de 1,6-1,8 casos por 1.000 habitantes/año<sup>11</sup>. El porcentaje de pacientes que son hospitalizados a causa de la NAC es muy variable, oscilando entre el 22% de algunas series inglesas<sup>8</sup> y el 50% en España<sup>11,12</sup>. Esta amplia variación se atribuye a la presencia de criterios de ingreso heterogéneos, la escasa disponibilidad de camas hospitalarias, la accesibilidad variable a los recursos sanitarios y la posibilidad de cumplimentar correctamente un tratamiento antibiótico en el domicilio en pacientes en situación de abandono social. Las neumonías graves que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) alcanzan el 8-10% del conjunto de las NAC que ingresan<sup>11</sup>.

### **1.1.2.3. Mortalidad**

En 1967, en plena euforia del desarrollo de antibióticos, el cirujano general norteamericano William H. Stewart exclamó de manera precipitada: *"It is time to close the book on infectious diseases and declare the war against*



*pestilence won*” (Es hora de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas y declarar la victoria sobre la peste<sup>13</sup>). Sin embargo, la neumonía neumocócica es todavía el episodio fisiopatológico final de numerosas vidas humanas, tanto en adultos como en niños<sup>14</sup>.

La neumonía constituye la sexta causa de muerte y la primera de las enfermedades infecciosas en los países desarrollados, mientras que las enfermedades infecciosas, lideradas por la neumonía, son la primera causa de muerte en los países en vías de desarrollo<sup>15</sup>. En los países desarrollados tiene una mortalidad mayor que el SIDA, la tuberculosis, la endocarditis y la meningitis juntas<sup>16</sup>. En un análisis de las tendencias en la mortalidad por enfermedades infecciosas durante el pasado siglo XX, se observó una disminución progresiva de la mortalidad global por enfermedades infecciosas, sobre todo tuberculosis, gripe y neumonía, atribuida a la mejoría tanto de las condiciones socioeconómicas y sanitarias como de los cuidados médicos y al desarrollo de la antibioterapia. Sin embargo, el panorama esperanzador se vio truncado con la aparición de la pandemia del VIH, provocando el repunte de enfermedades como la tuberculosis y la neumonía<sup>16</sup>. Las mejoras de las condiciones sociales y sanitarias han condicionado una mayor supervivencia y envejecimiento de la población junto con el enlentecimiento de la evolución de determinadas enfermedades cuyo curso natural es desfavorable, como la diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal crónica, así como la mayor supervivencia de los pacientes con neoplasias y hepatopatías, que se constituyen como un grave grupo de riesgo al presentar neumonía, elevando así la tasa de letalidad por esta enfermedad.

La mortalidad por neumonía varía dependiendo de la gravedad inicial del paciente y del lugar donde se efectúa el tratamiento. De esta manera, los pacientes más leves, que son tratados ambulatoriamente, registran una mortalidad baja, del 1 al 5%, mientras que en los pacientes ingresados ésta varía en torno al 5,7-12% y asciende al 37-50% en los pacientes que precisan ingreso en UCI<sup>17</sup>.

#### **1.1.2.4. Estratificación de riesgo de la neumonía: escalas pronósticas**

El conocimiento de factores de comorbilidad y parámetros clínicos, radiológicos y analíticos asociados a la mortalidad, ha permitido el desarrollo de escalas predictoras de gravedad de gran utilidad clínica, como son la escala diseñada por Fine<sup>18</sup> denominada *Pneumonia Severity Index* (PSI), y recientemente el índice CURB-65<sup>19</sup> (del término en inglés *Confusion, blood Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure*). Estas escalas pronósticas se utilizan clínicamente para decidir si el paciente cumple condiciones para ser tratado ambulatoriamente o bien mediante ingreso hospitalario, basándose en el posible desarrollo de complicaciones y mortalidad, ya que el ingreso hospitalario de una neumonía constituye la principal carga económica en el tratamiento del proceso, más importante incluso que el tratamiento antibiótico. El coste del proceso asciende a unos 1.553 euros o 1.333-1.409 dólares en los pacientes ingresados según las distintas series<sup>20,21</sup>, frente a los 196 euros del proceso ambulatorio. Por tanto, el reconocimiento de aquellos pacientes subsidiarios de ser tratados ambulatoriamente evitaría hospitalizaciones innecesarias y produciría un importante ahorro en el tratamiento de esta enfermedad.

#### **1.1.2.5. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad**

La caracterización de los patógenos que causan la neumonía comunitaria es difícil: no es posible encontrar dos estudios epidemiológicos iguales en la literatura<sup>8</sup>. Además de las lógicas variaciones geográficas en la distribución de los patógenos, existen problemas metodológicos en los estudios realizados, que impiden definir un patrón epidemiológico común y que explican la variabilidad en el porcentaje de éxito en la obtención de diagnósticos etiológicos en estos estudios<sup>22</sup>. Estas limitaciones son:

- a) Variabilidad en la selección de pacientes: la selección de los pacientes no es del todo homogénea, tanto en lo que respecta al tamaño muestral como a la distribución por grupos de edades entre estudios. Algunos trabajos no analizan factores como la vacunación antigripal o antineumocócica o el tratamiento antibiótico previo al diagnóstico de la neumonía, lo que puede influir en los resultados finales. La distribución de grupos de riesgo específicos, como pacientes con inmunodepresión o neoplasia, y la coexistencia de diferentes comorbilidades es muy variable, pudiendo influir en el perfil de patógenos identificados.
- b) Asistencia sanitaria: los criterios de ingresos aplicados son variables y dependientes en ocasiones de la cobertura sanitaria, así como el acceso a camas en unidades de cuidados intensivos, lo que conlleva un sesgo poblacional entre estudios.
- c) Variabilidad epidemiológica: la frecuencia de determinados patógenos como *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetti* o virus Influenza, obedece en ocasiones a un ciclo estacional o acontece de manera impredecible, como es el caso de la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*.
- d) Disparidad en la metodología diagnóstica empleada: la dificultad para el aislamiento de los patógenos intracelulares hace que su diagnóstico se lleve a cabo por pruebas indirectas como la seroconversión o bien por la determinación de material genético mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con la esperable variabilidad en la sensibilidad y especificidad de cada prueba y diferencias entre los diversos laboratorios.

Por todo ello, los estudios epidemiológicos individuales necesitan ser interpretados con cautela y aceptados sólo en concordancia con otros resultados similares.

A pesar de realizar intensos esfuerzos en la identificación de los agentes causales de la neumonía, no es posible determinar la etiología en el 30-60% de los casos<sup>17, 23</sup>. El diagnóstico etiológico en la neumonía comunitaria varía entre

el 40-60%<sup>24, 25</sup>, dependiendo de las técnicas empleadas y el lugar de atención (pacientes ambulatorios, hospitalizados o ingresados en UCI).

En un reciente metaanálisis sobre 41 estudios epidemiológicos prospectivos se observó que *Streptococcus pneumoniae* fue el principal patógeno causante de la neumonía comunitaria, independientemente de la variabilidad geográfica, alcanzando un 20-60% de la etiología identificada<sup>22</sup>. En estudios epidemiológicos llevados a cabo en nuestro país<sup>11, 26, 27</sup> se identificó *Streptococcus pneumoniae* en un 14,5-29%<sup>11, 26-29</sup>, siendo el principal patógeno aislado, independientemente de los grupos de edad o comorbilidades asociadas<sup>28, 29</sup>. Datos comunicados (pendientes de publicación) sobre un reciente estudio epidemiológico, prospectivo multicéntrico, con la participación de 10 hospitales y un total de 1.314 pacientes llevado a cabo en el ámbito de la Comunidad Valenciana han obtenido un total de 43,6% diagnósticos etiológicos, en el que el neumococo fue el principal patógeno aislado, representando un 46,6% de las etiologías, es decir, un 20,3% del total de las neumonías<sup>30</sup>.

## **1.2. Neumonía por *Streptococcus pneumoniae***

### **1.2.1. Historia de *Streptococcus pneumoniae***

A finales del siglo XIX, en 1875, Edwin Klebs descubrió la presencia de bacterias en el contenido bronquial de pacientes que murieron por neumonía, aunque no interpretó de manera patogénica dichos resultados. En 1881 Louis Pasteur aisló experimentalmente en Francia, de la sangre de un conejo al que se le inyectó la saliva de un niño fallecido por la rabia, lo que es conocido actualmente como neumococo: “...le sang des animaux est envahi par un organisme microscopique dont les propriétés sont fort curieuses<sup>31,32</sup>”, por lo cual lo denominó “microbe septicémique du salive”. Tres meses después, en Estados Unidos, George Sternberg consiguió aislar *Streptococcus pneumoniae*, al que denominó *Micrococcus pasteurii*<sup>33</sup>, que pronto se relacionó como causante de la neumonía lobar, generalizándose el término de “neumococo”<sup>34</sup>. Se denominó “Diplococcus” en 1926 por sus características en la tinción de gram,

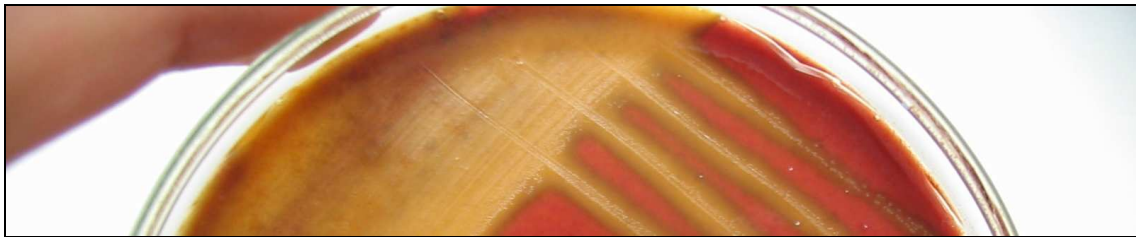
y en 1974 se estableció el actual nombre de *Streptococcus pneumoniae*, debido a la morfología que presenta durante su crecimiento en los medios de cultivo líquidos<sup>35</sup>.

### **1.2.2. Características microbiológicas de *Streptococcus pneumoniae***

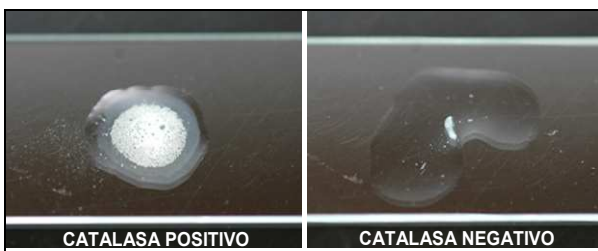
*Streptococcus pneumoniae* es una coco gram positivo que se replica en forma de parejas o cadenas en medios líquidos. Es catalasa negativo, aunque es capaz de generar peróxido de hidrógeno por el sistema flavoenzima. La identificación de *Streptococcus pneumoniae* se lleva en a cabo en el laboratorio cuando (figura 1.1):

- a) Existe alfa-hemólisis en el crecimiento en agar sangre.
- b) Es catalasa negativo.
- c) Se inhibe el crecimiento por optoquina.
- d) Presenta solubilidad en sales biliares: autólisis producida por deoxicolato sódico.
- e) Presenta reacción capsular frente a antisueros específicos (reacción Quellung).

**Figura 1.1:** Características microbiológicas de *S.pneumoniae*.



Alfa-hemólisis



Reacción de la catalasa

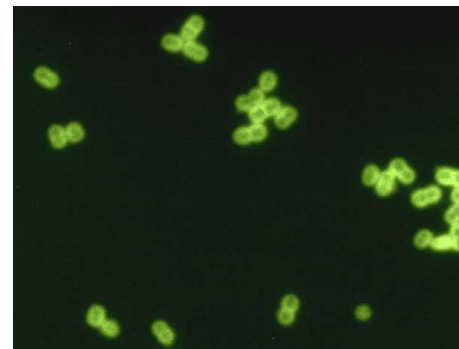


Halo de inhibición por optoquina



Solubilidad en sales biliares

Reacción Quellung.



Cápsula.

Aunque *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía, únicamente se consigue aislar en 10-20% de los hemocultivos<sup>36</sup>. Durante la fase estacionaria de su crecimiento, *Streptococcus pneumoniae* libera autolisina, lo que produce la muerte bacteriana y dificulta la detección del microorganismo en los medios tradicionales de hemocultivo<sup>37</sup>.

### 1.2.2.1. Determinantes de virulencia

Existen varios componentes del neumococo que determinan su virulencia e inducen la respuesta inflamatoria en el huésped: son fundamentalmente la presencia de cápsula, los componentes de la pared celular, las proteínas de superficie y la neumolisina<sup>35, 38, 39</sup>.

- a) **Cápsula:** *Streptococcus pneumoniae* puede existir sin cápsula, pero sólo las formas capsuladas son las que se aíslan en muestras clínicas. La cápsula está compuesta por polisacáridos, de los que existen hasta 92 tipos diferentes, que determinarán los serotipos del neumococo. A pesar de que no posee propiedades inflamatorias, es un determinante fundamental de la virulencia del neumococo y contribuye a la progresión de la infección al inhibir la fagocitosis.
- b) **Pared celular:** es un potente inductor inflamatorio. Constituida por peptidoglicanos y ácido teicóico, que contiene fosforilcolina que desempeña un papel fundamental en la interacción con las células endoteliales en la enfermedad invasiva. Los componentes de la pared celular estimulan el reclutamiento de los leucocitos en el pulmón, aumentan la permeabilidad endotelial, activan el complemento, inician la cascada de la coagulación, estimulan la producción del factor activador de las plaquetas (PAF) y la liberación de otras citoquinas.
- c) **Proteínas de superficie:**
  - Proteína de superficie neumocócica A: es un importante determinante inmunogénico.
  - Autolisina: lisa la pared celular cuando cesa el crecimiento (por ejemplo por acción de la penicilina). Es esencial para la liberación de neumolisina.
  - Transcarboxipeptidasas: constituyen un componente importante de la pared celular: son las proteínas fijadoras de penicilina; sobre ellas ejercen su acción los antibióticos betalactámicos.
- d) **Neumolisina:** es una toxina intracelular que se libera cuando se produce la lisis de la pared celular, destruyendo las membranas celulares que

contienen colesterol y activando el complemento, amplificando así la respuesta inflamatoria en el huésped.

### **1.2.3. *Streptococcus pneumoniae* como agente patógeno**

*Streptococcus pneumoniae* es una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo, especialmente en niños y pacientes que presentan comorbilidades, sobre todo cardiorrespiratorias, personas de edad avanzada e inmunodeprimidos<sup>40</sup>. *Streptococcus pneumoniae* es el principal causante de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, sobre todo neumonía (20-60%), exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (15-25%), además de producir otitis media aguda (30-40%) y sinusitis aguda (15-25%) así como otras enfermedades que constituyen una amenaza para la vida, como meningitis y bacteriemia<sup>41</sup>.

#### **1.2.3.1. Reservorio**

El reservorio natural de *Streptococcus pneumoniae* es la nasofaringe humana, donde convive con flora comensal habitual. La duración del estado de portador varía en función de la edad del huésped y el serotipo de la cepa colonizante, y suele ser entre 1-17 meses. Los factores que determinan el paso del estado de portador a enfermedad son poco conocidos. La disrupción de la integridad del epitelio de la mucosa bronquial tras una infección vírica (por ejemplo por virus Influenza) puede conducir a la enfermedad invasiva. Se ha descrito en estudios *in vitro* que algunos virus y citoquinas pueden tener la capacidad de aumentar la adherencia del neumococo a las células epiteliales, así como algunas cepas de neumococo poseen ciertos determinantes virulentos conferidos por la distinta composición polisacárida de la cápsula, que pueden aumentar su capacidad patogénica<sup>42</sup>.



### 1.2.3.2. Patogenia de la neumonía neumocócica

La colonización nasofaríngea por neumococo se produce horas después del nacimiento, existiendo el estado de portador sano. Las tasas más elevadas de portadores se han encontrado en niños en edad preescolar (<5 años), mientras que la colonización en adultos depende de la probabilidad de contacto con portadores infantiles. Sin embargo, el desarrollo de neumonía puede tener un componente genético. En un estudio experimental realizado en ratones manipulados genéticamente, se observó cómo aquellos que poseían una secreción de TNF- $\alpha$  retardada presentaban mayor susceptibilidad para la neumonía neumocócica<sup>43</sup>. El neumococo accede a los pulmones a través de microaspiraciones y alcanza el espacio alveolar favorecido por circunstancias clínicas que alteran el reflejo de la tos, la sobreproducción de moco o deterioran el aclaramiento mucociliar. El neumococo ejerce su acción sobre los cilios de las células epiteliales bronquiales y la neumolisina rompe las uniones epiteliales facilitando la producción de moco. La acción previa o concomitante de virus Influenza o adenovirus aumenta la adherencia del neumococo al epitelio bronquial. Una vez alcanzado el alveolo, *Streptococcus pneumoniae* se une a los neumocitos tipo II mediante la fosforilcolina de la pared celular y posteriormente alcanza los vasos sanguíneos. El endotelio vascular activado expresa el factor tisular activador de las plaquetas (PAF), que además de ser un sitio de unión para el neumococo, posee actividad procoagulante, estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias y facilita el reclutamiento de leucocitos y plaquetas al lugar de la infección, lo que provoca un exudado alveolar proteico y la extravasación de hematíes y plaquetas que caracterizan esta fase, conocida como "hepatización roja". El exudado alveolar actúa como nutriente para las bacterias y como vehículo para la diseminación en el pulmón. Posteriormente se produce una migración de leucocitos al sitio de la infección. El ácido teicóico de la pared bacteriana activa el factor de complemento C5a, que junto con la interleuquina 8 y el leucotrieno B4 liberado por los macrófagos alveolares, actúan como quimiotácticos de los leucocitos. La neumolisina, autolisina y otros determinantes de la pared celular y la cápsula polisacárida estimulan la apoptosis de los macrófagos alveolares que permite incrementar la

tasa de eliminación de gérmenes, además de limitar la invasión al torrente sanguíneo. Mediante la apoptosis es posible conseguir una regulación a la baja de la respuesta inflamatoria disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos<sup>44</sup>. Estos fenómenos patogénicos constituyen la fase de hepatización gris caracterizada por la migración de los leucocitos al espacio de consolidación y la reducción local de la perfusión por el depósito intravascular de fibrina. Aproximadamente un 50% de los polimorfonucleares neutrófilos reclutados durante la hepatización gris llegan gracias al sistema selectina-integrina CD18+; el resto lo hace por una vía diferente y que parece ser exclusiva de la infección neumocócica. La producción de anticuerpos se lleva a cabo a partir del 5º-6º día, aunque es más importante el papel de los macrófagos del bazo en la eliminación de los microorganismos. Si el paciente no ha recibido tratamiento antibiótico, la resolución de la neumonía se inicia cuando aparecen anticuerpos específicos anticapsulares y los polimorfonucleares son capaces de fagocitar completamente a los neumococos y las células del sistema monocito-macróforo se encargan de limpiar el espacio alveolar de fibrina y detritos celulares. El resultado final consiste en la resolución completa de la consolidación pulmonar<sup>38, 39</sup>.

#### **1.2.3.3. Bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae***

Se estima que la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es de 5,8/100.000 habitantes al año<sup>45</sup>, aunque su incidencia va en descenso debido a la inmunización<sup>46</sup>. La presencia de bacteriemia acontece en el 10-20% de los pacientes afectados de neumonía neumocócica y constituye un evento especialmente grave, con una mortalidad que alcanza el 80% en pacientes que no han recibido antibioterapia y permanece considerablemente elevada (10-25%) en pacientes tratados con antibióticos<sup>36, 47, 48</sup>. El mecanismo productor de la bacteriemia se debe a un aumento en la demanda de polimorfonucleares en la sangre y el pulmón, que produce el paso de células inmaduras de la médula ósea a la sangre con gran potencial de liberación de radicales de oxígeno y enzimas proteolíticas, que en el pulmón pueden conducir a la bacteriemia

agravando la neumonía. La presencia de enfermedades que afectan a la inmunidad humoral impiden la correcta opsonización de *Streptococcus pneumoniae* para su fagocitosis, facilitando el desarrollo de enfermedad invasiva<sup>49, 50</sup>. Aproximadamente un 10% de las bacteriemias por neumococo producen metástasis sépticas con afectación de distintos órganos: empiema, meningitis, artritis, endocarditis, pericarditis, peritonitis<sup>51</sup>. Los factores que han demostrado asociarse con la bacteriemia son la edad avanzada, presencia de comorbilidades (la cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), y aquellas situaciones que conllevan inmunodepresión como neoplasias, anesplenía y déficit de inmunoglobulinas o factores del complemento e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>17, 35, 52</sup>, así como antecedentes de alcoholismo e hipoalbuminemia<sup>48</sup>. El producto de degradación del alcohol (acetaldehído) suprime la respuesta de los granulocitos al factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y la hipoalbuminemia es un marcador subrogado de pobre estado de nutrición del huésped. El hábito tabáquico y el alcoholismo se asocian fuertemente con la enfermedad invasiva y son los únicos modificables<sup>53, 54</sup>. Mediante la revisión de las bases de datos del Medicare de Estados Unidos (Medicare National Pneumonia Project), Metersky y colaboradores determinaron ciertas variables clínicas asociadas con la presencia de bacteriemia en una población de 13.043 pacientes, validadas posteriormente por una cohorte de 12.771 casos de neumonía, y establecieron un modelo predictivo de bacteriemia basado en la presencia de uno (bajo riesgo) o más (alto riesgo) de los siguientes factores clínicos: antecedentes de hepatopatía, presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, temperatura mayor de 40°C o menor de 35°C, frecuencia cardíaca mayor de 125 latidos por minuto, urea sérica mayor de 30 mg/dl, sodio menor de 130 mmol/L y leucocitosis (mayor de 20.000/mm<sup>3</sup>) o leucopenia (menor de 5.000/mm<sup>3</sup>), mientras que los antecedentes de antibioterapia previa al diagnóstico actuaban como factor de protección<sup>55</sup>.

La presencia de bacteriemia se ha relacionado con la necesidad de un tiempo más largo para alcanzar la estabilidad clínica durante el ingreso por neumonía<sup>56</sup>, y una mayor estancia hospitalaria respecto a las neumonías

neumocócicas no bacteriémicas<sup>42</sup>. Además, se ha determinado que el aislamiento precoz del neumococo en sangre, medido como tiempo que transcurre desde la toma del hemocultivo hasta la positividad del mismo, se relaciona con una peor evolución de la neumonía neumocócica bacteriémica, con mayores tasas de hospitalización, desarrollo de shock séptico, ingreso en UCI y meningitis. El aislamiento precoz de neumococo podría estar relacionado con una mayor carga bacteriana en la sangre, y por lo tanto podría ser un marcador subrogado de gravedad de la neumonía<sup>57</sup>.

#### **1.2.4. Resistencias antibióticas**

Las bacterias poseen la habilidad de adaptarse y sobrevivir en el medio que les rodea, y son capaces de desarrollar mecanismos de adaptación ante agentes nocivos externos. El desarrollo de la antibioterapia ha permitido reducir sustancialmente la mortalidad por neumonía. Sin embargo, la propia presión antibiótica ejercida por el hombre en el tratamiento de las infecciones respiratorias actúa directamente sobre *Streptococcus pneumoniae*, produciendo el desarrollo de resistencias antibióticas como mecanismo de supervivencia del microorganismo y constituyendo una amenaza para el enfermo. Actualmente es un hecho que *Streptococcus pneumoniae* no es uniformemente sensible a la penicilina. La emergencia de resistencias a la penicilina, eritromicina y la aparición de cepas multirresistentes se han vuelto un problema globalmente preocupante<sup>50</sup>.

##### **1.2.4.1. Antecedentes**

En 1930 el tratamiento de elección de la neumonía neumocócica eran las sulfamidas. Sin embargo, se observó que existían neumococos resistentes a las mismas e incluso que desarrollaban resistencias intratratamiento, por lo que en 1944 fueron sustituidas por la penicilina debido a su eficacia, la sensibilidad universal de los neumococos a la misma y su baja toxicidad<sup>33,34</sup>. En la misma década, Eriksen consiguió inducir resistencia a la penicilina *in*

*vitro*<sup>58</sup>. La disminución de la sensibilidad a la penicilina se describió por primera vez en 1965 en Boston (EE.UU.), y a continuación se identificó este fenómeno prácticamente en todo el mundo: Australia (1967), Sudáfrica (1977), y comenzaron a surgir clones de neumococo multirresistente<sup>59</sup>. En los años 80 la resistencia a la penicilina ya constituía un problema preocupante, alcanzando un 44% en España, y aumentó en las décadas siguientes en Estados Unidos y Europa<sup>60</sup>. Progresivamente, se han identificado desarrollo de resistencias para cada antibiótico empleado en el tratamiento de la neumonía neumocócica: macrólidos y recientemente fluorquinolonas, con la aparición de resistencias incluso intratratamiento<sup>61</sup>.

#### **1.2.4.2. Producción de resistencias: mecanismos genéticos**

La adquisición de resistencias por *Streptococcus pneumoniae* posee mecanismos biológicos diferentes a los de otras bacterias<sup>62</sup>:

- a) Pueden encontrarse neumococos sensibles y resistentes en la nasofaringe humana en portadores asintomáticos, con capacidad de transmisión de persona a persona, sin producir enfermedad.
- b) La adquisición de resistencias no se produce por modificaciones genéticas aisladas, sino por complejos mecanismos de transformación y transferencia de ADN.
- c) El grado de resistencia (definido por CMI) a los principales antibióticos es variable: distintos genes codifican los diferentes grados de resistencias.

#### **1.2.4.3. Mecanismos de resistencias**

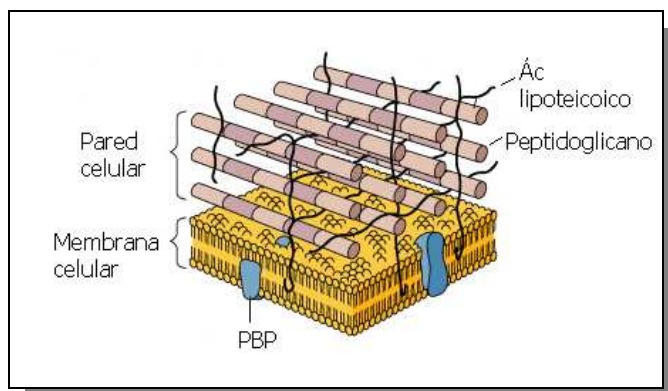
##### **1.2.4.3.1. Resistencia a betalactámicos**

De manera casual, en 1927, Alexander Fleming observó la inhibición del crecimiento de colonias de estafilococo causadas por un hongo: *Penicillium*

*notatum*, descubriendo así el enzima responsable de dicha inhibición, al que denominó “penicilina”. Posteriormente, en 1939, Florey, Chain y Abraham perfeccionaron la extracción del principio activo y la producción semiindustrial de la penicilina. Brotzu identificó la acción inhibidora sobre grampositivos y gramnegativos de una sustancia procedente del hongo *Cephalosporium acremonium*, sintetizándose posteriormente las cefalosporinas. Las penicilinas y cefalosporinas representan la mayoría de moléculas que componen el grupo antibiótico de los betalactámicos.

### Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas:

La penicilina inhibe la replicación de *Streptococcus pneumoniae* mediante la unión a una o más enzimas necesarias para la síntesis del peptidoglicano de la pared celular (figura 1.2), que son las llamadas “proteínas fijadoras de penicilina” (PBP) constituidas por transpeptidasas, carboxipeptidasas y transglucosilasas, concretamente mediante unión a las PBP2B. Las cefalosporinas se unen de manera covalente a las enzimas encargadas de la síntesis del peptidoglicano inactivándolas y poniendo en marcha el fenómeno de autólisis de la bacteria.



**Figura 1.2:** Estructura de la pared bacteriana con referencia a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), diana de los antibióticos betalactámicos.

### Mecanismo de resistencia a las penicilinas y cefalosporinas:

El principal mecanismo por el que se produce la resistencia a betalactámicos es por la limitación de acceso a la célula, el cambio en las

zonas dianas. Las modificaciones en las PBP producen una disminución de la afinidad de éstas por la penicilina, por lo que se requerirá mayor concentración de antibiótico para inhibirlas. *Streptococcus pneumoniae* sintetiza PBP de baja afinidad por la penicilina (PBP1A, PBP2A, 2B, 2X) que vienen determinadas por mecanismos de transformación (recombinación e integración de material genético exógeno), generalmente procedente de *Streptococcus viridans*. Las alteraciones en las PBP2B se asocian con resistencia de bajo grado, mientras que las que se producen en las PBP2X conllevan alto grado de resistencia. Las resistencias pueden ser innatas o adquiridas. La resistencia intrínseca depende de la dotación específica cromosómica de cada bacteria. La resistencia adquirida puede deberse a la producción de mutaciones genéticas que son transmitidas a las siguientes generaciones, o bien por adquisición exógena. El material genético que codifica las resistencias suele ser importado de otras bacterias de proximidad, siendo las más frecuentes de *Streptococcus viridans* y *Streptococcus mitis* residentes en la nasofaringe.

Muchos neumococos resistentes a la penicilina muestran sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona). El mecanismo de resistencia a estos antibióticos es común al de la penicilina, en concreto, se producen modificaciones de las subunidades PBP2X y 1A<sup>35, 58, 63, 64</sup>.

#### **1.2.4.3.2. Resistencia a macrólidos (macrólidos, lincosaminas y estreptogramina B)**

La eritromicina fue identificada en 1952 por McGuier a partir de un cultivo de *Streptomyces erythreus*, siendo el precursor de las distintas moléculas de este grupo.

##### Mecanismo de acción de los macrólidos:

Este grupo de antibióticos inhiben la elongación de las cadenas de proteínas, la transpeptidación y la traslocación en la síntesis proteica mediante la unión irreversible a la subunidad ribosómica 50S<sup>65</sup>.

### Mecanismo de resistencia a los macrólidos:

*Streptococcus pneumoniae* muestra resistencia a los macrólidos mediante dos mecanismos: las modificaciones en los sitios de unión y la expulsión del antibiótico.

El gen de la metilación ribosómica de la eritromicina (*ermB*) codifica enzimas que producen un cambio en la conformación de la subunidad 23S del ribosoma por metilación en el RNA ribosómico en dicha subunidad, con la alteración de los sitios de acción del antibiótico. Confiere el fenotipo MLS<sub>B</sub>, que se asocia con resistencia de alto grado (CMI >64 mg/L) y es común a macrólidos, lincosaminas y estreptogramina B. Este mecanismo de resistencia es el más prevalente en Europa y Sudáfrica<sup>66</sup>.

El mecanismo de expulsión consiste en la eliminación del antibiótico del interior de la bacteria mediante una bomba de protones de la pared celular. Es un mecanismo común a otros antibióticos como fluorquinolonas y algunos betalactámicos, y está presente en otras bacterias además del neumococo: *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. Está codificado por el gen *mef* (A) y condiciona niveles de resistencia de bajo grado (CMI 1-32 mg/L). Es el tipo de resistencia a macrólidos más frecuente en Estados Unidos<sup>58</sup>.

#### **1.2.4.3.3. Multirresistencia**

El material genético que codifica la resistencia a la penicilina puede contener secuencias de ADN que confiere resistencia a otros antibióticos. De esta manera, los neumococos que presentan resistencia a la penicilina asocian resistencia a otros tipos de antibióticos, siendo de mayor interés la coresistencia con macrólidos<sup>35</sup>.



#### 1.2.4.4. Serotipos asociados a resistencias

La configuración polisacárida de la cápsula de neumococo determina la aparición de hasta 92 serotipos diferentes de *Streptococcus pneumoniae*. El conocimiento de los principales serotipos patógenos y la distribución de resistencias entre los mismos facilitan el desarrollo de vacunas frente a ellos. 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<sup>67-70</sup>. El serotipo 3 se asocia particularmente con la presencia de enfermedad invasiva. En dos grandes estudios llevados a cabo en España, con la participación de 2.721 y 9.243 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, se confirmó la agrupación de resistencias en las cepas que presentaban dichos serotipos, específicamente, la infección por el serotipo 14 asociaba un 69% de resistencias a la penicilina y el serotipo 6 presentaba un 71% de resistencias a la eritromicina<sup>68</sup>, así como los serotipos 6 y 9 asociaban multirresistencia en un 55% y 57% respectivamente<sup>69</sup>.

Las técnicas de microbiología molecular han permitido identificar determinados clones de *Streptococcus pneumoniae*, así como su dinámica de distribución geográfica y responsabilidad en la diseminación de resistencias. La Red Epidemiológica Molecular de Neumococos (Pneumococcal Molecular Epidemiology Network, PMEN), establece la denominación y clasificación de los diferentes clones de neumococo de la siguiente manera: *País*<sup>primer serotipo identificado</sup>-*número secuencial en la Red Epidemiológica*. Fue particularmente interesante la identificación del clon Spain<sup>23F</sup>-1, en España, en los años 80<sup>71</sup>, un clon multirresistente (penicilina, cloranfenicol, tetraciclinas y ocasionalmente eritromicina) que se diseminó mundialmente, aislándose en Estados Unidos, Sudáfrica, Europa y Asia (figura 1.3). En el caso de Estados Unidos, el 40% de las resistencias de alto grado a la penicilina se deben al clon Spain<sup>23F</sup>-1<sup>72</sup>.

**Figura 1.3:** Diseminación mundial del clon de *Streptococcus pneumoniae* multirresistente Spain<sup>23F</sup>-1.



La presencia de resistencias antibióticas en determinados serotipos podría estar en relación con un estado de portador más prolongado, en el que la bacteria estaría expuesta a mayor presión antibiótica. Sin embargo, a pesar de la fuerte relación existente entre distintos serotipos y resistencias, es posible que los clones altamente resistentes puedan pasar a ser parte de serotipos no asociados a resistencias mediante el intercambio de genes (por transformación), que codifican el serogrupo capsular entre otras cepas, modificando el serotipo inicial<sup>62</sup>.

Como se ha comentado, la cápsula polisacárida del neumococo es un importante determinante de virulencia, ya que permite que la bacteria resista a la fagocitosis, participa en la activación de la vía alternativa del complemento y es un factor esencial para la penetración tisular. Por tanto, variaciones en la composición polisacárida capsular pueden determinar distinta expresión virulenta del neumococo. Un metaanálisis dirigido a determinar qué serotipos estaban relacionados con la enfermedad neumocócica invasiva concluyó que existen 40 serotipos potencialmente patógenos para el hombre. Sin embargo,

la invasividad se agrupa en aproximadamente 10 serotipos, e incluso puede presentar variabilidad geográfica<sup>40</sup>. Se han descrito variaciones en la mortalidad dependiendo del serotipo de neumococo causante de la infección, variando desde el 8% de mortalidad por el serotipo 1, al 55% cuando se trata del serotipo 3<sup>73</sup>. Sin embargo, estas afirmaciones son controvertidas. Se ha realizado recientemente un estudio por un grupo multicéntrico internacional dirigido a valorar la asociación entre el serotipo de neumococo y la gravedad de la infección invasiva y su influencia en la mortalidad. Los autores establecieron tres grupos: 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 de asociación entre el serotipo y la gravedad de la neumonía o mortalidad: los factores relacionados con el huésped (edad, comorbilidades, gravedad inicial de la neumonía) fueron los que determinaron la evolución<sup>74</sup>.

#### **1.2.4.5. Coste biológico de la adquisición de resistencias:**

##### ***Fitness cost***

En un ambiente de utilización de antibióticos, la posesión de genes codificadores de resistencia confiere un claro beneficio al neumococo. Sin embargo, las mutaciones que presentan resistencias pueden provocar una alteración en los procesos fisiológicos celulares ocasionando un detrimento metabólico y una alteración en el crecimiento bacteriano que puede reducir su grado de infectividad y autolimitar la capacidad de diseminación de la cepa resistente<sup>75</sup>. Este fenómeno es conocido como “coste biológico de la adquisición de resistencias” o *fitness cost*: se define como la diferencia en la transmisibilidad entre un germen resistente y otro sensible a antibióticos en ausencia de tratamiento antimicrobiano. En el caso de las resistencias codificadas por plásmidos, la bacteria debe sintetizar de manera adicional nuevos ácidos nucleicos y proteínas, lo que supone un aumento del gasto energético, además de que los productos sintetizados pueden interferir con la fisiología celular; por tanto, las bacterias resistentes, en ausencia de exposición antibiótica, pueden estar en condiciones inferiores de competitividad frente a

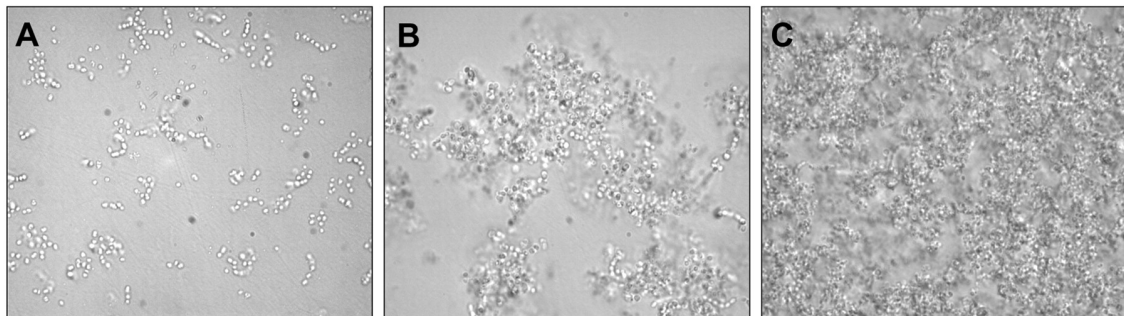
aquellas sensibles. En un estudio experimental diseñado para evaluar el impacto de la adquisición de resistencias a la penicilina sobre la competición con neumococos sensibles, se valoró la influencia de la adquisición de alelos para la resistencia a penicilina (PBP) en la habilidad para competir con neumococos sensibles en la colonización de epitelio de vías respiratorias superiores. Se observó que el número de alelos de resistencias PBP disminuía la capacidad de competencia para la colonización respecto a las cepas sensibles<sup>76</sup>. La adquisición de resistencias ha demostrado ser un factor que condiciona pérdida de virulencia del neumococo infectante en modelos experimentales animales<sup>77</sup>. Si la adquisición de resistencias confiere un coste en la transmisibilidad, cabría esperar que al reducir la presión antibiótica se produzca un reemplazo por bacterias sensibles. Sin embargo, si esta hipótesis no es cierta, la disminución del uso de antibióticos no producirá una supremacía de los clones sensibles.

#### **1.2.4.6. Nuevas consideraciones microbiológicas sobre la resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae***

**Heterorresistencia:** los grandes inóculos bacterianos son con frecuencia portadores de unas pocas colonias mutantes ( $10^{-7}$ ,  $10^{-3}$ ), que a la vez son portadoras de genes de resistencia antibiótica<sup>78</sup>. Las pruebas de sensibilidad antibiótica se basan en el fenotipo predominante y no son capaces de identificar esas subpoblaciones que pueden crecer a mayor concentración antibiótica que la inicialmente predicha por la CMI. La eliminación por exposición antibiótica de los neumococos sensibles permite que emerjan las cepas resistentes<sup>79,80</sup>. Esta heterorresistencia da la oportunidad a la bacteria de sobrevivir antes de la adquisición de genes de resistencia para todo el clon. Se ha sugerido que la presencia de heterorresistencia es una de las causas en algunos casos de neumonía asociada al ventilador, de la falta de respuesta al tratamiento antibiótico al que la bacteria es sensible<sup>78</sup>.

**Formación y crecimiento en biopelículas:** las biopelículas (biofilm) son unos ecosistemas microbianos organizados, asociados a una superficie inerte o viva, donde las bacterias conviven en una matriz extracelular de sustancias poliméricas (figura 1.4). Constituye la representación del cambio de las formas de vida bacteriana: las bacterias pasan de un estado planctónico (formas celulares libres, generalmente en medio líquido) a un estado sésil, que permite la nutrición, multiplicación y migración mediante el desprendimiento de la biopelícula. En el seno de las biopelículas, la densidad bacteriana es controlada mediante señales intercelulares que constituyen el llamado *Quórum sensing*: en las colonias de neumococo que crecen en biopelículas, el péptido estimulador de la competencia (CSP) regula la densidad poblacional ejerciendo un efecto bacteriostático autocontrolando los cultivos<sup>81</sup>.

**Figura 1.4:** Formación de biopelícula por *Streptococcus pneumoniae* a los días 1 (A), 2 (B) y 3 (C). Allegrucci. J Bacteriology 2006; 188:2325-35.



Se ha identificado que, durante la infección neumocócica, existen estos dos estados fisiológicos para el neumococo: la forma planctónica, que es la más eficiente para desarrollar bacteriemia, y el crecimiento en biofilm, más eficaz en la neumonía y meningitis<sup>81</sup>. La consecuencia inmediata del crecimiento en biopelículas es que las bacterias son menos sensibles a la acción de los antibióticos, ya que las condiciones de nutrición en la biopelícula, así como la presencia de glicocálix, la hacen de difícil penetración para los antibióticos<sup>82,83</sup>.

#### 1.2.4.7. Tratamiento antibiótico y resistencias: La importancia de la presión antibiótica

Además de los importantes factores genéticos y ambientales, el principal mecanismo para el desarrollo de resistencias es la presión selectiva impuesta por el uso de antibióticos<sup>84</sup>. Diversos estudios han relacionado positivamente el uso de ciertos grupos antibióticos y el desarrollo de resistencias, aumentando éstas conforme crece el consumo de ciertos antibióticos<sup>85</sup>, así como ocurre con los betalactámicos o macrólidos, donde se ha correlacionado su consumo positivamente con mayor resistencia a estos antibióticos, especialmente en el caso de los macrólidos ( $r=0,942$ )<sup>86</sup>. Las diferencias en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas entre macrólidos y betalactámicos favorecen el desarrollo de resistencias a los primeros, evitando el efecto de resistencia a betalactámicos mediante la utilización de dosis elevadas de los mismos para saturar los mecanismos responsables de las resistencias<sup>87</sup>.

Los factores de riesgo epidemiológicos para que un huésped se convierta en un portador (y potencial transmisor) de neumococos resistentes son: el uso reciente de antibióticos, mayor densidad poblacional, bajo nivel económico, contacto con niños menores de 5 años y la asistencia a las guarderías infantiles<sup>88,89</sup>.

El estudio de las cepas de neumococo que colonizan la nasofaringe antes y después de iniciar un tratamiento antibiótico sugiere que las cepas inicialmente sensibles a dicho antibiótico raramente adquieren resistencias *de novo*. El mecanismo responsable de la asociación de uso de antibióticos y resistencias sería el desenmascaramiento de cepas resistentes, que convivían en minoría con las sensibles<sup>90</sup>. El tratamiento antibiótico no erradica definitivamente al neumococo de la nasofaringe y la reducción del estado de portador sería solamente temporal. De esta manera, la supresión de la flora sensible facilita la proliferación de las cepas resistentes o la colonización por neumococos resistentes.

Los siguientes mecanismos explicarían la asociación entre el consumo de antibióticos y la selección de cepas resistentes en el huésped<sup>62</sup>:

- 1- Desenmascaramiento de clones resistentes presentes en baja densidad en la nasofaringe. Es el mecanismo más frecuente.
- 2- Sustitución durante el tratamiento: Se produce por colonización por otras cepas resistentes durante el tratamiento.
- 3- Sustitución tras el tratamiento: el tratamiento antibiótico reduce la flora sensible, por lo que aumenta la probabilidad de infección por cepas resistentes.
- 4- Evolución en el huésped de la resistencia. Desarrollo de mutantes resistentes por la presión antibiótica.

#### **1.2.4.7.1. Medidas de control de la presión antibiótica**

Las medidas de control de la presión antibiótica han demostrado ser eficaces en reducir las tasas de neumococos resistentes. La instauración de una política antibiótica restrictiva en un país de alta prevalencia de resistencias neumocócicas (Taiwán) consiguió detener e incluso invertir el incremento de las resistencias a betalactámicos y macrólidos<sup>91</sup>. Las autoridades sanitarias suecas crearon un programa sanitario específico (programa Strama) para el control del uso de antibióticos y monitorización de las resistencias neumocócicas<sup>92</sup>. Durante un periodo de 10 años (1995-2004), el programa Strama consiguió que se realizara un uso más racional de los antibióticos, así como una tendencia a declinar de las resistencias antibióticas. En un ensayo farmacoepidemiológico controlado en una población de niños de 3-6 años que acudían a guarderías se realizó la intervención de disminuir el uso de antibióticos en las infecciones virales así como la optimización de las dosis y duración del tratamiento antibiótico. Se observó que el grupo con restricción en el uso de antibióticos presentaba menor colonización por neumococo resistente a la penicilina que el grupo control<sup>93</sup>.

Las principales medidas que han demostrado ser eficaces para la reducción de la presión antibiótica son: evitar el uso de antibióticos en procesos

no bacterianos, acortar la duración del tratamiento antibiótico para evitar la selección de cepas resistentes, optimizar al alza las dosis de antibiótico para asegurar concentraciones adecuadas en el sitio de la infección<sup>62</sup>.

#### **1.2.4.7.2. Dinámica de las resistencias**

Las modificaciones de las resistencias antibióticas en un espacio geográfico determinado, a lo largo del tiempo, pueden ser explicadas por modelos matemáticos basados en que el uso de antibióticos condicionaría cambios en la prevalencia de las resistencias, actuando mediante la selección de aquellas cepas que no son sensibles al antibiótico empleado.

Estos modelos asumen que los individuos pueden infectarse o bien por una cepa sensible o por una resistente, y tras la recuperación de la infección retornan al estado inmunitario previo. Es un modelo de competición entre cepas sensibles y resistentes en un huésped y asume que sólo se es portador de una determinada cepa en un momento dado. El efecto del tratamiento sería el de acortar la duración de la infecciosidad por la cepas sensibles, aunque ello podría favorecer la circulación y transmisión de aquellas cepas resistentes<sup>70,94</sup>.

#### **1.2.4.7.3. Limitaciones de los modelos**

El consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias no presentan una relación lineal, debida en parte a las siguientes limitaciones<sup>94</sup>:

- a) La diseminación de resistencias es un proceso dinámico.
- b) La aparición de resistencias durante el tratamiento es un hecho, sobre todo en pautas antibióticas con dosificación insuficiente o en pacientes no cumplimentadores, que seleccionarán cepas resistentes.
- c) Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de cada antibiótico de un mismo grupo dificulta el análisis de la relación entre



los consumos de una misma clase de antibiótico y el desarrollo de resistencias.

El uso de antibióticos influye en la dinámica de las resistencias disminuyendo el porcentaje de cepas sensibles circulantes, mientras que el uso de vacunas antineumocócicas (con agrupación de serotipos que asocian resistencias) facilitaría la disminución de la transmisión de las cepas resistentes. La coexistencia de estos factores ayuda a comprender por qué el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias no siguen una relación lineal.

Sin embargo, la inducción de resistencias por la exposición a antibióticos es un proceso complejo y multifactorial. La presión selectiva hace referencia a las condiciones ambientales que actúan sobre el germen, que no incluyen únicamente el uso de antibióticos, sino también la relación del huésped con el ambiente epidemiológico, el uso de otros fármacos, así como otras condiciones ambientales, que unidas crean un entorno que permite que el microorganismo sobreviva y prolifere con nuevas mutaciones<sup>95</sup>. Además, en una situación de consumo de antibióticos igual a cero, la desventaja biológica de la bacteria portadora de resistencias facilitaría la transmisión de cepas sensibles por estar mejor condicionadas (*fitness cost*). En una situación de uso elevado de antibióticos, se producirá un progresivo desplazamiento de las cepas sensibles y el resurgimiento de las resistentes, alcanzando un nuevo equilibrio<sup>84</sup>.

#### **1.2.4.8. Estado actual de las resistencias. Distribución geográfica**

Múltiples estudios han investigado la prevalencia y evolución de las resistencias antibióticas en determinadas áreas geográficas. El diseño de estos estudios es de carácter longitudinal, prospectivo, y son llevados a cabo por diversos centros de vigilancia epidemiológica a nivel europeo, norteamericano o mundial.

#### 1.2.4.8.1. Prevalencia mundial de resistencias

En los últimos años se han realizado diversos estudios de prevalencia de resistencias, con la participación de laboratorios de diversos países en cada continente. El trabajo más importante en este aspecto es el estudio PROTEKT, de cuatro años de duración (1999-2003), en el que participaron 145 laboratorios de 39 países, que analizó la prevalencia de resistencias en 20.750 aislamientos, invasivos o no, de neumococo. La resistencia global a la penicilina fue del 31,1-36,2% mientras que las resistencias a macrólidos (en este estudio, azitromicina) se situaban en niveles similares: 31-36,3%. Un 38,6% de los aislamientos presentaban multiresistencia (resistencia a dos o más antibióticos). La asociación de corresponsencia fue un hecho común: 73,8% de los aislamientos con resistencia a la penicilina presentaban también resistencia a la azitromicina<sup>96</sup>.

Otro estudio de prevalencia mundial de resistencias es el Alexander Project, desarrollado entre 1998 y 2000, con la participación representativa de 26 países de todo el mundo que aportaron 8.882 cepas de neumococo. La distribución de resistencias a la penicilina y eritromicina mostró gran variabilidad geográfica. En 14 de los 26 países participantes la tasa de resistencia global a la penicilina superaba claramente el 10%, siendo la media de un 31,7%. La resistencia global a macrólidos fue del 24,7%, pero en 19 de los 26 países superaba a la resistencias a penicilina; la tasa de corresponsencia se situaba en 66,8%<sup>97</sup>.

Más recientemente, en 2003, el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY, de implantación en Europa, Norteamérica y Sudamérica, analizó el patrón de resistencias de 2.379 aislamientos de neumococo, que mostraba resultados similares a la prevalencia mundial, con unas tasas de resistencia global a la penicilina del 28,7-33% y variable a macrólidos entre 13,6 y 29%<sup>98</sup>. Un reciente metaanálisis analizó 29 artículos publicados sobre la tasa de resistencia a macrólidos: los resultados de este trabajo mostraron una tasa de resistencia a azitromicina del 27,2% y ligeramente superior para la eritromicina, 30,4%<sup>99</sup>.

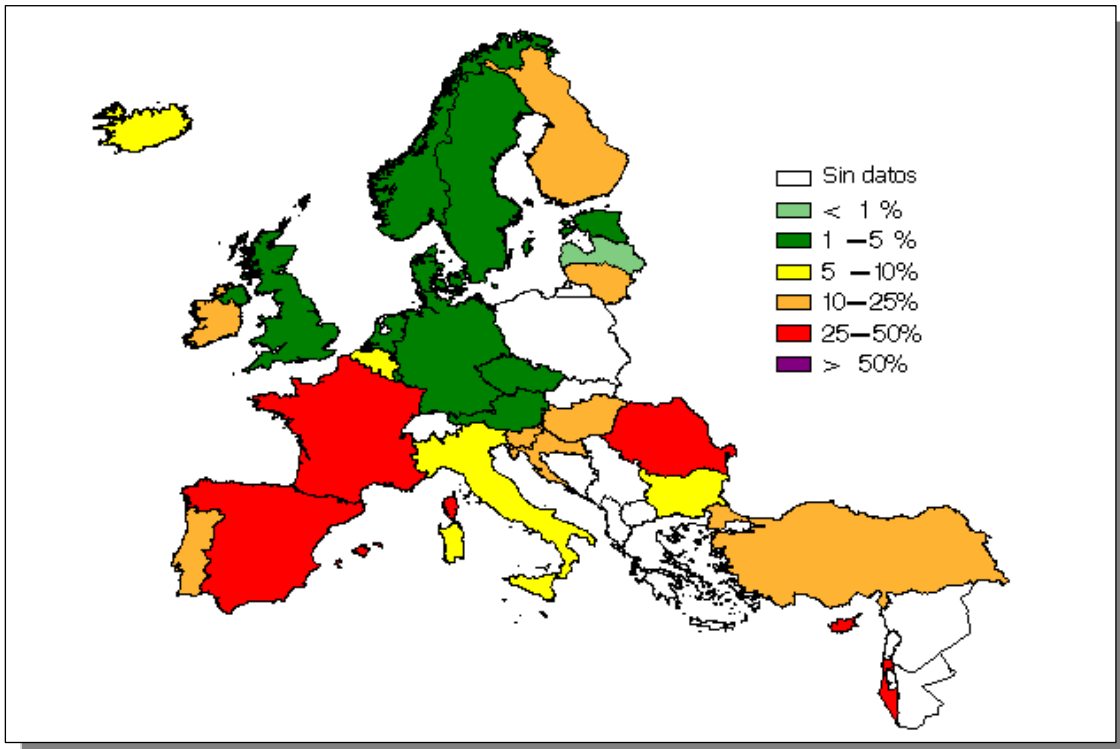
#### **1.2.4.8.2. Prevalencia de resistencias en Estados Unidos: un ejemplo de la dinámica de resistencias**

Aunque la prevalencia de resistencias no es extrapolable de unas zonas geográficas a otras, el estudio del Programa de Vigilancia TRUST (Tracking Resistance in the United States Today), muestra un ejemplo de la dinámica de resistencias en un periodo de tiempo determinado<sup>100</sup>; analizó 27.828 aislamientos de neumococo durante los años 1998-2002, observando que el 33,1-35,6% de los aislamientos de neumococo presentaban algún tipo de resistencia a la penicilina, mientras que un 22,5-27,7% eran resistentes a macrólidos (representados por azitromicina). La tasa de corresponsabilidades entre alta resistencia a penicilina y resistencias a macrólidos fue de 76,3%. Los autores analizaron la evolución de las resistencias en esa población determinada, en dicho periodo de tiempo. Durante los periodos 1998-1999 y 2001-2002, la resistencia a la penicilina aumentó en un 3,7%, pero es más destacable el aumento bianual del 4,8% en las resistencias a la azitromicina, fenómeno atribuido al consumo de antibióticos en la comunidad<sup>101</sup>.

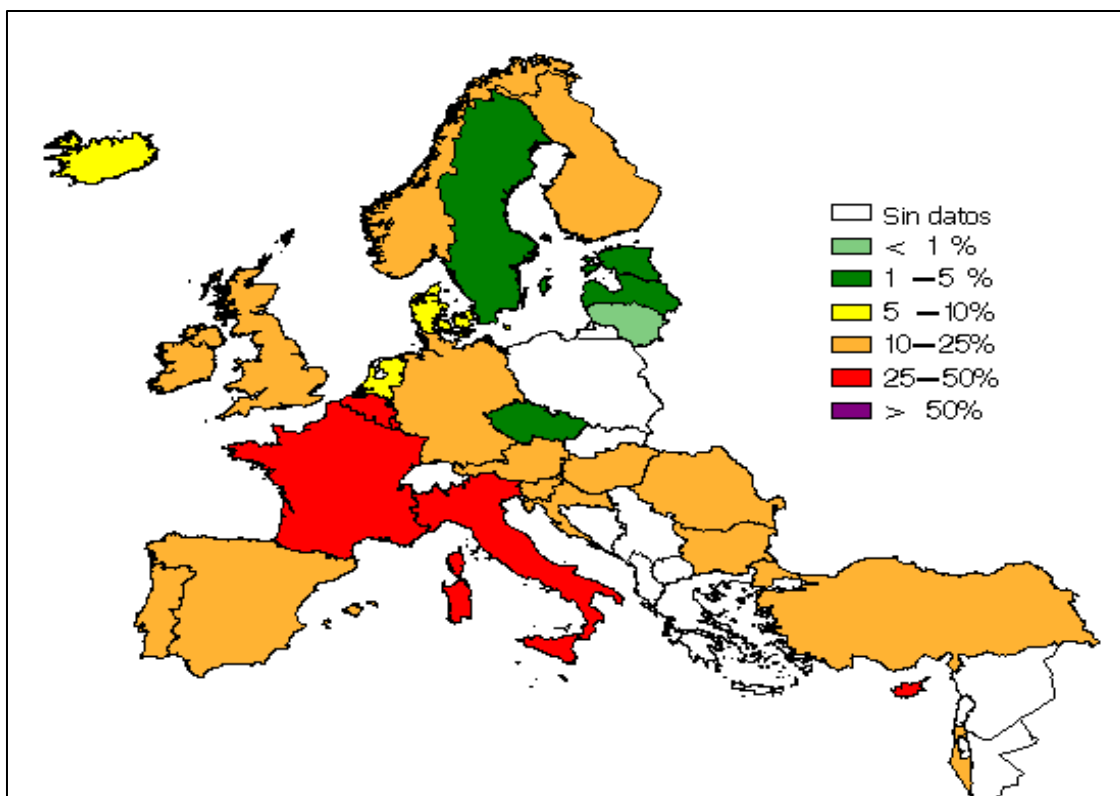
#### **1.2.4.8.3. Resistencias neumocócicas en Europa**

En 1999 se estableció el Sistema Europeo de Vigilancia de Resistencias Antibióticas (EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance Program), 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<sup>102</sup>. Las tasas más elevadas de resistencias a la penicilina se obtuvieron en Francia, Israel y España, y eran aproximadamente de un 30%, fundamentalmente de grado intermedio (78%). La resistencia a la eritromicina fue de un 17% y presentaba un claro gradiente norte-sur, predominando en los países mediterráneos (figuras 1.5 a y b)<sup>103</sup>.

**Figura 1.5a:** Tasas de resistencia global a la penicilina. Europa 2007 (datos procedentes de la EARSS: <http://www.rivm.nl/earss/database/>).

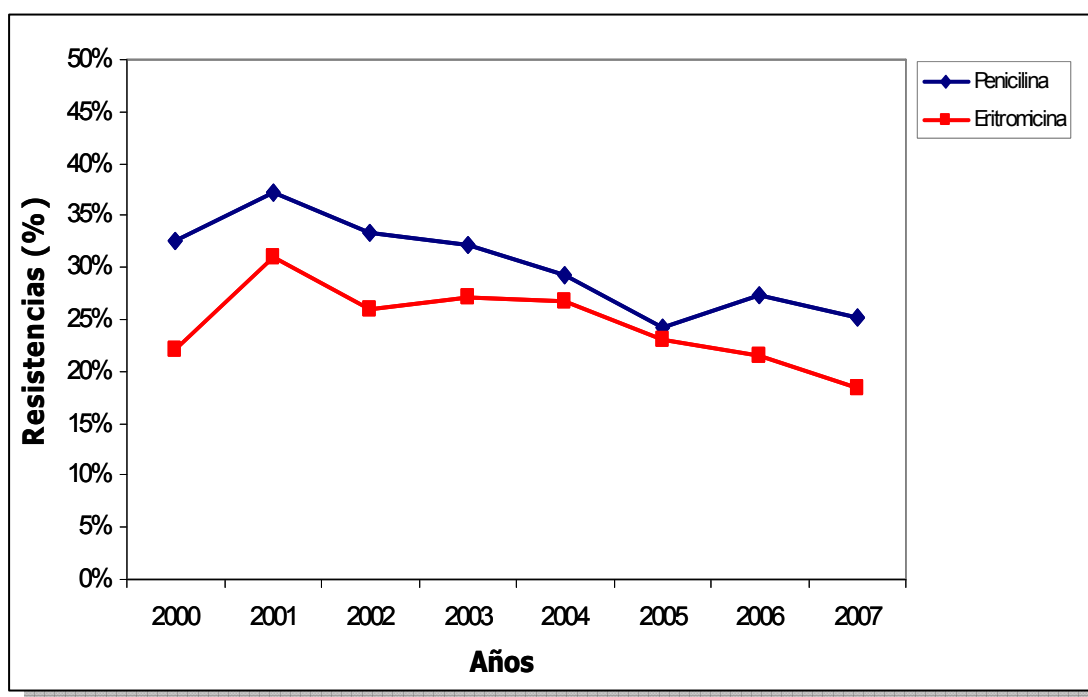


**Figura 1.5b:** Tasas de resistencia global a la eritromicina. Europa 2007 (datos procedentes de la EARSS: <http://www.rivm.nl/earss/database/>).



2003. En los últimos 10 años existe una clara disminución de las tasas de resistencia a la penicilina, que era de un 60% en 1996 y ha descendido a un 35,6% en 2003<sup>105</sup>, pero siempre manteniéndose por encima del 30%. Cuando se realiza el análisis de las muestras procedentes de hemocultivos se observa que, en el mismo periodo de tiempo (2001-2003), las resistencias a la penicilina son menores en muestras invasivas (35,7%) que en el resto de aislamientos (43,9%), y son predominantemente resistencias de grado intermedio (68,5%) (figura 1.6)<sup>68,105-111</sup>. La resistencia a la eritromicina varía entre el 27,7%<sup>105</sup> y 33,7%<sup>112</sup>, situándose en niveles cercanos al 30% y con las características de una resistencia de alto grado: el 98,4% de las cepas presentan fenotipo MLS<sub>B</sub><sup>104</sup>. Los niveles de coresistencia se sitúan globalmente en un 54,7%.

**Figura 1.6:** Evolución de las resistencias a la penicilina y eritromicina en España durante 2000-2007 (datos procedentes de la EARSS).



#### 1.2.4.8.5. Tendencias en las resistencias antibióticas

El análisis de los estudios que valoran la tendencia de las resistencias antibióticas en el tiempo muestra dos patrones claros: durante el periodo 1998-2001 se observa un aumento global de las resistencias, y en años posteriores se aprecia una tendencia a su reducción.

En Estados Unidos se ha descrito un incremento de la resistencia a la penicilina en 3,7% y de 4,8% para la eritromicina durante 1998-2001<sup>70,98</sup>. En España, durante el periodo 2000-2001 se observó un aumento de un 6,9% anual de la resistencia a la penicilina, aunque destaca el incremento cercano al 10% anual (9,3%) en la resistencia a la eritromicina. Sin embargo, distintos estudios de predicción de la evolución de las resistencias realizados por centros de vigilancia de Europa y Estados Unidos muestran una tendencia más esperanzadora<sup>70,103</sup>. Mediante la aplicación de modelos de regresión logística, la EARSS calculó que a partir de 2002 se produciría una tendencia a la disminución de resistencia a la penicilina en un -5,3% al año, mientras se incrementaba en un 5,9% la resistencia a la eritromicina y en un 7,6% la corresponsencia, sobre todo en la población menor de 5 años<sup>103</sup>. Mediante el análisis histórico y la aplicación de modelos teóricos matemáticos, los ABC (Active Bacterial Core Surveillance) de los CDC (Centers for Disease Control) de Estados Unidos coincidían en la reducción de la resistencia a la penicilina (de un -5,3 a un -13,7%), mientras que la resistencia a la eritromicina presentaría un patrón ascendente (entre 2,4% y 4,6%), de la misma manera que la corresponsencia (8,6-40,6%)<sup>70</sup>. La disminución de la resistencia a la penicilina está relacionada con una disminución del consumo de betalactámicos, lo que no sucede en el caso de los macrólidos, que presenta mayor presión antibiótica. Aunque los modelos predictores son de utilidad, las tendencias de las resistencias variarán en función de la presión antibiótica y la implementación de la vacuna conjugada antineumocócica. En un estudio de prevalencia sobre los fenotipos y genotipos de resistencias a macrólidos en España se observó la presencia del fenotipo MLS<sub>B</sub> en el 87,2% de los aislamientos estudiados, y se detectó el gen erm(B), que codifica dicha resistencia de alto grado<sup>113</sup>.

Datos recientes sobre la evolución de las resistencias en España muestran una disminución significativa (de 39,5% en 2001 a 33% en 2003;  $p < 0,05$ ) de la resistencias del neumococo a la penicilina, sobre todo en aislamientos procedentes de pacientes menores de 14 años. Este hecho también se ha observado en las resistencias a la eritromicina, que han experimentado una reducción (de 28,7% en 2001 a 25,7% en 2003;  $p = 0,220$ ), aunque no significativa. Probablemente, la explicación más plausible de este fenómeno es la disminución en el uso de antibióticos betalactámicos, y el desplazamiento de las prescripciones de eritromicina a macrólidos con distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, como la claritromicina o azitromicina, que pueden alcanzar concentraciones subinhibitorias seleccionando clones resistentes<sup>45</sup>.

#### **1.2.5. Medidas de control de la enfermedad neumocócica invasiva. Vacunación antineumocócica**

Una de las mejores estrategias para prevenir la morbilidad y mortalidad por enfermedad neumocócica es la vacunación mediante la protección de los grupos poblacionales más vulnerables frente a la infección neumocócica: niños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades cardiopulmonares. Los componentes inmunogénicos de la vacuna antineumocócica son los polisacáridos capsulares unidos a proteínas, constituyendo así una vacuna conjugada, que consigue de este modo generar una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T. La vacuna neumocócica es una de las vacunas más complejas existentes, ya que es capaz de generar una respuesta frente a 23 infecciones inmunológicamente diferentes<sup>34</sup>. Actualmente están disponibles para su uso en la población las formulaciones heptavalantes, con la cobertura de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F así como la 23-valente, que incluye los serotipos de la vacuna heptavalente y los antígenos polisacáridicos 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; por lo tanto, el conocimiento constante de los serotipos implicados en la enfermedad neumocócica invasiva tiene un papel importante para el desarrollo o modificación de las vacunas.

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)<sup>46</sup>. Durante el periodo de 1996 hasta 2001 se observó un declinar de la enfermedad neumocócica invasiva en un 59% en niños menores de 5 años, que fue más acusado en la población menor de 2 años, donde el descenso de las infecciones neumocócicas causadas por serotipos vacunales fue del 78%. Por otra parte, el efecto protector de la vacuna aplicada en niños también tuvo repercusión en la población adulta no vacunada, 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. Como beneficio adicional, se observó una reducción de la tasa de resistencias del neumococo a la penicilina en un 35%, debido a la asociación de éstas 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. Tras la implantación de la vacuna heptavalente en la población infantil, se observó una reducción significativa de la resistencia a penicilina, que disminuyó en un 57% respecto al periodo pre-vacunal y que alcanzó una reducción máxima del 81% en los niños menores de 5 años<sup>114</sup>. Del mismo modo, la prevalencia de neumococo resistente a la eritromicina experimentó una reducción del 82% en niños menores de 2 años y una caída global del 69% en el periodo del estudio (1999-2002)<sup>115</sup>. Los datos que aportan estos trabajos epidemiológicos son muy interesantes, puesto que la vacunación sistemática infantil confiere cierto grado de protección de la enfermedad neumocócica invasiva por los serotipos vacunales, y modula la expresión de resistencias en población adulta no vacunada.



Sin embargo, a pesar de que las estrategias masivas de vacunación han disminuido la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, se ha observado un incremento de la misma causa por serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente. El desplazamiento de serotipos ha ocasionado un incremento entre el 60 y 140% de enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos poco predominantes en la era prevacunal, principalmente por el 19A<sup>116-118</sup>. En un estudio prospectivo realizado recientemente en nuestro país, se observó un desplazamiento de los neumococos causantes de enfermedad invasiva en los niños hacia los serotipos 1, 5, 6A y 19A<sup>119</sup>. Dada la dinámica de los serotipos de neumococo en la enfermedad invasiva, conocida por el análisis de su tendencia, la estrategia vacunal debería ser adaptable para la prevención, con éxito, de esta enfermedad.

## **2. HIPÓTESIS**

La presencia de resistencias antibióticas en una infección es preocupante para el clínico a la hora de decidir el tratamiento antibiótico empírico: en el caso de *Streptococcus pneumoniae*, el creciente aumento de resistencias a la penicilina y eritromicina se ha convertido en un problema global. El conocimiento de las resistencias antibióticas en nuestro medio podría facilitar la elección de una pauta adecuada de tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de neumonía neumocócica, en espera del estudio de sensibilidad, evitando así incurrir en un fracaso terapéutico, de gran importancia dada la gravedad del proceso. Sin embargo, la influencia de la resistencia a los principales antibióticos utilizados para el manejo de la neumonía comunitaria por *Streptococcus pneumoniae*: betalactámicos, macrólidos y cefalosporinas, es controvertida. Diversos estudios prospectivos dirigidos a demostrar la influencia de las resistencias antibióticas, sobre todo de las resistencias a betalactámicos sobre la mortalidad, han concluido que la infección por neumococo resistente no condiciona mayor mortalidad. La influencia de las resistencias antibióticas en el desarrollo de complicaciones es escasa y quizás afecte, en todo caso, al desarrollo de complicaciones supurativas en pacientes con neumococo resistente a penicilina.

Se pretenden ratificar las siguientes hipótesis de trabajo:

- 1- Existen factores clínicos que permitirían establecer un alto grado de probabilidad de resistencias de *S. pneumoniae* a los antibióticos, en la NAC bacteriémica, previamente a los resultados de susceptibilidad.
- 2- La resistencia antibiótica determinada por métodos *in vitro* no se correlacionaría con la evolución de la neumonía, destacando el papel del huésped como determinante de la evolución.
- 3- Pese a ello, el conocimiento de las resistencias antibióticas puede actuar como un factor que modifique las pautas de tratamiento antibiótico en la neumonía neumocócica bacteriémica.

### **3. OBJETIVOS**

- 1- Conocer en nuestro medio el perfil de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* en la neumonía comunitaria bacteriémica a los principales antibióticos utilizados para su tratamiento: betalactámicos, macrólidos y cefalosporinas.
- 2- Determinar los factores clínicos que, en nuestra experiencia, pueden asociarse con la resistencia a betalactámicos y macrólidos en la neumonía neumocócica bacteriémica.
- 3- Comprobar el significado clínico de las resistencias antibióticas atendiendo al desarrollo de complicaciones o mortalidad.
- 4- Valorar la influencia del conocimiento de las resistencias antibióticas sobre la modificación de los esquemas terapéuticos.

## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **4.1. Descripción, ámbito y duración del estudio**

### **4.1.1. Descripción**

El estudio realizado es de carácter observacional, longitudinal retrospectivo, con la selección de manera consecutiva de aquellos pacientes hospitalizados con el diagnóstico de neumonía neumocócica bacteriémica que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

### **4.1.2. Ámbito**

El ámbito de estudio fueron los hospitales Consorci Hospital General Universitari de València (CHGUV) y Hospital Clínic Universitari de València (HCUV); centros de tercer nivel, de referencia para los departamentos de salud 9 y 5 de la Comunidad Valenciana, respectivamente. El CHGUV dispone de 689 camas hospitalarias para la atención de una población potencial de 351.137 habitantes, mientras que el HCUV cuenta con 623 camas para una población de referencia de 324.174 habitantes. Los pacientes ingresados fueron seleccionados de los servicios de Neumología, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Unidades de Corta Estancia.

### **4.1.3. Duración**

La duración del trabajo fue de seis años. El periodo de recogida de datos se inició en abril de 1998, finalizando en el mismo mes del año 2005, con el objetivo de completar años naturales para identificar posibles variaciones estacionales. Durante el periodo de 1998 a 2001 el estudio fue de carácter retrospectivo, mientras que de 2002 a su finalización, la recogida de casos se realizó de un modo prospectivo.

## 4.2. Pacientes

### 4.2.1. Reclutamiento

Los pacientes fueron seleccionados de manera retrospectiva, a raíz de la identificación del proceso neumónico y la cumplimentación de los criterios de inclusión, tras comprobar la ausencia de algún criterio de exclusión.

### 4.2.2. Criterios de inclusión

El criterio de inclusión fue la presencia de neumonía neumocócica bacteriémica adquirida en la comunidad, en pacientes mayores de 14 años y que precisaban ingreso hospitalario. Se define “neumonía neumocócica bacteriémica” a la presencia de un cuadro clínico compatible consistente en fiebre ( $T^a > 38^\circ\text{C}$ ), tos, expectoración, dolor torácico y disnea junto con la presencia de un infiltrado radiológico de nueva aparición en la radiografía de tórax, además del aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en uno o más hemocultivos realizados antes de transcurrir 48 horas tras el ingreso<sup>8,17,24</sup>.

### 4.2.3. Criterios de exclusión

Los pacientes que presentaban una o más de las siguientes características no fueron seleccionados para el estudio:

- a) Antecedentes de hospitalización en los 14 días previos al ingreso<sup>120</sup>.
- b) Diagnóstico de neumonía tras 48 horas de ingreso<sup>120</sup>.
- c) Adquisición de la bacteriemia tras 48 horas de ingreso.
- d) Bacteriemia neumocócica debida a otras causas (meningitis, endocarditis)
- e) Pacientes diagnosticados de neumonía neumocócica bacteriémica tratados de manera ambulatoria, con el consecuente problema de seguimiento clínico.



### **4.3. Diseño**

#### **4.3.1. Protocolo de trabajo**

La identificación de los casos de neumonía neumocócica bacteriémica se obtuvo merced a la siguiente metodología:

- a) Inicialmente se requirieron a los Servicios de Microbiología del CHGUV y el HCUV los datos de los aislamientos de *S. pneumoniae* en hemocultivos en el primer año del estudio.
- b) Una vez puesto en marcha el protocolo de trabajo, se realizó una búsqueda activa de los casos que cumplían los criterios definidos que se contrastaron y completaron con los hemocultivos con crecimiento de *S. pneumoniae* obtenidos por los Servicios de Microbiología en cada año del estudio.

Los datos se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas en ambos hospitales, tras excluir los casos que no cumplían los criterios de inclusión o tenían alguno de exclusión. Se recogieron distintas variables de interés para el estudio, rechazándose aquellos casos con datos incompletos. Los datos recabados fueron codificados y almacenados en una base de datos informática para su posterior análisis.

#### **4.3.2. Variables analizadas**

En este trabajo se consideraron para el análisis las siguientes variables:

##### **4.3.2.1. Datos demográficos**

Incluyen la edad y sexo de los pacientes, así como el año del episodio de la neumonía y el promedio de la duración del ingreso hospitalario,

denominado “estancia media”. Se definen como “estancia media prolongada” los días de estancia que superan el percentil 75<sup>122</sup>.

#### **4.3.2.2. Comorbilidad y hábitos tóxicos**

##### *a) Hábitos tóxicos:*

- Hábito tabáquico: según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), “fumador” es la persona que ha consumido diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. La cuantificación del hábito se realizó mediante el cálculo de los paquetes/año (número de cigarrillos diarios multiplicados por el número de años que lleva fumando y dividido entre 20).
- Exfumador: se considera a la persona que, habiendo sido fumador, lleva un año sin fumar.
- Hábito enólico: consumo habitual de alcohol en cantidad superior a 80 gramos/día durante el año precedente.
- UDVP: usuarios de drogas ilícitas por vía parenteral.

##### *b) Comorbilidades:*

1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), excluyendo bronquiectasias u otras alteraciones no obstructivas.
2. Comorbilidad cardiológica: antecedentes de insuficiencia cardiaca, valvulopatía o cardiopatía isquémica.
3. Factores asociados a inmunodepresión: incluyen la infección por el VIH, neoplasias hematológicas, trasplante de órgano sólido, esplenectomía, tratamiento con corticoides (al menos 20 mg de prednisona durante las dos semanas previas a la neumonía) y tratamiento quimioterápico en las 4 semanas previas.

4. Neoplasia: enfermedad de órgano sólido en el momento de la presentación de la neumonía o que haya requerido tratamiento quimioterápico durante el año previo.
5. Hepatopatía crónica: afectación hepática de origen tóxico, alcohólico, o vírico, incluyendo la degeneración a cirrosis hepática.
6. Enfermedad renal: historia de enfermedad renal crónica o pacientes con valores de urea y creatinina sanguínea anormales, documentados en la historia clínica.
7. Enfermedad cerebrovascular: evento vascular neurológico central agudo o crónico de causa isquémica o hemorrágica.
8. Diabetes mellitus: Hiperglucemia mantenida (glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl), con necesidad de tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.

#### **4.3.2.3. Manifestaciones clínicas**

##### *a) Síntomas y signos:*

Los síntomas consignados fueron: escalofríos, disnea, tos, expectoración, dolor torácico, artromialgias, cefalea, confusión, náuseas, vómitos y diarrea, así como los días de evolución de los mismos previos al diagnóstico. Se recogieron los signos clínicos de: fiebre (temperatura axilar mayor de 38°C), taquicardia (frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos/minuto), taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/minuto) y presión arterial.

##### *b) Clasificación de la gravedad de la neumonía:*

Para la valoración de la gravedad de la neumonía se utilizó la escala diseñada por Fine en 1997, conocida como clases de riesgo de Fine o PSI (Pneumonia Severity Index)<sup>18</sup>. La escala deriva de un estudio multicéntrico sobre 14.199 pacientes con neumonía, que posteriormente fue validada en más

de 50.000 pacientes en el estudio del PORT (Pneumonia Outcomes Research Team). Mediante un sistema de dos pasos, los pacientes con neumonía se estratifican, según el riesgo de muerte, en 5 clases diferentes. La clase I agrupa a los pacientes menores de 50 años, que no presentan comorbilidades ni signos ni síntomas de gravedad. En un segundo paso, los pacientes que no han sido asignados a la clase I se clasifican en clases II a V basándose en la puntuación obtenida por las variables demográficas (edad, sexo, vivir en asilo o residencias) y por la existencia de comorbilidades (neoplasia, enfermedad hepática, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal), exploración física (confusión, taquipnea, taquicardia, hipotensión sistólica, hipotermia o hipertermia) y hallazgos radiológicos y analíticos (acidemia, urea sérica elevada, hiponatremia, hiperglucemia, anemia, hipoxemia y derrame pleural). La puntuación asignada se corresponde con las siguientes clases de riesgo: clase II, <70; clase III, 71-90; clase IV, 91-130 y clase V, >130 puntos. El riesgo de muerte se incrementa con la clase de riesgo, así, los pacientes con clase de riesgo I-II, presentan una mortalidad del 0,1-0,6%, siendo más elevada en la clase III (0,9-2,8%), y aumentando significativamente en las clases IV (8,2-9,3%) y V (27-29,2%). Dada la adecuada identificación de los pacientes con menor riesgo de muerte, esta escala es de utilidad para la decisión del ingreso hospitalario en los pacientes con neumonía.

#### **4.3.2.4. Variables analíticas y radiológicas:**

La descripción radiológica de la neumonía se basó en el carácter lobar, multilobar, en el caso de que participaran dos o más lóbulos pulmonares, afectación bilateral y aparición de derrame pleural, de la misma.

Se consideraron para el estudio los siguientes parámetros analíticos obtenidos bien en el momento del diagnóstico (visita a urgencias) o determinados en no más de 24 horas tras el mismo.

a) *Bioquímica sanguínea:* La determinación de los niveles de glucemia fue en mg/dl, considerando hiperglucemia cifras superiores a 126

mg/dl. Se estableció que existía urea sanguínea elevada ante cifras superiores a 42 mg/dl o 7 mmol/L. Se determinaron las proteínas séricas totales (medidas en g/dL), definiendo hipoalbuminemia como cifras inferiores a 3,2 g/dL.

b) *Hemograma*: Se analizaron los parámetros del hemograma que han demostrado estar relacionados con un peor pronóstico de la neumonía o desarrollo de complicaciones<sup>121</sup>. Se consideró leucopenia cuando la cifra de leucocitos era menor de  $4.0 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ , leucocitosis en valores superiores a  $11 \times 10^9/\text{L}$  y neutropenia cuando los neutrófilos totales eran inferiores a  $500/\mu\text{L}$ . Se consideró anemia cuando los valores de la hemoglobina eran inferiores a 13,5 g/dL o ante un hematocrito inferior a 30%.

c) *Gasometría arterial*: Se recogieron los datos de la  $\text{paO}_2$ ,  $\text{paCO}_2$  y pH, ajustadas a la  $\text{FiO}_2$ , siempre que fuera posible. El punto de corte de la  $\text{paO}_2$  para considerar hipoxemia fue 60 mmHg.

#### 4.3.2.5. Tratamiento antibiótico

Se realizó una historia detallada sobre la antibioterapia previa (definida como uso de antibióticos desde 3 meses a 24 horas antes del comienzo de la bacteriemia), los grupos antibióticos utilizados y su duración. Se definió **fallo del tratamiento antibiótico previo** como la suma de: a) haber recibido tratamiento antibiótico de manera ambulatoria y b) aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en hemocultivos tras el inicio del tratamiento antibiótico o a las 48 horas de finalizarlo<sup>123</sup>.

Las pautas antibióticas empíricas utilizadas en el momento del diagnóstico fueron consignadas, así como los cambios que se producían durante su ingreso por los siguientes motivos: a) *Desescalamiento* del tratamiento antibiótico o ajuste del espectro: se define como el impacto que tiene la información microbiológica (microorganismos aislados y perfil de resistencias) en la modificación de la pautas antibióticas empíricas, mediante la reducción del espectro antibiótico con el fin de que sea lo más delimitado posible<sup>124,125</sup>; b) fracaso terapéutico, en los pacientes que precisaron una

ampliación del espectro antibiótico o cambio de la pauta. Se consideró **tratamiento antibiótico definitivo** como aquel que permanece inalterable o que incorpora las modificaciones descritas tras el conocimiento del perfil de resistencias.

Se definió **tratamiento discordante** como aquella pauta antibiótica que no incluía algún fármaco al que el neumococo aislado fuera completamente sensible, y **concordante** cuando se administró al menos un antibiótico al que el neumococo fuese sensible.

Dado el carácter observacional del estudio, el tratamiento antibiótico pautado durante el ingreso y las diversas modificaciones del esquema terapéutico fueron siempre a criterio del facultativo responsable del paciente.

#### 4.3.2.6. Parámetros de evolución

Se valoraron el desarrollo de complicaciones y mortalidad durante el ingreso hospitalario y tras 30 días de seguimiento, así como su relación con las resistencias antibióticas. Las complicaciones acontecidas se clasificaron del siguiente modo:

- a) *Complicaciones supurativas*: agrupa al derrame pleural paraneumónico, empiema, absceso pulmonar, endocarditis y meningitis.
- b) *Complicaciones respiratorias*: incluye el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda, definida como una  $paO_2 < 60$  mmHg o saturación de oxígeno menor de 90% (sin oxígeno suplementario), necesidad de soporte respiratorio de manera no invasiva, o bien intubación oro-traqueal y ventilación mecánica.
- c) Afectación sistémica, por presencia de alguna de las siguientes situaciones: fracaso renal agudo, definido por aumento de los niveles de creatinina sérica de 0,5 mg/dl por encima de su valor previo, aumento mayor del 50% de su valor basal o pérdida superior al 50%

del aclaramiento de creatinina en un breve espacio de tiempo<sup>126</sup>. Shock séptico definido por la hipotensión inducida por la sepsis (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o diastólica menor de 60 mmHg) mantenida a pesar de la adecuada reposición de fluidos o uso de drogas vasoactivas<sup>127</sup>. Fracaso multiorgánico se define como la alteración de la función de los órganos en un paciente gravemente enfermo que la homeostasis no puede mantener sin intervención<sup>131</sup>.

d) Ingreso en UCI.

Además de la aparición de complicaciones, se utilizó la estancia media por encima del percentil 75 como un parámetro de evolución desfavorable en el grupo de pacientes que sobrevivían.

Para el análisis de la mortalidad, se excluyeron aquellos casos fallecidos en las primeras 24 horas tras el diagnóstico, ya que ese periodo de tiempo es demasiado precoz como para atribuirlo a un potencial fracaso antibiótico, analizándose la mortalidad hasta los 30 días tras la neumonía; tras dicho periodo temporal es difícil atribuir la mortalidad directamente a la neumonía<sup>128,129</sup>.

#### **4.4. Métodos: Estudio microbiológico**

##### **4.4.1. Obtención de las muestras**

La obtención de los hemocultivos se realizó en todos los pacientes con el diagnóstico de neumonía que presentaban fiebre, independientemente de que hubiese recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso. La extracción de la sangre se realizó mediante venopunción de las venas del antebrazo, asegurando la asepsia de la zona mediante la limpieza con alcohol etílico de 70°C durante 30 segundos, seguido de la aplicación de povidona yodada al 10% durante 1 minuto, dejando secar y abarcando una superficie de 2-3 cm<sup>2</sup>. El volumen de sangre recomendado para cada hemocultivo fue de 10-30 ml por extracción. Posteriormente la sangre se inoculó en los frascos de hemocultivo

aerobio y anaerobio del sistema BacT/Alert® (Biomérieux, Hazelwood, MO., USA). Se considera una extracción para hemocultivo a la sangre obtenida de una única venopunción, independientemente de los frascos en los que sea inoculada. El transporte al laboratorio de Microbiología se realizó de manera inmediata, y en los casos en los que no fue posible, se conservaron en estufa a 35°C para su posterior traslado al laboratorio lo más precozmente posible, pero siempre antes del transcurso de 8 horas tras la extracción<sup>130</sup>.

#### 4.4.2. Procesamiento de los hemocultivos

La incubación de los hemocultivos se basa en los sistemas automáticos de monitorización continua; en este estudio se utilizó el sistema BacT/Alert®. Este sistema realiza agitación continua de los frascos, con lecturas de resultados cada 10 minutos y notifica de manera inmediata los resultados positivos. Utiliza técnicas no invasivas para la lectura, basándose en el aumento de CO<sub>2</sub> producido por el crecimiento microbiano, que se detecta por un sensor colorimétrico interno situado en el fondo de los frascos<sup>37,131,132</sup>.

#### 4.4.3. Identificación del microorganismo

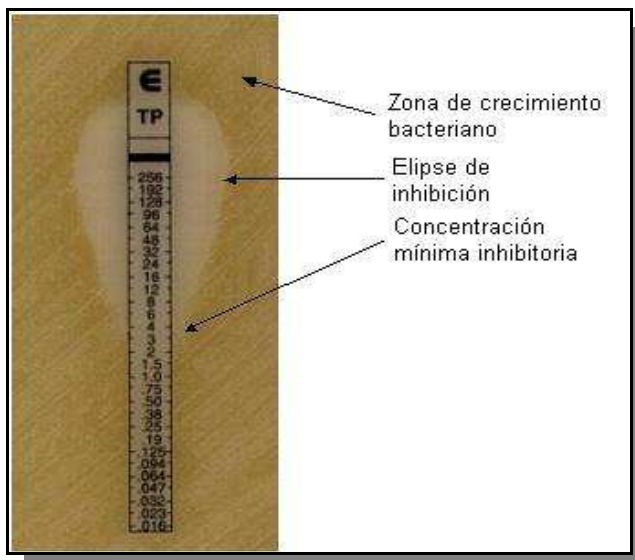
Tras la detección de crecimiento en un frasco de hemocultivo, se realiza una extracción de 2 ml para realizar:

- a) Dos frotis para tinción de Gram
- b) Subcultivo en diferentes medios: agar sangre, agar chocolate, agar sangre enriquecido, caldo BHI (Brain Heart Infusion). La identificación por la tinción de Gram de algún microorganismo específico, (por ejemplo diplococos gram positivos), guiará el medio a emplear para la incubación y posterior estudio de sensibilidades antibióticas, en este caso agar sangre. Para la identificación de *Streptococcus pneumoniae* se utilizarán discos de bacitracina y optoquina y la solubilidad en bilis-esculina.



#### 4.4.4. Estudio de sensibilidad antibiótica. Antibiograma

A la vez que se realiza la identificación del microorganismo, se procede a realizar el antibiograma. En este trabajo el método utilizado para determinar la sensibilidad antibiótica fue el uso de tiras de gradiente antibiótico: E-test® (AB Biodisk, Solna, Suecia) (figura 4.1).



**Figura 4.1:** Tiras reactivas con gradiente de antibiótico E-test® para las determinaciones de las CMI.

El proceso se realiza mediante la colocación de unas tiras de antibiótico con una concentración conocida, variable y graduada, sobre las placas de agar sangre Mueller Hinton, donde se ha sembrado neumococo. Tras la incubación, se obtiene un gradiente de crecimiento donde se puede identificar el punto de inhibición que corresponderá a la CMI (concentración mínima inhibitoria) para un antibiótico determinado. Es un test semicuantitativo y los resultados se expresan en µg/ml.

##### 4.4.4.1. Concentraciones mínimas inhibitorias

Los criterios para la definición de la sensibilidad antibiótica, dependiendo de la CMI, fueron los establecidos por el CLSI (Clinical Laboratories Standards Institute; antiguo NCCLS) en su edición de 2005, actualizándolos en los aislamientos de nuestra serie para el análisis de las resistencias<sup>133</sup>.

a) *Penicilina*: Se consideraron cepas sensibles aquellas que presentaban una CMI  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/ml}$ , sensibilidad intermedia para una CMI entre 0,12 y 1  $\mu\text{g/ml}$  y resistente ante una CMI  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ .

b) *Eritromicina*: Las cepas con una CMI  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  se consideraron resistentes.

c) *Cefotaxima*: Se utilizaron los puntos de corte para aislamientos no meníngeos: Fueron sensibles las cepas que presentaban CMI  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ , presentaban sensibilidad intermedia para una CMI de 2  $\mu\text{g/ml}$  y se consideró resistente para una CMI  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ .

Se definió corresponsencia a la obtención de cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina que asociaban resistencia a la eritromicina y multiresistencia como la resistencia establecida a dos o más antibióticos.

#### **4.5. Aspectos éticos**

La privacidad de los pacientes se garantizó codificando cada caso con las iniciales y número de historia clínica hospitalaria, sin obtener ningún otro dato identificativo personal. Los datos clínicos de los casos se introdujeron en una base de datos informática, cuyo manejo fue exclusivo del investigador, custodiando la confidencialidad de los mismos.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del CHGUV.

#### **4.6. Análisis estadístico**

Se realizó una primera exploración de las variables mediante estadística descriptiva, expresando los resultados de las variables cuantitativas como medias y desviación estándar (DE) y las proporciones mediante porcentajes en las cualitativas. Para una mejor aproximación, se transformaron las siguientes

variables inicialmente recogidas como cuantitativas, en categóricas dicotómicas: frecuencia respiratoria (en mayor de 30 respiraciones por minuto), edad (en mayor de 70 años), presión arterial sistólica (en menor de 90 mmHg), pH (en menor de 7,35), presión arterial de oxígeno (en menor de 60 mmHg), glucosa (en mayor de 126 mg/dl), hemoglobina (menor de 13,5 g/dL) hematocrito (inferior a 30%) y leucocitos (en menor de  $4.0 \times 10^9/L$ , o mayor de  $11 \times 10^9/L$ ). Se determinaron el percentil 75 de los días de estancia en el grupo de supervivientes. Para establecer los factores potencialmente asociados a las resistencias y los factores que influyen en el desarrollo de complicaciones y mortalidad, se realizó un análisis univariante de las variables sociodemográficas, comorbilidades, semiológicas, radiológico-analíticas, tratamiento antibiótico y evolución. Las variables continuas fueron analizadas utilizando la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, según fuera necesario, y las categóricas mediante la prueba de  $X^2$  (utilizando la corrección de Yates cuando fuera necesario) o el test de Fisher, si la distribución no cumplía criterios de normalidad. Para el establecimiento de la medida de asociación, se calcularon las distintas Odds ratio (OR) como medida de probabilidad de que el hecho ocurra, calculando además sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Posteriormente se realizó un análisis multivariante por regresión logística (procedimiento hacia delante), utilizando como variable dependiente las distintas resistencias antibióticas y la presencia o ausencia de complicaciones y mortalidad, mientras que las covariables fueron aquellas que mostraron significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el análisis univariante y las que presentaban plausibilidad clínica. Asimismo, se calcularon las OR e intervalos de confianza al 95% para establecer los factores de riesgo asociados a las variables dependientes estudiadas. El estudio de los datos de supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier, comparando las curvas de supervivencia obtenidas por el método de rangos logarítmicos de Mantel-Cox. Se consideraron como datos censurados cuando el tiempo de seguimiento finalizó antes de producirse el evento de estudio o antes de completar el periodo de observación. El grado de significación estadística aceptado para cada tipo de análisis fue de  $p < 0,05$ . El manejo de datos con su almacenamiento y análisis estadístico se efectuó utilizando el programa estadístico SPSS v.15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.).

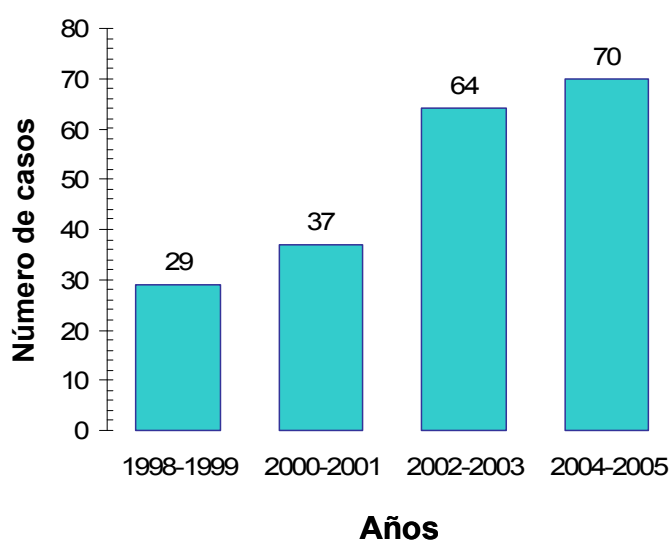
## **5. RESULTADOS**

## 5.1. Descripción de la población

### 5.1.1. Datos demográficos

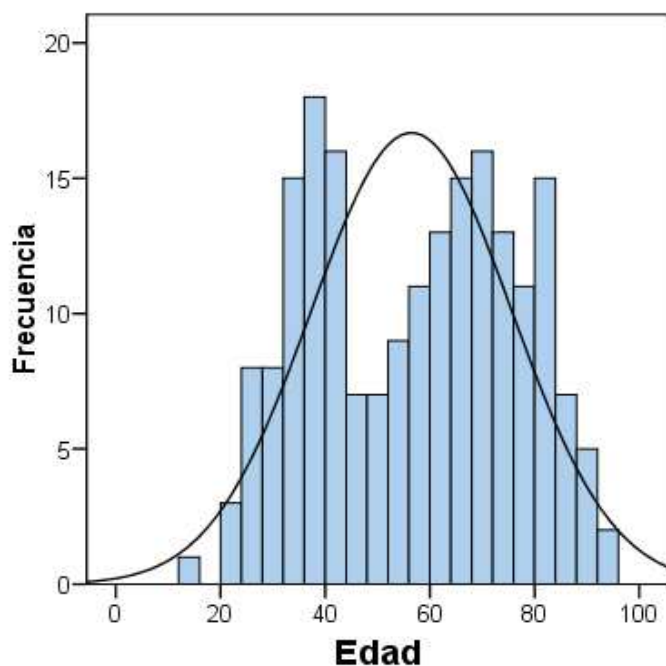
Se incluyeron en el estudio 200 casos de neumonía neumocócica bacteriémica. La distribución de los casos durante el periodo del estudio se muestra en la figura 5.1.

**Figura 5.1:** Distribución bianual de los casos.



Los pacientes presentaron una estancia media de ingreso hospitalario de 12,3 (13,2) días (rango 1-123). La variable utilizada como marcador de peor evolución en los pacientes supervivientes fue la estancia media prolongada, definida como los días de ingreso que superan el percentil 75, que en nuestra serie fueron 15 días de hospitalización y que mostraban 38 pacientes (19%).

La edad media de los pacientes fue de 56,5 (19,1) años, con un rango de 14-93 años. La distribución de edades se muestra en la figura 5.2.

**Figura 5.2:** Distribución de edades de la serie.

Destacan dos picos de mayor acumulación de casos en el intervalo de edad de 30 a 45 años y de 65 años en adelante. En el subgrupo de pacientes con edad avanzada (mayores de 65 años), la distribución de frecuencias fue la siguiente: los enfermos mayores de 65 años (82 casos) representaban el 41%; de ellos, 59 pacientes (29,5%) eran mayores de 70 años y 43 casos (21,5%) eran mayores de 75 años.

La mayoría de los pacientes eran hombres 131 (65,5%).

### 5.1.2. Factores de comorbilidad

a) Hábitos tóxicos: presentaban hábito tabáquico 103 pacientes (51,5%) y 26 (13%) eran exfumadores. En 44 casos (22%) se detectó hábito enólico. Se identificó uso de drogas por vía parenteral (UDVP) en 12 pacientes (6%).

b) Comorbilidades: en la mayoría de los enfermos (149, 74,5%) se halló algún factor de comorbilidad (tabla 5.1).

**Tabla 5.1:** Relación de factores de comorbilidad.

Comorbilidad	n (%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	88 (44)
Inmunodepresión	62 (31)
Hepatopatía	47 (23,5)
Diabetes mellitus	36 (18)
Neoplasia	15 (7,5)
Insuficiencia renal	13 (6,5)
Insuficiencia cardíaca	2 (1)
Enfermedad cerebrovascular	2 (1)

La patología más frecuentemente asociada al episodio de neumonía fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en 88 pacientes (44%). En 62 pacientes (31%) se identificó algún tipo de inmunodepresión, farmacológica, asociada a la infección por el VIH o bien relacionada con neoplasias hematológicas (tabla 5.2), coexistiendo más de un factor en 14 casos. Se detectaron antecedentes de hepatopatía en 47 casos (23,5%), siendo más frecuente la secundaria a etiología vírica (33 casos) seguida de cirrosis hepática (9 pacientes) y la relacionada con el consumo de alcohol (5 casos). La presencia de diabetes mellitus se observó en 36 pacientes (18%). Se objetivaron antecedentes de neoplasia en 15 pacientes (7,5%) distribuidas de la siguiente manera: neoplasia pulmonar en 5 gástrica, en 3, cáncer de mama en 2, adenocarcinoma de próstata en 2, mesotelioma en 1, neoplasia de recto en 1 y carcinoma vesical en 1. En 13 casos (6,5%) se detectó la existencia de insuficiencia renal crónica como enfermedad de base. Se observó insuficiencia cardíaca congestiva únicamente en 2 casos (1%), así como enfermedad cerebrovascular en otros 2 (1%).

**Tabla 5.2:** Factores de inmunodepresión.

Inmunodepresión		n (%)
Infección VIH		37 (59,7%)
Farmacológica		22 (35,5%)
	Quimioterapia	16
	Tratamiento con corticoides	6
Neoplasia hematológica		16 (25,8%)
	Mieloma múltiple	9
	Linfoma	4
	Leucemia linfática crónica	2
	Timoma	1
Esplenectomía		1 (1,6%)

Factores de inmunodepresión (62 pacientes, 31%), con coexistencia de más de un factor en 14 pacientes.

### 5.1.3. Características clínicas

#### 5.1.3.1. Síntomas y signos

El tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico de la neumonía fue de 3,6 (2,8) días (rango, 1-20). Los síntomas más frecuentes fueron: la tos, presente en 143 pacientes (71,5%), acompañada de expectoración en 112 de ellos (56%), dolor torácico en 103 enfermos (51,5%), disnea en 98 casos (49%) y escalofríos en 25 (12,5%). Treinta y tres pacientes (16,5%) mostraban confusión en el momento del diagnóstico de la neumonía.

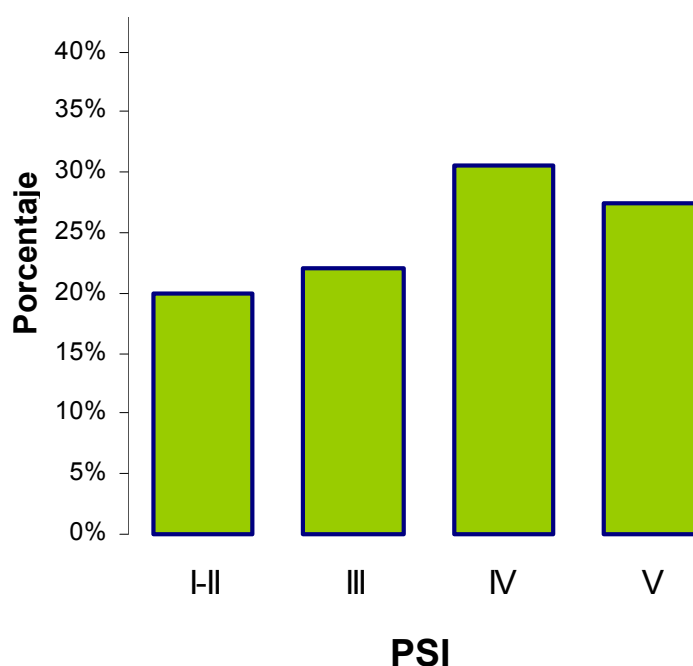
El signo más frecuente fue la fiebre, detectada en la mayoría de los casos (188, 94%), con una temperatura media de 38,2°C (0,9) (35-40°C). Más de un tercio de los pacientes, 73 (36,5%) presentaban una frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto. En 26 casos (13%) se objetivaron cifras de presión arterial sistémica inferiores a 90 mmHg.



### 5.1.3.2. Gravedad de la neumonía

La distribución de los pacientes según las clases de riesgo de Fine fueron: grado I-II, 40 pacientes (20%), grado III, 44 casos (22%) y grado IV-V, 116 pacientes (58%) (figura 5.3). En 51 pacientes de las clases de riesgo I-III se identificaron las siguientes condiciones de gravedad que motivaron el ingreso hospitalario: hipoxemia en 20 casos, afectación multilobar en 19 pacientes y derrame pleural en 12 casos. La hepatopatía fue el único factor de comorbilidad más frecuentemente observado en el grupo de bajo riesgo: PSI I-III, 27 (32,1%) frente a 20 (17,2%) del grupo IV-V;  $p=0,014$ . Los pacientes con menor gravedad de la neumonía, presentaron una estancia hospitalaria inferior que los de los grupos más graves: 9,6 (6,6) frente a 14,3 (16,1) días, respectivamente.

**Figura 5.3:** Distribución de casos según la gravedad de la neumonía.



#### **5.1.4. Datos radiológicos y analíticos**

##### **5.1.4.1. Hallazgos radiológicos**

El patrón radiológico más frecuentemente observado fue el infiltrado alveolar que afectaba únicamente a un lóbulo pulmonar, presente en 150 casos (75%). En 26 pacientes (13%) la afectación radiológica era multilobar, y bilateral en 13 (6,5%). Asociaban derrame pleural 29 neumonías (14,5%).

##### **5.1.4.2. Alteraciones analíticas**

a) Bioquímica sanguínea: la determinación de los niveles de glucosa, urea y creatinina en sangre se realizó en todos los pacientes. Se detectó hiperglucemia en la fase aguda de la neumonía en 83 pacientes (41,5%), con unos niveles medios de 209,6 (93,5) mg/dl (rango 127-673) en dicho grupo. En 123 casos (61,5%), las cifras de urea eran superiores a 42 mg/dl (7 mmol/L), con una media en este grupo de 93,1 (54,9) mg/dl (rango 42-459).

b) Hemograma: el dato analítico predominante fue la presencia de leucocitosis, con unas cifras medias de  $14,7 \times 10^9$  leucocitos /L ( $8,6 \times 10^9$ ). Dieciocho pacientes (9%) presentaban leucopenia y únicamente 2 (1%) asociaban neutropenia. Veintiséis enfermos (13%) mostraban un hematocrito menor del 30%. Las cifras medias de hemoglobina del grupo fueron de 12,5 (2,1) g/dL (7,6-18,7).

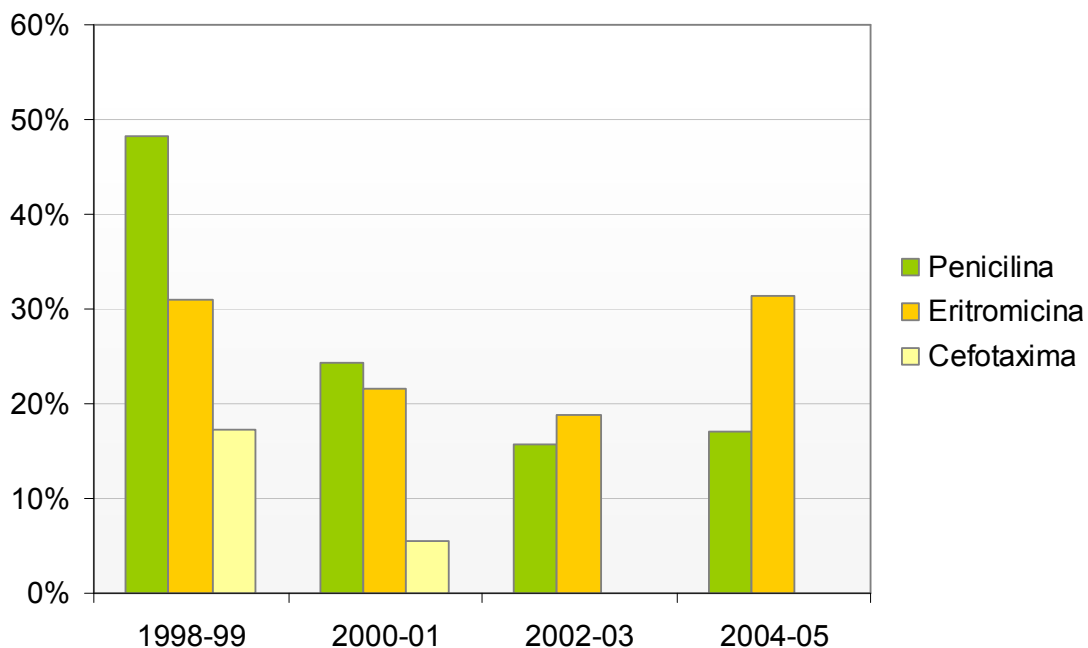
c) Gasometría arterial: se realizó gasometría arterial a 146 pacientes, objetivándose unas cifras medias de  $paO_2$  de 60,5 mmHg (23,1-126). En 77 enfermos (53,1%) la  $paO_2$  fue menor de 60 mmHg. En 19 casos (13%), el nivel de pH fue inferior a 7,35.

## 5.2. Características microbiológicas

### 5.2.1. Aislamientos

El tiempo transcurrido desde la toma de muestras hasta la identificación del microorganismo fue de 2,3 (1,3) días (rango 1-7 días). *Streptococcus pneumoniae* se aisló en 200 hemocultivos, en 68 de ellos (34%) en más de una toma. En 24 pacientes (12%) se obtuvieron, además, aislamiento de neumococo en otras muestras: líquido pleural en 14 casos (7%) y en esputo y broncoaspirado en 8 (4%) y 2 (1%) pacientes, respectivamente. La distribución de las resistencias a lo largo del periodo del estudio fue variable. Se observó una tendencia a la disminución del porcentaje de resistencias en el caso de la penicilina y cefotaxima y del mismo modo para la eritromicina, aunque volvió a aumentar en los años finales del estudio (figura 5.4).

**Figura 5.4:** Distribución de las resistencias antibióticas a lo largo del tiempo del estudio.



### 5.2.2. Fenotipos de sensibilidad antibiótica

Se observó resistencia del neumococo a algún tipo de antibiótico en 70 aislamientos (35%), distribuida de la siguiente manera: resistencia a la penicilina en 45 pacientes (22,5%), resistencia a la eritromicina en 51 (25,5%) y resistencia a la cefotaxima en 7 neumonías (3,5%) (tabla 5.3)

**Tabla 5.3:** Patrones de resistencia antibiótica.

	Resistencia intermedia a penicilina	Alta resistencia a penicilina	Resistencia a eritromicina	Resistencia a cefotaxima
Sensible a penicilina			25	1
Resistencia intermedia a penicilina	<b>37</b>		22	4
Alta resistencia a penicilina		<b>8</b>	4	2
Sensible a eritromicina	15	4		2
Resistencia a eritromicina	22	4	<b>51</b>	5
Sensible a cefotaxima	33	6	46	
Resistencia a cefotaxima	4	2	5	<b>7</b>

Sensible a la penicilina: CMI  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/ml}$ ; sensibilidad intermedia a la penicilina: CMI 0,12-1  $\mu\text{g/ml}$ ; resistente a la penicilina: CMI  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ; sensible a la eritromicina: CMI  $< 1$   $\mu\text{g/ml}$ ; resistente a la eritromicina: CMI  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ; sensibilidad a la cefotaxima: CMI  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ; sensibilidad intermedia a la cefotaxima: CMI 2  $\mu\text{g/ml}$ ; resistente a la cefotaxima: CMI  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ . CMI: concentración mínima inhibitoria.

#### 5.2.2.1. Resistencia a la penicilina

La mayoría de los neumococos no sensibles a penicilina mostraban un tipo de resistencia de grado intermedio (CMI entre 0,12 y 1  $\mu\text{g/ml}$ ), que se daba en 37 aislamientos (18,5%), mientras que, únicamente 8 casos (4%) presentaban resistencia de alto grado (CMI  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ).

#### **5.2.2.2. Resistencia a la eritromicina**

Fue el tipo de resistencia antibiótica más frecuentemente detectado y era fundamentalmente de alto grado (50 casos, 25%) y únicamente un aislamiento presentaba resistencia de grado intermedio.

#### **5.2.2.3. Resistencia a la cefotaxima**

La cefotaxima fue el antibiótico que menos resistencias mostró: 7 aislamientos (3,5%), predominando ampliamente el fenotipo sensible.

#### **5.2.2.4. Corresistencia**

La resistencia combinada a la penicilina y eritromicina se observó en 26 cepas, lo cual representa el 57,7% de los aislamientos resistentes a la penicilina y el 37,1%, del total de los neumococos no sensibles.

#### **5.2.2.5. Multirresistencia**

Se detectó resistencia a dos o más antibióticos en 29 aislamientos (41,4%), de ellos, únicamente 4 cepas (5,7% de los aislamientos no sensibles) presentaron resistencia a los tres fármacos analizados en el estudio.

### **5.3. Tratamiento antibiótico**

#### **5.3.1. Tratamiento antibiótico previo**

En 25 pacientes (12,5%) se constató uso de antibioterapia previo al diagnóstico de la neumonía, con una duración media de 3,8 (2,1) días (1-7).

Los antibióticos utilizados se muestran en la tabla 5.4: el principal grupo antibiótico fueron los betalactámicos, administrados en 16 casos (64%) seguido de los macrólidos, en 7 neumonías (28%); no existían diferencias significativas en el número de días de tratamiento previo entre los dos grupos: 3,5 (1,9) frente a 3,6 (2), respectivamente ( $p=0,701$ ).

**Tabla 5.4:** Antibióticos administrados previo al diagnóstico.

Antibiótico	n
Amoxicilina/ ácido clavulánico	13
Claritromicina	6
Cefuroxima	3
Azitromicina	1
Levofloxacino	1
Otros	1

El tratamiento empírico previo fue discordante respecto a la sensibilidad antibiótica en 11 neumonías (44%).

### 5.3.2. Tratamiento antibiótico empírico tras el diagnóstico de la neumonía

Las distintas pautas antibióticas empleadas tras el diagnóstico de la neumonía y previamente al conocimiento de las resistencias fueron empíricas. Se administraron antibióticos durante las primeras 10 horas tras el diagnóstico a 186 pacientes (93%); en 14 pacientes no fue posible recuperar la información del tratamiento antibiótico administrado. El tiempo medio que transcurrió entre el momento del diagnóstico y la primera dosis antibiótica fue de 5,8 (2,5) horas (rango 1-10), que se administró antes de 8 horas en la mayoría de los pacientes (175, 87,5%) y de manera precoz (antes de transcurrir 4 horas) en 61 casos (30,5%).

### 5.3.2.1. Pautas antibióticas empleadas tras el diagnóstico de la neumonía

El tratamiento antibiótico se administró con mayor frecuencia como monoterapia en 100 casos (53,8%) frente a la terapia combinada en los 86 (46,2%) restantes (tabla 5.5).

**Tabla 5.5:** Pauta antibiótica inicial.

Antibióticos		n
Monoterapia		100
	Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación	39
	Amoxicilina/clavulánico	29
	Quinolonas 3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup> generación	25
	Macrólidos	2
	Otros	5
Tratamiento combinado		86
	Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación y macrólidos	63
	Amoxicilina/clavulánico y macrólidos	6
	Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación y quinolonas 3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup> generación	5
	Otras	12

La combinación antibiótica más comúnmente empleada fue la de cefalosporinas de tercera generación y macrólidos, que se pautó en 63 neumonías, seguida del tratamiento con cefalosporinas de tercera generación como monoterapia (39 casos), amoxicilina/ácido clavulánico (29 casos) y levofloxacino (25 pacientes). El resto de combinaciones antibióticas se expresan en la tabla 5.6.

Tabla 5.6: Otras combinaciones antibióticas.

	Monoterapia	Claritromicina	Eritromicina	Azitromicina	Levofloxacino	Vancomicina	Aminoglucósidos	Otros	Total
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación	39	55	6	2	5	1	1	1	110
Amoxi-clavulánico	29	6							35
Levofloxacino	22		1			1			24
Claritromicina	2								2
Moxifloxacino	2								2
Piperacilina-tazobactam	2	2							4
Trimetoprim-sulfametoxazol	2								2
Ciprofloxacino	1								1
Imipenem	1				1				2
Aminoglucósidos			1			1		1	3
Penicilina-procaína							1		1
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>63</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>186</b>



### 5.3.2.2. Concordancia antibiótica

El tratamiento antibiótico inicial resultó concordante respecto a la sensibilidad antibiótica en la mayoría de los pacientes que recibieron inicialmente tratamiento (139, 91,4%), y únicamente en 13 casos fue discordante respecto a la sensibilidad antibiótica del aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*. Se excluyeron de este análisis, por no ser objetivo del estudio, 48 casos en los que se administraron otros tipos de antibióticos, principalmente fluorquinolonas.

### 5.3.2.3. Modificaciones al tratamiento antibiótico inicial

Un total de 69 pacientes (34,5%) requirieron un cambio en la pauta antibiótica inicial. El motivo principal fue el ajuste de la antibioterapia empírica según los hallazgos etiológicos, que se realizó en 50 pacientes (72,5%), seguido de la ampliación del espectro antibiótico por fracaso terapéutico en 19 casos (27,5%). La acción más frecuentemente llevada a cabo como ajuste del espectro antibiótico fue la retirada del tratamiento con macrólidos, manteniendo de esa manera monoterapia con betalactámicos en 21 casos, siendo en 14 de ellos monoterapia con cefalosporinas de tercera generación. La ampliación del espectro antibiótico se llevó a cabo asociando a una cefalosporina de tercera generación los siguientes antibióticos: macrólidos en 5 casos, clindamicina en 4 y levofloxacino en 3. En 7 pacientes se modificó el tratamiento inicial pautándose antibióticos frente a gram positivos de amplio espectro como vancomicina, imipenem y piperacilina-tazobactam. La monoterapia con levofloxacino fue el tratamiento de elección en los pacientes con intolerancia o alergias a betalactámicos (Tabla 5.7).

**Tabla 5.7:** Cambios antibióticos en el transcurso del tratamiento.

<b>Modificaciones terapéuticas</b>	<b>n (%)</b>
Retirada de macrólidos	21 (30,4%)
Cambio a ceftriaxona	14 (20,3%)
Cambio a levofloxacino	8 (11,6%)
Ceftriaxona y otros	7 (10,1%)
Vancomicina, carbapenemes	7 (10,1%)
Introducción betalactámicos	6 (8,7%)
Ceftriaxona y macrólidos	3 (4,3%)
Adición macrólidos	3 (4,3%)

### 5.3.3. Tratamiento antibiótico final

El conocimiento de las sensibilidades antibióticas incrementó en un 14,5% el número de pacientes tratados con monoterapia, que pasó de 100 (53,8%) a 117 (62,9%), una vez modificado el tratamiento inicial. La monoterapia con betalactámicos fue la pauta más utilizada (91 casos, 48,9%) mientras que levofloxacino fue el tratamiento de elección en 26 casos. Se pautó terapia combinada en 69 casos (37,1%), utilizando principalmente la combinación de cefalosporinas asociadas a macrólidos (en 40 neumonías), cefalosporinas y levofloxacino en 12 casos y otras combinaciones en 17 pacientes.

## 5.4. Evolución

### 5.4.1. Complicaciones

Ochenta y tres pacientes (41,5%) presentaron algún tipo de complicaciones relacionadas directamente con la neumonía. La complicación más frecuente fue la necesidad de ingreso en UCI debida a la gravedad de la neumonía, que se produjo en 42 pacientes (21%), seguida por la afectación sistémica en 29 casos (14,5%), las complicaciones supurativas en 24 casos

(12%) y las respiratorias en 22 neumonías (11%). En la tabla 5.8 se detallan las diversas complicaciones acontecidas.

**Tabla 5.8:** Complicaciones relacionadas con la neumonía neumocócica bacteriémica.

Complicaciones		n (%)
Ingreso en UCI		42 (21)
Complicaciones sistémicas		29 (14,5)
	Shock séptico	26
	FRA	11
	FMO	3
Complicaciones supurativas		24 (12)
	Empiema	17
	Derrame pleural	3
	Endocarditis	2
	Absceso pulmón	1
	Meningitis	1
Complicaciones respiratorias (IRA)		22 (11)
	T. conservador	15
	VM	5
	VNI	2

Varias complicaciones acontecían en un mismo paciente.

FRA: Fracaso renal agudo. FMO: fracaso multiorgánico.

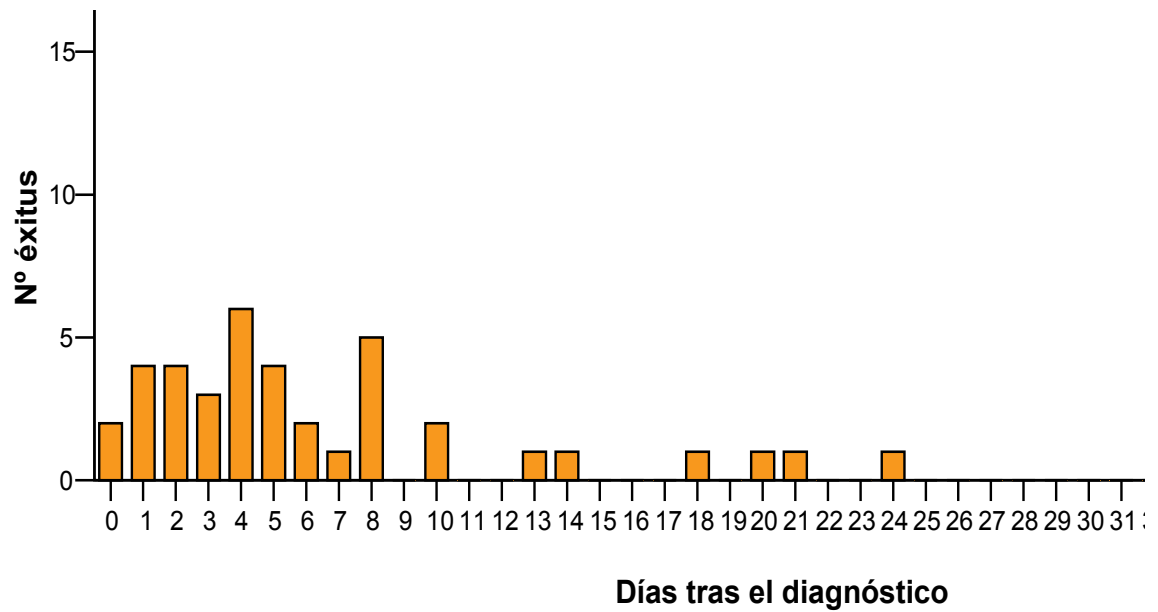
IRA: Insuficiencia respiratoria aguda. VM: Ventilación mecánica.

VNI: Ventilación no invasiva.

#### 5.4.2. Mortalidad

La mortalidad global de la serie a fue de 21,5% (43 pacientes), pero si se excluyen los fallecimientos acontecidos en las primeras 24 horas (6 pacientes) y pasados 30 días tras el diagnóstico (4 pacientes), resulta una tasa de mortalidad depurada de la neumonía neumocócica bacteriémica del 16,5% (33 pacientes). La mayoría de los éxitos depurados (58,6%, 17 pacientes) se agrupaban en los primeros 5 días tras el diagnóstico, ocurriendo la mayoría de ellos (68,9%, 20 pacientes) en la primera semana tras el aislamiento de neumococo (figura 5.5).

**Figura 5.5:** Distribución de la mortalidad en relación con el tiempo del diagnóstico.



En la tabla 5.9 se muestra de manera descriptiva la relación entre el perfil de resistencias, el tratamiento antibiótico final administrado y la mortalidad.

**Tabla 5.9:** Perfil de resistencias, tratamiento antibiótico final y evolución.

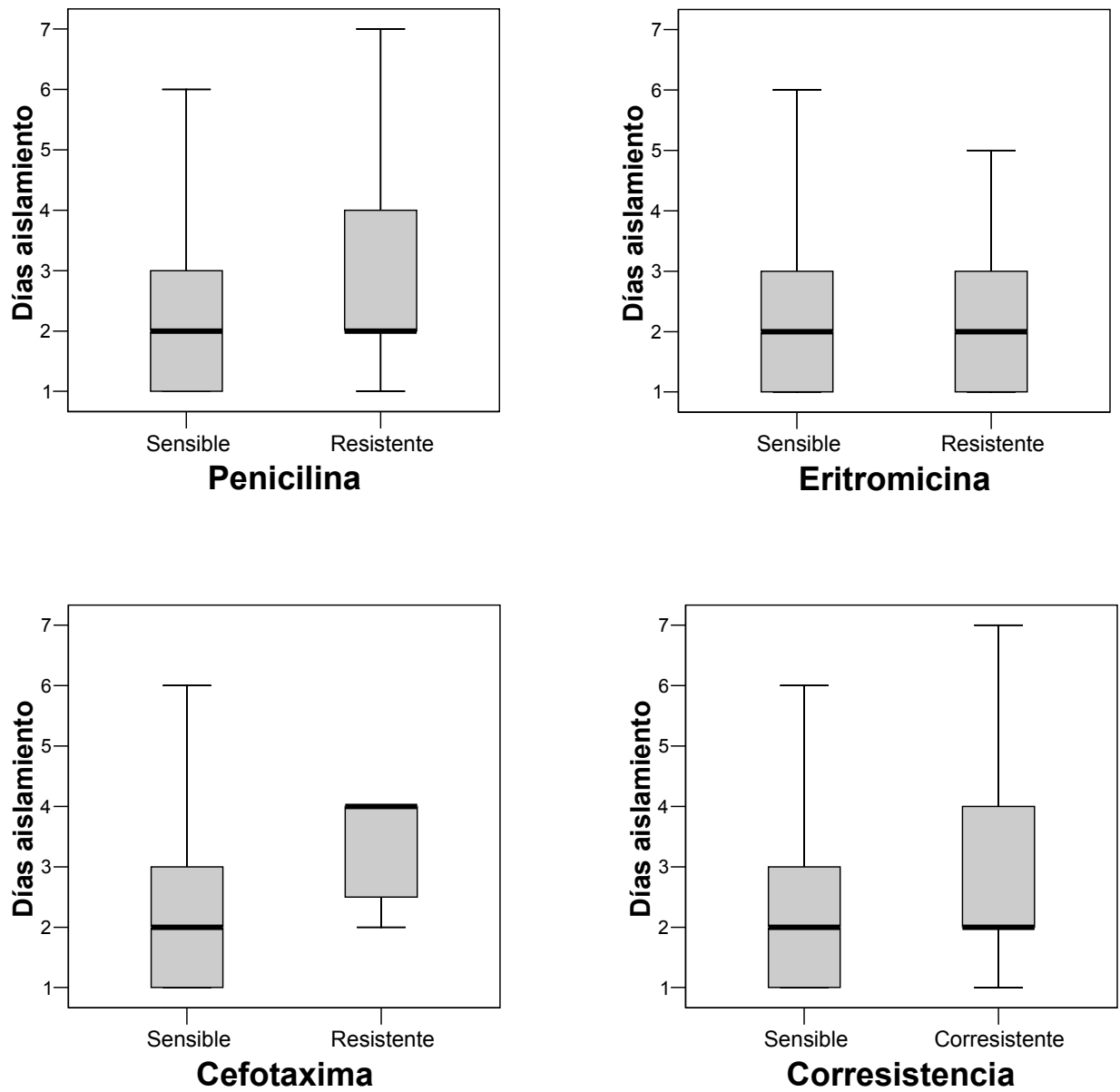
Patrón de sensibilidad	Tratamiento administrado	Casos totales /éxitos
Ps / Ms / Cs	B-lactámicos monoterapia	56 / 7
	Levofloxacino monoterapia	18 / 3
	Cefotaxima + macrólidos	25 / 7
	Cefotaxima + Levofloxacino	5 / 1
	Otras combinaciones	9 / 2
Ps / Mr / Cs	B-lactámicos monoterapia	10 / 2
	Levofloxacino monoterapia	5 / 0
	Cefotaxima + macrólidos	5 / 0
	Cefotaxima + Levofloxacino	1 / 0
	Otras combinaciones	2 / 2
Ps / Mr / Cr	Cefotaxima + macrólidos	1 / 1
Ps / Ms / Cr	-	-
Pi / Ms / Cs	B-lactámicos monoterapia	7 / 0
	Cefotaxima + macrólidos	2 / 2
	Cefotaxima + Levofloxacino	1 / 0
	Otras combinaciones	1 / 1
Pi / Ms / Cr	-	-
Pi / Mr / Cs	B-lactámicos monoterapia	9 / 1
	Levofloxacino monoterapia	1 / 1
	Cefotaxima + macrólidos	4 / 1
	Cefotaxima + Levofloxacino	1 / 0
	Otras combinaciones	3 / 1
Pi / Mr / Cr	B-lactámicos monoterapia	2 / 0
	Cefotaxima + macrólidos	1 / 0
Pr / Ms / Cs	B-lactámicos monoterapia	2 / 0
	Cefotaxima + macrólidos	1 / 0
Pr / Ms / Cr	Cefotaxima + macrólidos	1 / 0
Pr / Mr / Cs	Levofloxacino monoterapia	2 / 0
	Otras combinaciones	1 / 0
Pr / Mr / Cr	B-lactámicos monoterapia	1 / 0

P: penicilina, E: eritromicina, C: cefotaxima, s: sensible, i: intermedio, r: resistente

## 5.5. Análisis univariante

### 5.5.1. Análisis de los perfiles de resistencia de *Streptococcus pneumoniae*

La identificación de algún tipo de resistencia supuso una prolongación del tiempo de aislamiento del microorganismo: 2,7 (1,5) días frente a los 2,2 (1,1) días en el grupo sensible;  $p=0,008$ , que se alargó de forma significativa cuando aparecía resistencia a penicilina (2,9 (1,5) frente a 2,2 (1,2) días;  $p=0,001$ ), cefotaxima (3,7 (1,7) frente a 2,3 (1,2) días;  $p=0,003$ ) o bien *Streptococcus pneumoniae* mostraba corresponsabilidad (2,7 (1,4) frente a 2,2 (1,1) días;  $p=0,036$ ). Sin embargo, la identificación de resistencias a la eritromicina no aumentó el tiempo de aislamiento (2,5 (1,4) frente a 2,3 (1,2) días;  $p=0,431$ ) (figuras 5.6-a, b, c, d).

**Figura 5.6:** Días de aislamiento y sensibilidades antibióticas.

La aparición de resistencia a un solo fármaco fue un hecho poco predominante en nuestra serie, ya que la mayoría de los aislamientos que no eran sensibles a la penicilina o eritromicina se asociaban con resistencia al otro fármaco. De este modo, las cepas de neumococo que mostraban resistencia a la penicilina presentaban una fuerte relación de asociación con resistencia a la eritromicina y cefotaxima, que se daba en más de la mitad de los casos resistentes (tabla 5.10).

**Tabla 5.10:** Corresistencia entre penicilina y eritromicina.

	Sensibles a penicilina (n=155)	Resistentes a penicilina (n=45)	OR (IC 95%)	p
Resistentes a eritromicina	25 (16,1)	26 (57,8)	7,12 (3,42-14,76)	<0,01
Resistentes a cefotaxima	1 (0,6)	6 (13,3)	23,69 (2,77-202,56)	0,004

### 5.5.2. Factores clínicos asociados a las resistencias antibióticas

#### Resistencia a la penicilina:

La edad media en ambos grupos (resistentes y sensibles a la penicilina) fue similar: 59,5 (19,3), frente a 55,6 (19,1) años;  $p=0,807$ . No se identificaron características demográficas asociadas a un mayor predominio de resistencia a la penicilina. Destaca la asociación, estadísticamente significativa, de resistencia a la penicilina con la presencia de hepatopatía crónica como factor de comorbilidad, presente en 17 pacientes (37,8%) que mostraban resistencia a la penicilina, frente a 30 (19,4%) sensibles (OR 2,53, IC95% 1,23-5,21;  $p=0,010$ ). No se detectaron otros factores de comorbilidad asociados a la resistencia a penicilina. Las diferencias de las características basales entre los pacientes con infección por cepas sensibles o resistentes se muestran en la tabla 5.11, donde el tratamiento antibiótico previo fue un factor que influyó en el desarrollo de resistencias, ya que los pacientes que habían sido tratados con



macrólidos, previamente al diagnóstico de la neumonía y al aislamiento del neumococo, asociaban mayor resistencia a la penicilina: 5 pacientes (11,1%) frente a 2 (1,3%), OR 9,56, IC95% 1,79-51,12; p=0,002. La antibioterapia previa con betalactámicos no fue un factor que condicionara resistencia a la penicilina en nuestra serie (p=0,803).

**Tabla 5.11:** Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según sensibilidad a la penicilina.

	Sensibles a penicilina (n=155)	Resistentes a penicilina (n=45)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad media	55,6 (19,1)	59,5 (19,3)	-10,3, 2,49*	0,231
Edad mayor 70 años	44 (28,4)	15 (33,3)	1,26 (0,62-2,57)	0,522
Hombres/ mujeres	104 (67,1) / 51 (32,9)	27 (60) / 18 (40)	1,35 (0,68-2,69)	0,378
<b>Comorbilidades</b>				
Tabaquismo	80 (51,6)	23 (51,1)	0,99 (0,50-1,91)	0,953
Enolismo	35 (22,6)	9 (20)	0,86 (0,38-1,95)	0,713
UDVP	10 (6,5)	2 (4,4)	0,67 (0,14-3,20)	0,611
EPOC	68 (43,9)	20 (44,4)	1,02 (0,52-1,99)	0,946
Comorbilidad cardiológica	2 (22,2)	0 (0)	0,79 (0,55-1,10)	0,371
Inmunodepresión	47 (30,3)	15 (33,3)	1,15 (0,57-2,33)	0,701
Neoplasia	26 (16,8)	5 (11,1)	0,62 (0,22-1,72)	0,355
Hepatopatía crónica	30 (19,4)	17 (37,8)	2,53 (1,23-5,21)	0,010
Enfermedad renal	9 (5,8)	4 (8,9)	1,58 (0,46-5,40)	0,460
Enfermedad cerebrovascular	2 (22,2)	0 (0)	0,79 (0,55-1,10)	0,371
Diabetes mellitus	28 (18,1)	8 (17,8)	0,98 (0,41-2,33)	0,965
Ingreso previo	30 (24,5)	15 (33,3)	1,54 (0,75-3,16)	0,238
<b>Estado inmunológico</b>				
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	14 (9)	4 (8,9)	0,98 (0,31-3,15)	0,976
Neutropenia (<500/μL)	2 (1,3)	0	0,98 (0,97-1,01)	0,444
<b>Gravedad de la neumonía</b>				
PSI IV-V	89 (57,4)	27 (60)	1,11 (0,56-2,19)	0,757
<b>Tratamiento previo</b>				
Antibioterapia previa	16 (11,1)	9 (21,4)	2,18 (0,89-5,38)	0,085
Días tratamiento previo	4,1 (2,1)	3,4 (2,2)	-1,23 a 2,46 *	0,495
Betalactámicos previos	12 (7,7)	4 (8,9)	1,16 (0,36-3,80)	0,803
Macrólidos previos	2 (1,3)	5 (11,1)	9,56 (1,79-51,12)	0,002

\*IC95% para la diferencia de las medias

Resistencia de alto grado a la penicilina:

En el análisis del subgrupo de alta resistencia a la penicilina (CMI > 2 mg/dL), no se observaron características demográficas, hábitos tóxicos o factores de comorbilidad que estuvieran relacionados con la aparición de resistencia de alto grado a este antibiótico (tabla 5.12).

**Tabla 5.12:** Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según la resistencia de alto grado a la penicilina.

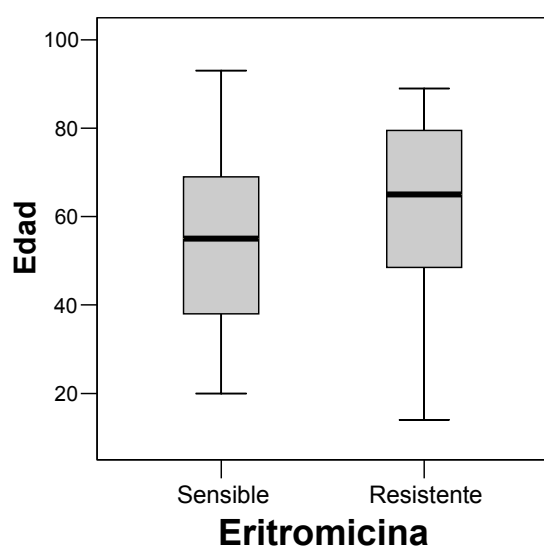
	Sensibles a penicilina (n=155)	Alta resistencia (n=8)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad media	55,6 (19,1)	63,3 (19,4)	-10,3, 2,5*	0,590
Mayores 70 años	44 (28,4)	3 (37,5)	1,51 (0,35-6,61)	0,579
Hombres/ mujeres	104 (67,1) / 51 (32,9)	5 (62,5) / 3 (37,5)	1,22 (0,28-5,32)	0,788
<b>Comorbilidades</b>				
Tabaquismo	80 (51,6)	4 (50)	0,94 (0,23-3,89)	0,929
Enolismo	35 (22,6)	1 (12,5)	0,49 (0,06-4,12)	0,503
UDVP	10 (6,5)	1 (12,5)	2,06 (0,23-18,4)	0,519
EPOC	68 (43,9)	4 (50)	1,28 (0,31-5,30)	0,734
Comorbilidad cardiológica	2 (22,2)	0	0,88 (0,67-1,14)	0,598
Inmunodepresión	47 (30,3)	4 (50)	2,30 (0,55-9,58)	0,253
Neoplasia	26 (16,8)	2 (25)	1,65 (0,32-8,65)	0,548
Hepatopatía crónica	30 (19,4)	2 (25)	1,39 (0,27-7,23)	0,695
Enfermedad renal	9 (5,8)	1 (12,5)	2,31 (0,26-20,93)	0,442
Enfermedad cerebrovascular	2 (22,2)	0	0,88 (0,67-1,14)	0,598
Diabetes mellitus	28 (18,1)	1 (12,5)	0,65 (0,07-5,48)	0,688
Ingreso previo	38 (24,5)	1 (12,5)	0,44 (0,05-3,69)	0,437
<b>Estado inmunológico</b>				
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	14 (9)	0	0,95 (0,91-0,98)	0,374
Neutropenia (<500/μL)	2 (1,3)	0	0,95 (0,91-0,98)	0,746
<b>Gravedad de la neumonía</b>				
PSI IV-V	89 (57,4)	7 (87,5)	5,19 (0,62-43,22)	0,092
<b>Tratamiento previo</b>				
Antibioterapia previa	16 (11,1)	2 (25)	2,67 (0,49-14,35)	0,237
Días tratamiento previo	4,1 (2,1)	3 (1,4)	-1,23, 2,46*	0,432
Betalactámicos previos	12 (7,7)	2 (25)	3,97 (0,72-21,86)	0,089
Macrólidos previos	2 (1,3)	0	0,95 (0,91-0,98)	0,746

\*IC95% para la diferencia de las medias

pResistencia a la eritromicina:

El hallazgo de resistencia a la eritromicina fue más común en los pacientes con edad avanzada. La edad media del grupo con resistencia a la eritromicina fue significativamente mayor que en los pacientes con sensibilidad conservada: 62,2 (19,9) años, frente a 54,5 (18,5) años ( $p=0,012$ ) (figura 5.7). Este hecho se constataba principalmente en los pacientes con edad igual o superior a los 70 años: OR 2,58, IC95% 1,32-5,02;  $p=0,005$ .

**Figura 5.7:** Relación entre la edad y la resistencia a la eritromicina.



La presencia de hábitos tóxicos o de algunos de los factores de comorbilidad analizados, no se relacionaron con la aparición de resistencia a macrólidos. El uso de antibióticos previos al diagnóstico de la neumonía se asoció de manera significativa con la aparición de resistencias (OR 3,61, IC95% 1,53-8,63;  $p=0,002$ ). Los pacientes en los que se aislaron cepas de neumococo resistente a la eritromicina presentaban antecedentes previos de tratamiento con macrólidos: 6 pacientes (11,8%) en el grupo con resistencia frente a 1 paciente (0,7%) en el grupo con sensibilidad a eritromicina (OR 19,73, IC95% 2,31-168,25;  $p<0,01$ ) (tabla 5.13).

**Tabla 5.13:** Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según sensibilidad a la eritromicina.

	Sensibles a eritromicina (n=149)	Resistentes a eritromicina (n=51)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad media	54,5 (18,5)	62,2 (19,9)	-13,8, -1,72*	0,012
Mayores 70 años	36 (24,2)	23 (45,1)	2,58 (1,32-5,02)	0,005
Hombres/ mujeres	102 (68,5) / 47 (31,5)	29 (56,9) / 22 (43,1)	1,65 (0,86-3,16)	0,133
<b>Comorbilidades</b>				
Tabaquismo	82 (55)	21 (41,2)	0,57 (0,30-1,89)	0,087
Enolismo	36 (24,2)	8 (15,7)	0,58 (0,25-1,36)	0,207
UDVP	11 (7,4)	1 (2)	0,25 (0,03-1,98)	0,157
EPOC	64 (43)	24 (47,1)	1,18 (0,62-2,24)	0,610
Comorbilidad cardiológica	1 (11,1)	1 (33,3)	4 (0,17-95,76)	0,392
Inmunodepresión	50 (33,6)	12 (23,5)	0,61 (0,29-1,26)	0,181
Neoplasia	24 (16,1)	7 (13,7)	0,83 (0,33-2,06)	0,685
Hepatopatía crónica	38 (25,5)	9 (17,6)	0,63 (0,28-1,41)	0,253
Enfermedad renal	8 (5,4)	5 (9,8)	1,92 (0,59-6,15)	0,267
Enfermedad cerebrovascular	1 (11,1)	1 (33,3)	4 (0,17-95,76)	0,392
Diabetes mellitus	23 (15,4)	13 (25,5)	1,87 (0,87-4,04)	0,171
Ingreso previo	35 (23,5)	18 (35,3)	1,77 (0,89-3,54)	0,102
<b>Estado inmunológico</b>				
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	15 (10,1)	3 (5,9)	0,56 (0,16-2,01)	0,367
Neutropenia (<500/μL)	21 (1,3)	0	0,98 (0,97-1,01)	0,406
<b>Gravedad de la neumonía</b>				
PSI IV-V	85 (57)	31 (60,8)	1,17 (0,61-2,23)	0,641
<b>Tratamiento previo</b>				
Antibioterapia previa	12 (8,4)	13 (26)	3,61 (1,53-8,63)	0,002
Días tratamiento previo	4,6 (2,5)	3,2 (1,5)	-0,25, 3,11*	0,090
Betalactámicos previos	9 (6)	7 (13,7)	2,47 (0,87-7,03)	0,081
Macrólidos previos	1 (0,7)	6 (11,8)	19,73 (2,31-168,25)	<0,01

\*IC95% para la diferencia de las medias

#### Resistencia a la cefotaxima:

La resistencia a la cefotaxima únicamente aparecía en 7 aislamientos. Los pacientes infectados por cepas de neumococo con resistencia a cefotaxima no mostraron ninguna característica demográfica o comorbilidades asociadas respecto a aquellos pacientes infectados por cepas sensibles (tabla 5.14).

**Tabla 5.14:** Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según sensibilidad a la cefotaxima.

	Sensibles a cefotaxima (n=193)	Resistentes a cefotaxima (n=7)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad media	56,5 (19,1)	55,7 (21,9)	-13,8, 15,3*	0,578
Mayores 70 años	57 (29,5)	2 (28,6)	0,95 (0,18-5,10)	0,956
Hombres/ mujeres	125 (64,8) / 68 (35,2)	6 (85,7) / 1 (14,3)	0,31 (0,36-2,59)	0,278
<b>Comorbilidades</b>				
Tabaquismo	100 (51,8)	3 (42,9)	0,69 (0,15-3,20)	0,641
Enolismo	42 (21,8)	2 (28,6)	1,44 (0,27-7,79)	0,669
UDVP	12 (6,3)	0 (0)	0,94 (0,90-0,97)	0,495
EPOC	84 (43,5)	4 (57,1)	1,73 (0,37-7,94)	0,476
Comorbilidad cardiológica	2 (16,7)	0 (0)	-	0,976
Inmunodepresión	59 (30,6)	3 (42,9)	1,70 (0,37-7,85)	0,490
Neoplasia	30 (15,5)	1 (14,3)	0,91 (0,11-7,80)	0,928
Hepatopatía crónica	44 (22,8)	3 (42,9)	2,54 (0,55-11,78)	0,219
Enfermedad renal	12 (6,2)	1 (14,3)	2,51 (0,28-22,61)	0,395
Enfermedad cerebrovascular	2 (16,7)	0 (0)	-	0,976
Diabetes mellitus	36 (18,7)	0	0,81 (0,76-0,87)	0,207
Ingreso previo	49 (25,4)	4 (57,1)	3,92 (0,85-18,13)	0,081
<b>Estado inmunológico</b>				
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	19 (9,3)	0	0,91 (0,87-0,95)	0,397
Neutropenia (<500/ $\mu$ L)	2 (1)	0	0,99 (0,98-1)	0,787
<b>Gravedad de la neumonía</b>				
PSI IV-V	112 (58)	4 (57,1)	0,96 (0,21-4,23)	0,963
<b>Tratamiento previo</b>				
Antibioterapia previa	23 (12,8)	2 (28,6)	2,71 (0,49-14,81)	0,232
Días tratamiento previo	3,9 (2,2)	2,5 (0,7)	-1,78, 4,70*	0,361
Betalactámicos previos	15 (7,8)	1 (14,3)	1,98 (0,22-17,22)	0,533
Macrólidos previos	6 (3,1)	1 (14,3)	5,19 (0,54-50,16)	0,114

\*IC95% para la diferencia de las medias

### Corresistencia:

La edad media de los pacientes infectados por cepas que mostraban corresistencia fue significativamente mayor que en el grupo de enfermos con infección por neumococos sensibles (62,9 (18,6), frente a 54,5 (18,4) años; p=0,033). La presencia de corresistencia en los neumococos aislados se asoció de manera característica al hecho de recibir tratamiento antibiótico previo al episodio de la neumonía (24% (6 pacientes), frente a 7,6% (9 casos),

OR 3,86, IC95% 1,23-12,09;  $p=0,014$ ), especialmente si se trataba de macrólidos (19,5% (5 pacientes) frente a 0,8% (1 caso), OR 30,71, IC95% 3,42-276,09;  $p<0,01$ ). Los pacientes con antecedentes de un ingreso hospitalario previo a la neumonía presentaban mayor asociación de corresponsencia, frente a los que no, cercana a la significación estadística: 42,3%, (11 pacientes) frente al 23,8% (31 casos), OR 2,34, IC95% 0,97-5,63;  $p=0,053$  (tabla 5.15).

**Tabla 5.15:** Características demográficas, comorbilidades, estado inmunológico, gravedad de la neumonía y tratamiento previo según la presencia de corresponsencia.

	Sensibles a todo (n=130)	Corresponsencia (n=26)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad media	54,5 (18,4)	62,9 (18,6)	-16,3, -0,68*	0,033
Mayores 70 años	23 (24,6)	11 (42,3)	2,25 (0,94-5,38)	0,065
Hombres/ mujeres	90 (69,2) / 40 (30,8)	15 (57,7) / 11 (42,3)	1,65 (0,69-3,90)	0,255
<b>Comorbilidades</b>				
Tabaquismo	70 (53,8)	11 (42,3)	0,63 (0,27-1,47)	0,282
Enolismo	30 (23,1)	3 (11,5)	0,44 (0,12-1,55)	0,188
UDVP	10 (7,8)	1 (3,8)	0,48 (0,06-3,89)	0,479
EPOC	58 (44,6)	14 (53,8)	1,45 (0,62-3,37)	0,389
Comorbilidad cardiológica	1 (14,3)	0	0,85 (0,63-1,16)	0,686
Inmunodepresión	43 (33,1)	8 (30,8)	0,89 (0,36-2,23)	0,819
Neoplasia	22 (16,9)	3 (11,5)	0,64 (0,17-2,32)	0,494
Hepatopatía crónica	29 (22,3)	8 (30,8)	1,55 (0,61-3,92)	0,357
Enfermedad renal	8 (6,2)	4 (15,4)	2,77 (0,77-10,01)	0,107
Enfermedad cerebrovascular	1 (14,3)	0	0,85 (0,63-1,16)	0,686
Diabetes mellitus	22 (16,9)	7 (26,9)	1,81 (0,68-4,82)	0,231
Ingreso previo	31 (23,8)	11 (42,3)	2,34 (0,97-5,63)	0,057
<b>Estado inmunológico</b>				
Leucopenia ( $<4 \times 10^9/L$ )	13 (10)	2 (7,7)	0,75 (0,16-3,54)	0,716
Neutropenia ( $<500/\mu L$ )	2 (1,5)	0	0,98 (0,96-1,01)	0,524
<b>Gravedad de la neumonía</b>				
PSI IV-V	75 (57,7)	17 (65,4)	1,39 (0,58-3,34)	0,468
<b>Tratamiento previo</b>				
Antibioterapia previa	9 (7,6)	6 (24)	3,86 (1,23-12,09)	0,014
Días tratamiento previo	4,9 (2,4)	3,3 (1,9)	-1,01, 4,13	0,214
Betalactámicos previos	6 (4,6)	1 (3,8)	0,83 (0,09-7,17)	0,863
Macrólidos previos	1 (0,8)	5 (19,5)	30,71 (3,42-276,09)	$<0,01$

\*IC95% para la diferencia de las medias

### 5.5.3. Factores que influyen en el desarrollo de complicaciones y mortalidad

#### 5.5.3.1. Influencia de las resistencias en la presentación clínica y alteraciones radiológicas y de laboratorio

##### Penicilina:

Las neumonías causadas por cepas de neumococo resistentes a la penicilina no presentaban características clínicas diferentes ni una mayor gravedad de la neumonía que los pacientes infectados con cepas sensibles. El hecho microbiológico de la ausencia de sensibilidad a la penicilina no fue un factor influyente en la presencia de alteraciones del patrón radiológico o de parámetros de laboratorio diferentes a los del grupo sensible, ni de una prolongación en la estancia hospitalaria (tabla 5.16).

**Tabla 5.16:** Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la sensibilidad a la penicilina.

	Sensibles a penicilina (n=155)	Resistentes a penicilina (n=45)	OR (IC 95%)	p
<b>Signos y síntomas</b>				
Días de evolución	3,7 (3)	3,1 (2,3)	-0,39 a 1,58 *	0,238
Fiebre	147 (94,8)	41 (91,1)	0,56 (0,16-1,95)	0,354
Escalofríos	21 (13,5)	4 (8,9)	0,62 (0,20-1,92)	0,405
Disnea	72 (46,5)	26 (57,8)	1,58 (0,81-3,08)	0,181
Tos	115 (74,2)	28 (62,2)	0,57 (0,28-1,16)	0,117
Expectoración	89 (57,4)	23 (51,1)	0,78 (0,39-1,51)	0,453
Dolor torácico	85 (54,8)	18 (40)	0,55 (0,28-1,10)	0,080
Artromialgias	4 (2,6)	0	0,97 (0,95-0,99)	0,276
Confusión	22 (14,2)	11 (24,4)	1,96 (0,87-4,42)	0,103
Náuseas y vómitos	6 (3,9)	0	0,96 (0,93-0,99)	0,180
Diarrea	11 (7,1)	1 (2,2)	0,30 (0,04-2,37)	0,225
FR > 30 rpm	56 (36,1)	17 (37,8)	1,07 (0,54-2,13)	0,840
PAS < 90 mmHg	23 (14,8)	3 (6,5)	0,41 (0,12-1,43)	0,151
Días de estancia	11,9 (13,4)	13,5 (12,5)	-6,01 a 2,80 *	0,474
Estancia >P <sub>75</sub>	30 (24,6)	8 (22,9)	0,91 (0,37-2,21)	0,833
PSI IV-V	89 (57,4)	27 (60)	1,11 (0,57-2,19)	0,758
<b>Radiológico-analítico</b>				
Bilateral/multilobar	31 (20)	8 (17,8)	0,86 (0,36-2,04)	0,740
Derrame pleural	22 (14,2)	7 (15,6)	0,98 (0,11-8,47)	0,819
Glucosa >126 mg/dl	62 (40)	21 (46,7)	0,23 (0,03-1,91)	0,424
Urea > 7 mmol/L	93 (60)	30 (66,7)	1,59 (0,30-8,40)	0,418
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	14 (9)	4 (8,9)	0,98 (0,31-3,15)	0,976
Neutropenia (<500/μL)	2 (1,3)	0	0,98 (0,97-1,01)	0,444
Hemoglobina <13,5 g/dL	107 (69)	33 (73,3)	2,64 (0,31-22,43)	0,579
Hematocrito <30	134 (86,5)	40 (88,9)	0,89 (0,10-7,73)	0,669
pH <7,35	15 (13,3)	4 (12,1)	0,90 (0,28-2,93)	0,862
paO <sub>2</sub> < 60 mmHg	58 (51,8)	19 (57,6)	0,88 (0,17-4,50)	0,558

\*IC95% para la diferencia de las medias

### Eritromicina

La aparición de resistencia a la eritromicina condicionó una expresión sintomática diferente en nuestra serie. Los pacientes que mostraban dicha resistencia presentaban más frecuentemente confusión con respecto al grupo infectado por cepas sensibles a macrólidos, con diferencias significativas: 16 pacientes (10,7%) frente a 17 (33,3%); OR 4,16, IC95% 1,91-9,06;  $p < 0,01$ . En este último grupo, la presencia de disnea y dolor torácico fue más frecuente que en el grupo de pacientes infectados con cepas resistentes. Al estratificar los grupos de acuerdo con las clases de gravedad de la neumonía (PSI), observamos que la resistencia antibiótica no fue un factor que condicionara una mayor gravedad de la misma ni que influyera desfavorablemente en la estancia media.

La expresión radiológica o las alteraciones de laboratorio no estuvieron influidas por la sensibilidad a la eritromicina del neumococo infectante (tabla 5.17).



**Tabla 5.17:** Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la sensibilidad a la eritromicina.

	Sensibles a eritromicina (n=149)	Resistentes a eritromicina (n=51)	OR (IC 95%)	p
<b>Signos y síntomas</b>				
Días de evolución	3,7 (2,9)	3,2 (2,6)	-0,33 a 1,54 *	0,202
Fiebre	140 (94)	48 (94,1)	1,03 (0,27-3,96)	0,967
Escalofríos	17 (11,4)	8 (15,7)	1,45 (0,58-3,58)	0,425
Disnea	81 (54,4)	17 (33,3)	0,42 (0,22-0,80)	0,010
Tos	109 (73,2)	34 (66,7)	0,73 (0,37-1,46)	0,376
Expectoración	88 (59,1)	24 (47,1)	0,62 (0,33-1,17)	0,136
Dolor torácico	86 (57,7)	17 (33,3)	0,36 (0,19-0,71)	0,003
Artromialgias	4 (2,7)	0	0,97 (0,95-0,99)	0,237
Confusión	16 (10,7)	17 (33,3)	4,16 (1,91-9,06)	<0,01
Náuseas y vómitos	4 (2,7)	2 (3,9)	1,48 (0,26-8,33)	0,655
Diarrea	10 (6,7)	2 (3,9)	0,57 (0,12-2,68)	0,469
FR > 30 rpm	54 (36,2)	19 (37,3)	1,05 (0,54-2,02)	0,897
PAS < 90 mmHg	18 (12,1)	8 (15,7)	1,35 (0,55-3,33)	0,509
Días de estancia	12,5 (13,9)	11,6 (10,9)	-3,31 a 5,14 *	0,670
Estancia >P <sub>75</sub>	31 (26,7)	7 (17,1)	0,56 (0,23-1,41)	0,219
PSI IV-V	85 (57)	31 (60,8)	1,17 (0,61-2,23)	0,641
<b>Radiológico-analítico</b>				
Bilateral/multilobar	32 (21,5)	7 (13,7)	0,58 (0,24-1,41)	0,228
Derrame pleural	22 (14,8)	7 (13,7)	0,92 (0,37-2,29)	0,856
Glucosa >126 mg/dl	59 (39,6)	24 (47,1)	1,36 (0,71-2,56)	0,351
Urea > 7 mmol/L	95 (63,8)	28 (54,9)	0,69 (0,36-1,32)	0,262
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	15 (10,1)	3 (5,9)	0,56 (0,16-2,01)	0,367
Neutropenia (<500/μL)	21 (1,3)	0	0,98 (0,97-1,01)	0,406
Hemoglobina <13,5 g/dL	106 (71,1)	34 (66,7)	0,81 (0,41-1,60)	0,547
Hematocrito <30	128 (85,9)	46 (90,2)	1,51 (0,54-4,24)	0,432
pH <7,35	14 (12,8)	5 (13,5)	1,06 (0,35-3,18)	0,917
paO <sub>2</sub> < 60 mmHg	55 (50,9)	22 (59,5)	1,41 (0,66-3,01)	0,369

\* IC95% para la diferencia de las medias

Cefotaxima:

La resistencia a la cefotaxima no ocasionó una expresión clínica diferente ni característica frente a aquellos pacientes infectados por cepas sensibles, por lo que la gravedad de la neumonía fue similar en ambos grupos. No se observaron alteraciones radiológicas o de laboratorio que estuviesen relacionadas con la sensibilidad antibiótica ni una mayor estancia media en el grupo con resistencia (tabla 5.18).

**Tabla 5.18:** Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la sensibilidad a la cefotaxima.

	Sensibles a cefotaxima (n=193)	Resistentes a cefotaxima (n=7)	OR (IC 95%)	p
<b>Signos y síntomas</b>				
Días de evolución	3,6 (2,9)	2,9 (2,2)	-1,40 a 2,95 *	0,484
Fiebre	181 (93,8)	7 (100)	0,94 (0,90-0,97)	0,496
Escalofríos	25 (13)	0	0,87 (0,82-0,92)	0,309
Disnea	95 (49,4)	3 (42,9)	0,77 (0,17-3,55)	0,741
Tos	138 (71,5)	5 (71,4)	0,99 (0,18-5,29)	0,997
Expectoración	109 (56,5)	3 (42,9)	0,58 (0,13-2,65)	0,476
Dolor torácico	102 (52,8)	1 (14,3)	0,15 (0,18-1,26)	0,080
Artromialgias	4 (2,1)	0	0,98 (0,96-1)	0,700
Confusión	31 (16,1)	2 (28,6)	2,01 (0,39-11,26)	0,381
Náuseas y vómitos	6 (3,1)	0	0,97 (0,95-1)	0,636
Diarrea	12 (6,2)	0	0,94 (0,90-0,97)	0,496
FR > 30 rpm	72 (37,3)	1 (14,3)	0,28 (0,03-2,37)	0,214
PAS < 90 mmHg	26 (13,5)	0	0,87 (0,82-0,92)	0,298
Días de estancia	12,2 (13,1)	13,6 (15,8)	-11,36 a 8,70 *	0,794
Estancia >P <sub>75</sub>	37 (24,3)	1 (20)	0,78 (0,08-7,17)	0,824
PSI IV-V	112 (58)	4 (57,1)	0,96 (0,21-4,43)	0,963
<b>Radiológico-analítico</b>				
Bilateral/multilobar	39 (20,2)	0	0,79 (0,74-0,86)	0,185
Derrame pleural	28 (14,5)	1 (14,3)	0,98 (0,11-8,47)	0,987
Glucosa >126 mg/dl	82 (42,5)	1 (14,3)	0,23 (0,03-1,91)	0,137
Urea > 7 mmol/L	118 (61,1)	5 (71,4)	1,59 (0,30-8,40)	0,583
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	19 (9,3)	0	0,91 (0,87-0,95)	0,397
Neutropenia (<500/μL)	2 (1)	0	0,99 (0,98-1,01)	0,787
Hemoglobina <13,5 g/dL	134 (69,4)	6 (85,7)	2,64 (0,31-22,43)	0,356
Hematocrito <30	168 (87)	6 (85,7)	0,89 (0,10-7,73)	0,918
pH <7,35	19 (13,6)	0	0,86 (0,81-0,92)	0,333
paO <sub>2</sub> < 60 mmHg	74 (53,2)	3 (50)	0,87 (0,17-4,50)	0,876

\* IC95% para la diferencia de las medias

### 5.5.3.2. Influencia de las resistencias en la aparición de complicaciones

Las resistencias antibióticas no fueron un factor determinante de peor evolución en el desarrollo de complicaciones sistémicas, supurativas, respiratorias o que condicionaran *per se* mayor ingreso en UCI. Considerando las resistencias globalmente y estratificándolas según las clases de riesgo de la neumonía, no observamos que la infección por neumococo resistente determinara un mayor número de complicaciones ajustadas por gravedad (tabla 5.19).

**Tabla 5.19:** Relación de las resistencias con el desarrollo global de complicaciones, ajustada por la gravedad de la neumonía.

	PSI I-III (n=5)	PSI IV-V (n=28)	p
Resistencia a penicilina	5 (22,7)	11 (18)	0,632
Resistencia a eritromicina	6 (27,3)	15 (24,6)	0,804
Resistencia a cefotaxima	0 (0)	1 (1,6)	0,546
Corresistencia	3 (17,8)	7 (14,3)	0,739

En las tablas 5.20 a, b y c se describen las complicaciones acontecidas en relación a la sensibilidad antibiótica.

**Tabla 5.20a:** Complicaciones relacionadas con la resistencia a la penicilina.

	Sensibles a penicilina (n=155)	Resistentes a penicilina (n=45)	OR (IC 95%)	p
<b>Complicaciones</b>				
Ingreso en UCI	35 (22,6)	7 (15,6)	0,63 (0,26-1,54)	0,308
C. sistémicas	26 (16,8)	3 (6,7)	0,35 (0,10-1,23)	0,090
C. supurativas	17 (11)	6 (13,3)	1,25 (0,46-3,38)	0,661
C. respiratorias	13 (8,4)	3 (6,7)	1,12 (0,46-2,69)	0,708
Mortalidad	25 (17)	8 (18,6)	1,12 (0,46-2,69)	0,808

**Tabla 5.20b:** Complicaciones relacionadas con la resistencia a la eritromicina.

	Sensibles a eritromicina (n=149)	Resistentes a eritromicina (n=51)	OR (IC 95%)	p
<b>Complicaciones</b>				
Ingreso en UCI	34 (22,8)	8 (15,7)	0,63 (0,27-1,47)	0,283
C. sistémicas	23 (15,4)	6 (11,8)	0,73 (0,28-1,91)	0,520
C. supurativas	17 (11,4)	6 (11,8)	1,04 (0,38-2,79)	0,945
C. respiratorias	13 (8,7)	3 (5,9)	0,65 (0,18-2,39)	0,518
Mortalidad	24 (17,1)	9 (18)	1,06 (0,46-2,47)	0,891

**Tabla 5.20c:** Complicaciones relacionadas con la resistencia a la cefotaxima.

	Sensibles a cefotaxima (n=193)	Resistentes a cefotaxima (n=7)	OR (IC 95%)	p
<b>Complicaciones</b>				
Ingreso en UCI	42 (21,8)	0	-	0,165
C. sistémicas	29 (15)	0	-	0,267
C. supurativas	22 (11,4)	1 (14,3)	1,29 (0,15-11,27)	0,814
C. respiratorias	16 (8,3)	0	-	0,427
Mortalidad	32 (17,4)	1 (16,7)	0,95 (0,11-8,41)	0,963

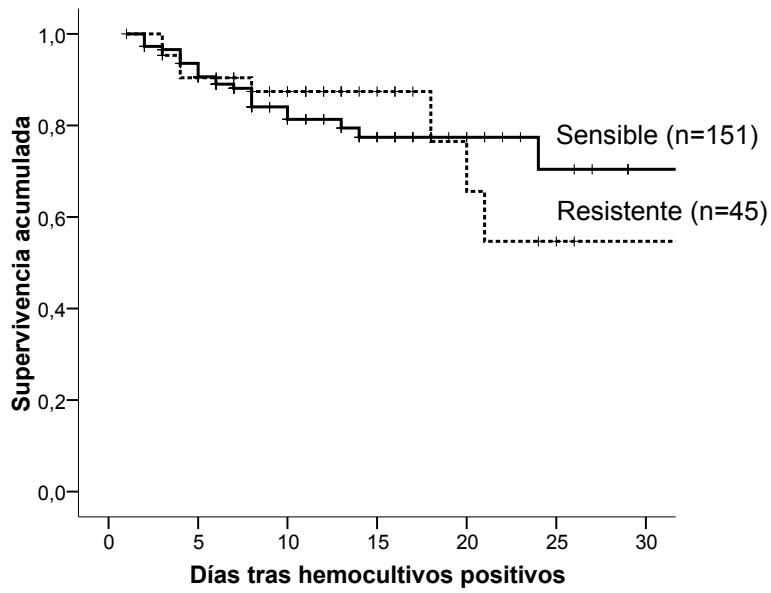
### 5.5.3.3. Influencia de las resistencias en la mortalidad

La mortalidad en el grupo de pacientes con resistencia a la penicilina fue de 8 pacientes (18,6%), mientras que fallecieron 25 pacientes (17%) infectados por cepas sensibles (OR 1,12 IC95% 0,46-2,69;  $p=0,808$ ) sin que se observaran diferencias entre ambos grupos. La tasa de mortalidad en los pacientes que presentaban resistencia a la eritromicina no fue diferente a la de los pacientes con neumococos sensibles a macrólidos: 18% (9 casos), frente a 17,1% (24 pacientes) (OR 1,06, IC95% 0,46-2,47;  $p=0,891$ ). De igual modo, la resistencia a la cefotaxima no ocasionó mayor mortalidad que si el microorganismo era sensible a dicho fármaco: 1 paciente (16,7%) frente a 32 (17,4%), OR 0,95, IC95% 0,11-8,41;  $p=0,963$ . Globalmente no se pudo establecer una relación de asociación entre la aparición de algún tipo de resistencia antibiótica y mayor tasa de éxitus en nuestra serie; dicha falta de relación también se observó al estratificar la mortalidad y resistencia por las clases de riesgo de Fine (tabla 5.21).

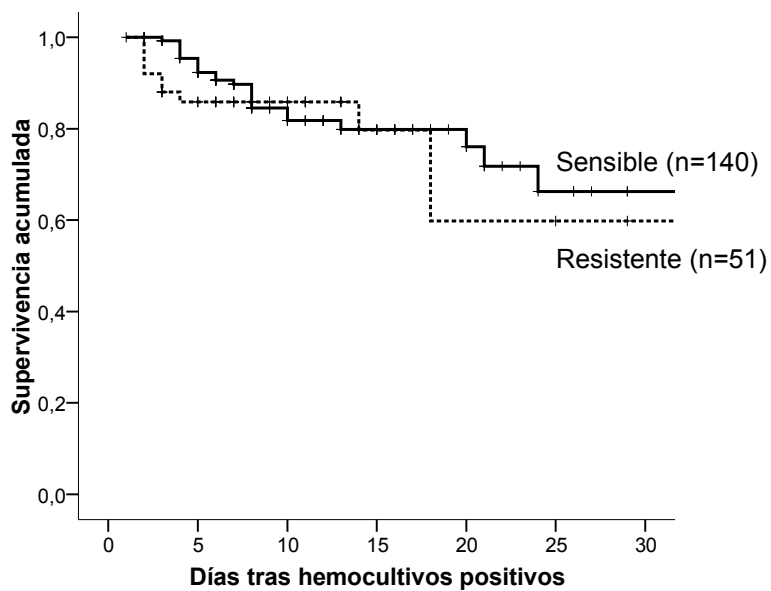
**Tabla 5.21:** Estratificación de la mortalidad por resistencias y clases de riesgo de Fine.

	PSI I-III (n=5)	PSI IV-V (n=28)	p
Resistencia a penicilina	1 (20)	7 (25)	0,810
Resistencia a eritromicina	2 (40)	7 (25)	0,488
Resistencia a cefotaxima	0 (0)	1 (3,6)	0,668
Corresistencia	1 (25)	3 (15)	0,240

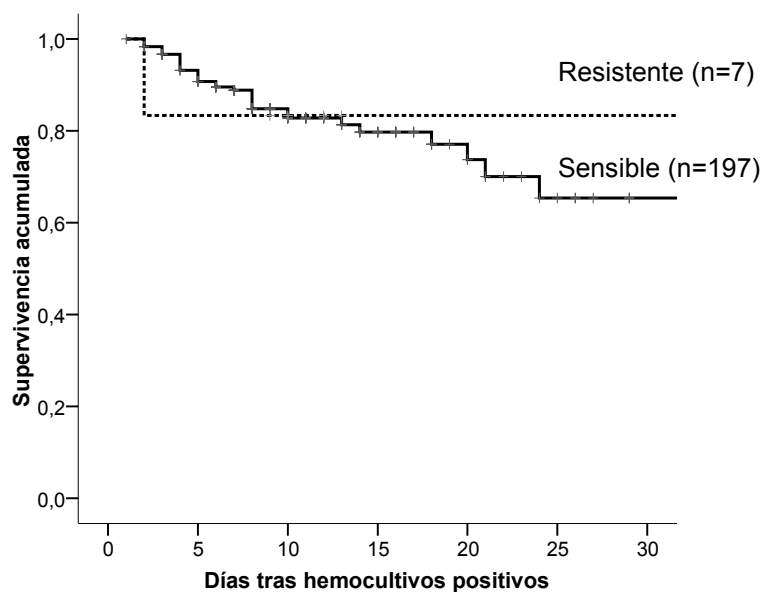
Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier no muestran relación alguna entre la presencia de algún tipo de resistencia antibiótica y la mortalidad (figuras 5.8 a, b, c).

**Figura 5.8a:** Mortalidad en el tiempo según resistencia a la penicilina.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Rangos logarítmicos (Mantel-Cox)	0,003	1	0,953

**Figura 5.8b:** Mortalidad en el tiempo según resistencia a la eritromicina.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Rangos logarítmicos (Mantel-Cox)	0,159	1	0,690

**Figura 5.8c:** Mortalidad en el tiempo según resistencia a la cefotaxima.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Rangos logarítmicos (Mantel-Cox)	0,023	1	0,879

#### 5.5.3.4. Factores clínicos que influyen en la aparición de complicaciones

En el análisis de la influencia de las variables demográficas respecto al desarrollo o no de complicaciones, no pudimos constatar que existiera ninguna característica diferencial entre ambos grupos. Asimismo, no se halló una relación de asociación entre la presencia de algún factor de comorbilidad y la aparición de complicaciones (tabla 5.22). Destaca el menor número de complicaciones del grupo de pacientes que presentaban algún tipo de inmunodepresión, sobre todo en el grupo de pacientes infectados por el VIH o con otros determinantes de inmunodepresión distintos a las neoplasias hematológicas, debido a una menor frecuencia de complicaciones respiratorias y supurativas. La edad media de los pacientes inmunodeprimidos era

significativamente menor que la de los inmunocompetentes: 48,5 (18,9) frente a 60,1 (17,2) años ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 5.22:** Complicaciones según las características demográficas y comorbilidades.

	Sin complicaciones (n=117)	Con complicaciones (n=83)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad media	55,5 (19,5)	57,8 (18,7)	-7,67 a 3,16 *	0,413
Mayores 70 años	34 (29,1)	25 (30,1)	1,05 (0,57-1,95)	0,871
Hombres/ mujeres	74 (63,2) / 43 (36,8)	57 (43,5) / 26 (37,7)	0,79 (0,43-1,42)	0,426
<b>Comorbilidades</b>				
Tabaquismo	59 (50,4)	44 (53)	1,10 (0,63-1,95)	0,719
Enolismo	24 (20,5)	20 (24,1)	1,23 (0,63-2,41)	0,547
UDVP	7 (6)	5 (6,1)	1,02 (0,31-3,33)	0,973
EPOC	47 (40,2)	41 (49,4)	1,45 (0,82-2,56)	0,195
Comorbilidad cardiológica	0	2	0,80 (0,59-1,09)	0,488
Inmunodepresión	48 (41)	14 (22,6)	0,29 (0,15-0,58)	<0,01
Neoplasia	18 (15,4)	13 (15,7)	1,02 (0,47-2,22)	0,957
Hepatopatía crónica	33 (28,2)	14 (16,9)	0,52 (0,26-1,04)	0,065
Enfermedad renal	11 (9,4)	2 (2,4)	0,24 (0,05-1,10)	0,067
Enfermedad cerebrovascular	0	2	0,80 (0,59-1,09)	0,488
Diabetes mellitus	22 (18,8)	14 (16,9)	0,88 (0,42-1,83)	0,725
Ingreso previo	37 (31,6)	16 (19,3)	0,52 (0,26-1,01)	0,051

\* IC95% para la diferencia de las medias

Fue posible diferenciar ciertos factores clínicos, que se relacionaban directamente con el desarrollo de complicaciones; los pacientes que presentaban uno de los siguientes factores clínicos en el momento del diagnóstico: disnea, confusión, una frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, y con una mayor gravedad de la neumonía (grupos PSI IV-V), se asociaban con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones a lo largo de la evolución de la neumonía. La tos se daba con mayor frecuencia en los enfermos pertenecientes a clases de gravedad leve de la neumonía: 68 casos (81%) en el grupo PSI I-III frente a 75 (64,7%) en el grupo PSI IV-V. Los pacientes que debutaban con cifras elevadas de urea, acidosis o derrame pleural en la radiografía de tórax mostraron una peor evolución con mayor acontecimiento de complicaciones globales (tabla 5.23). La aparición de complicaciones

prolongó la estancia hospitalaria de manera significativa, que fue de 17,1 (18,3) días en el grupo con complicaciones, frente a 8,9 (5,8) días en el grupo sin ellas ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 5.23:** Características semiológicas, radiológicas y analíticas según la aparición de complicaciones.

	Sin complicaciones (n=117)	Con complicaciones (n=83)	OR (IC 95%)	p
<b>Signos y síntomas</b>				
Días de evolución	3,8 (3,1)	3,3 (2,5)	-0,38 a 1,29 *	0,287
Fiebre	111 (94,9)	77 (92,8)	0,69 (0,22-2,23)	0,538
Disnea	45 (38,5)	53 (63,9)	2,83 (1,58-5,06)	<0,01
Tos	90 (76,9)	53 (63,9)	0,53 (0,29-0,99)	0,045
Expectoración	67 (57,3)	45 (54,2)	0,88 (0,50-1,56)	0,669
Dolor torácico	57 (48,7)	46 (55,4)	1,31 (0,74-2,30)	0,350
Artromialgias	2 (1,7)	2 (2,4)	1,42 (0,19-10,29)	0,729
Confusión	14 (12)	19 (22,9)	2,18 (1,02-4,66)	0,043
Náuseas y vómitos	3 (2,6)	3 (3,6)	1,43 (0,28-7,24)	0,668
Diarrea	7 (6)	5 (6)	1,01 (0,31-3,29)	0,990
FR > 30 rpm	24 (20,5)	49 (59)	5,58 (2,98-10,45)	<0,01
PAS < 90 mmHg	10 (8,5)	16 (19,3)	2,56 (1,09-5,96)	0,030
<b>Radiológico-analítico</b>				
Bilateral/multilobar	21 (17,9)	18 (21,7)	1,27 (0,63-2,56)	0,511
Derrame pleural	9 (7,7)	20 (24,1)	3,81 (1,64-8,88)	0,002
Glucosa > 126 mg/dl	46 (39,3)	37 (44,6)	1,24 (0,70-2,19)	0,457
Urea > 7 mmol/L	62 (53)	61 (73,5)	2,46 (1,34-4,52)	0,004
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	9 (7,7)	9 (10,8)	1,46 (0,55-3,85)	0,445
Neutropenia (<500/μL)	1 (0,9)	1 (1,2)	1,42 (0,09-22,94)	0,807
Hemoglobina <13,5 g/dL	79 (67,5)	61 (73,5)	1,33 (0,72-2,49)	0,364
Hematocrito <30	103 (88)	71 (85,5)	0,80 (0,35-1,84)	0,606
pH <7,35	2 (2,6)	17 (24,3)	11,87 (2,63-53,56)	0,001
paO <sub>2</sub> < 60 mmHg	37 (49,3)	40 (57,1)	1,37 (0,71-2,64)	0,347

\* IC95% para la diferencia de las medias

### 5.5.3.5. Factores clínicos que influyen en la mortalidad

En el análisis bivariado, se pudieron detectar algunos factores asociados a un incremento en la mortalidad, de manera independiente a la resistencia antibiótica.

Los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relacionaron significativamente con una mayor probabilidad de fallecer: 21 pacientes



(63,6%) frente a 66 (42%), OR 2,41, IC95% 1,10-5,25;  $p=0,026$ . Ningún otro factor de comorbilidad condicionó de forma significativa una mayor mortalidad (tabla 5.24).

**Tabla 5.24:** Características diferenciales demográficas y comorbilidades según la mortalidad.

	Supervivientes (n=157)	Éxitus (n=33)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad media	55,3 (18,7)	59,6 (20,3)	-11,5, 2,89*	0,708
Mayores 70 años	43 (27,4)	12 (36,4)	1,51 (0,69-3,34)	0,301
Hombres/ mujeres	102 (65) / 55 (35)	21 (63,6) / 12 (36,2)	1,06 (0,49-2,32)	0,884
<b>Comorbilidades</b>				
Tabaquismo	81 (51,6)	16 (48,5)	0,89 (0,42-1,87)	0,745
Enolismo	34 (21,7)	6 (18,2)	0,80 (0,31-2,11)	0,656
UDVP	9 (5,8)	3 (9,1)	1,63 (0,42-6,39)	0,477
EPOC	66 (42)	21 (63,6)	2,41 (1,10-5,25)	0,026
Comorbilidad cardiológica	1 (20)	1 (25)	1,33 (0,06-31,12)	0,858
Inmunodepresión	51 (32,5)	11 (33,3)	1,04 (0,48-2,31)	0,925
Neoplasia	22 (14)	7 (21,2)	1,65 (0,64-4,27)	0,296
Hepatopatía crónica	36 (22,9)	9 (27,3)	1,26 (0,54-2,96)	0,594
Enfermedad renal	12 (7,6)	1 (3)	0,38 (0,05-3)	0,340
Enfermedad cerebrovascular	1 (20)	1 (25)	1,33 (0,06-31,12)	0,858
Diabetes mellitus	23 (14,6)	9 (27,3)	2,19 (0,90-5,29)	0,078
Ingreso previo	41 (26,1)	11 (33,3)	1,41 (0,63-3,17)	0,398

Se identificaron ciertas características clínicas que si acontecían en el momento del ingreso condicionaban una peor evolución, como son: la aparición de disnea, confusión y la frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, que fueron más frecuentes en los pacientes que fallecieron. Por otra parte, el dolor torácico y la tos se daba con mayor frecuencia en el grupo de supervivientes (tabla 5.25).

**Tabla 5.25:** Características semiológicas, radiológicas y analíticas relacionadas con la mortalidad.

	Supervivientes (n=157)	Éxitus (n=33)	OR (IC95%)	p
<b>Signos y síntomas</b>				
Días de evolución	3,7 (2,9)	3,3 (2,9)	-0,67 a 1,53 *	0,447
Fiebre	148 (94,3)	30 (90,9)	0,61 (0,16-2,38)	0,471
Disnea	69 (43,9)	21 (63,6)	2,23 (1,03-4,85)	0,039
Tos	124 (79)	15 (45,5)	0,22 (0,10-0,49)	<0,01
Expectoración	95 (60,5)	14 (42,4)	0,48 (0,23-1,03)	0,056
Dolor torácico	90 (57,3)	7 (21,2)	0,20 (0,08-0,49)	<0,01
Artromialgias	4 (2,5)	0	0,82 (0,77-0,88)	0,354
Confusión	18 (11,5)	12 (36,4)	4,41 (1,82-10,46)	0,001
FR >30 rpm	45 (28,7)	22 (66,7)	4,97 (2,23-11,10)	<0,01
PSI IV-V	79 (50,3)	28 (84,8)	5,52 (2,03-15,05)	0,001
<b>Radiológico-analítico</b>				
Bilateral/multilobar	29 (18,5)	9 (27,3)	1,60 (0,69-3,93)	0,251
Derrame pleural	27 (17,2)	2 (6,1)	0,31 (0,70-1,38)	0,106
Glucosa >126 mg/dl	56 (35,7)	20 (60,6)	2,78 (1,29-5,99)	0,008
Urea > 7 mmol/L	86 (54,8)	28 (84,8)	4,62 (1,70-12,60)	0,001
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	10 (6,4)	6 (18,2)	3,27 (1,09-9,74)	0,026
Neutropenia (<500/μL)	0	2 (6,1)	6,07 (4,39-8,37)	0,002
Hemoglobina <13,5 g/dL	110 (70,1)	23 (69,7)	0,98 (0,43-2,23)	0,967
Hematocrito <30	139 (88,5)	27 (81,8)	0,58 (0,21-1,60)	0,291
pH <7,35	8 (7,3)	9 (32,1)	6,04 (2,07-17,62)	<0,01
paO <sub>2</sub> < 60 mmHg	53 (48,6)	18 (64,3)	1,90 (0,81-4,49)	0,139

\* IC95% para la diferencia de las medias. FR: frecuencia respiratoria.

Los pacientes que presentaban leucopenia mostraban significativamente mayor mortalidad que los que no, especialmente si además asociaban neutropenia. Ciertos parámetros analíticos se relacionaron directamente con la probabilidad de fallecer: las cifras elevadas de glucemia, urea y la acidosis, y la presencia de leucopenia y neutropenia.

Los pacientes que fallecieron mostraron mayor necesidad de ingreso en UCI (12 (36,4%), frente a 27 (17,2%), OR 2,75, IC95% 1,21-6,26; p= 0,016) y presentaron un mayor desarrollo de complicaciones sistémicas (10 (30,3%, frente a 12, 7,6%, OR 5,25, IC95% 2,04-13,56; p=0,001) frente a los pacientes que sobrevivieron (tabla 5.26).

**Tabla 5.26:** Relación de complicaciones con la mortalidad.

	Supervivientes (n=157)	Éxito (n=33)	OR (IC 95%)	p
<b>Complicaciones</b>				
Ingreso en UCI	27 (17,2)	12 (36,4)	2,75 (1,21-6,26)	0,016
C. sistémicas	12 (7,6)	10 (30,3)	5,25 (2,04-13,56)	0,001
C. supurativas	22 (14)	1 (3)	0,19 (0,03-1,48)	0,079
C. respiratorias	12 (7,6)	3 (9,1)	1,21 (0,32-4,55)	0,779

#### 5.5.4. Factores dependientes del tratamiento antibiótico

##### 5.5.4.1. Influencia del tratamiento antibiótico previo al diagnóstico

La presentación clínica o la gravedad de la neumonía no se vieron modificadas en el grupo de pacientes que había recibido tratamiento antibiótico previo, bien con betalactámicos o macrólidos. Asimismo, no actuó como un factor protector frente al desarrollo de complicaciones o mortalidad. Los factores relacionados con el fallo de tratamiento con macrólidos fueron la edad mayor de 75 años (4 pacientes, 57,1%, frente a 39, 20,2%, OR 5,26, IC95% 1,13-24,50; p=0,019), la resistencia a la penicilina (5 aislamientos, 71,4% frente a 40, 20,7%, OR 9,56, IC95% 1,78-5,12; p=0,002) y la resistencia a la eritromicina (6 pacientes, 85,7%, frente a 45, 23,3%, OR 19,73, IC95% 2,31-168,34; p=0,000). En el caso del tratamiento previo con betalactámicos, la resistencia a la penicilina no se asoció con el fallo del tratamiento (OR 1,16, IC95% 0,36-3,79; p=0,803). El tratamiento antibiótico previo no prolongó el tiempo de aislamiento del germen. No fue identificada ninguna comorbilidad relacionada con la persistencia de la bacteriemia en los pacientes que habían recibido tratamiento previo. Sin embargo, se observó una relación estadísticamente significativa entre el uso previo de antibióticos y el desarrollo de resistencias, consideradas en su conjunto, como corresistencia, y en especial la resistencia a eritromicina (tabla 5.27).

**Tabla 5.27:** Influencia del tratamiento antibiótico previo en la presentación clínica, resistencias y evolución.

	Grupo sin tratamiento previo (n=161)	Grupo con antibioterapia previa (n=25)	OR (IC 95%)	p
<b>Datos clínicos</b>				
Edad >70 años	47 (29,2)	10 (40)	1,62 (0,68-3,86)	0,275
Tabaquismo	82 (50,9)	12 (48)	0,89 (0,38-2,07)	0,785
Enolismo	35 (21,7)	3 (12)	0,49 (0,14-1,74)	0,261
Días de estancia	13,7 (14,5)	10,9 (5,9)	-3,78 - 9,25*	0,408
Días de evolución de síntomas	3,5 (2,9)	4,4 (2,9)	-2,1 - 0,29*	0,134
PSI IV-V	96 (59,6)	14 (56)	0,86 (0,37-2,02)	0,731
EPOC	74 (46)	8 (32)	0,55 (0,23-1,36)	0,191
Inmunodepresión	48 (29,8)	6 (24)	0,74 (0,28-1,98)	0,551
Neoplasia	25 (15,5)	3 (12)	0,74 (0,21-2,67)	0,646
Hepatopatía crónica	35 (21,7)	7 (28)	1,40 (0,54-3,62)	0,486
Enfermedad renal	11 (6,8)	1 (4)	0,57 (0,07-4,60)	0,592
Diabetes mellitus	29 (18)	4 (16)	0,86 (0,28-2,72)	0,806
Fiebre	152 (94,4)	24 (96)	1,42 (0,17-11,73)	0,743
Afectación radiológica multilobar	30 (18,6)	6 (24)	1,38 (0,51-3,75)	0,527
Leucopenia (<4x 10 <sup>9</sup> /L)	14 (8,7)	1 (4)	0,44 (0,05-3,48)	0,422
pH < 7,35	17 (14,2)	2 (13,3)	0,93 (0,19-4,50)	0,930
paO <sub>2</sub> < 60 mmHg	64 (53,3)	10 (66,7)	1,75 (0,56-5,43)	0,328
<b>Resistencias</b>				
Días de aislamiento	2,3 (1,3)	2,4 (1,2)	-0,57 - 0,54*	0,954
Resistencia a penicilina	33 (20,5)	9 (36)	2,18 (0,89-5,38)	0,080
Resistencia a eritromicina	37 (23)	13 (52)	3,63 (1,53-8,63)	0,002
Resistencia a cefotaxima	5 (3,1)	2 (8)	2,71 (0,50-14,81)	0,232
Resistencia a algún antibiótico	51 (31,7)	16 (64)	3,83 (1,59-9,26)	0,002
Corresistencia	19 (11,8)	6 (25)	3,86 (1,23-12,09)	0,014
<b>Complicaciones</b>				
Complicaciones supurativas	17 (10,6)	3 (12)	1,16 (0,31-4,27)	0,829
Complicaciones respiratorias	14 (8,7)	2 (8)	0,91 (0,19-4,28)	0,908
Complicaciones sistémicas	25 (15,5)	3 (12)	0,74 (0,21-2,67)	0,646
Ingreso en UCI	39 (24,2)	2 (8)	0,27 (0,06-1,21)	0,069
Éxito	29 (19)	4 (16,7)	0,86 (0,27-2,69)	0,789

\* IC95% para la diferencia de las medias

Se observó que los pacientes que presentaban infección por neumococo resistente a la eritromicina recibieron tratamiento antibiótico previo menos días que el grupo sensible (3,1 (1,5) frente a 4,6 (2,5) días), como ocurría en aquellos enfermos que mostraban algún tipo de resistencia (3,2 (1,7) frente a 4,9 (2,4) días), si bien está asociación entre los días de antibioterapia previa y

resistencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,092$  y  $0,061$ , respectivamente).

Al realizar un subanálisis excluyendo del estudio a los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo su diagnóstico, se observó la ausencia de relación entre las resistencias antibióticas y la mortalidad (tabla 5.28).

**Tabla 5.28:** Relación entre resistencias antibióticas y mortalidad excluyendo pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo al diagnóstico.

	Supervivientes (n=124)	Éxitos (n=29)	OR (IC 95%)	p
<b>Resistencias</b>				
Penicilina	24 (19,4)	7 (24,1)	1,32 (0,51-3,46)	0,564
Eritromicina	29 (23,4)	7 (24,1)	1,04 (0,40-2,69)	0,932
Cefotaxima	4 (3,2)	0 (0)	0,81 (0,74-0,87)	0,327
Corresistencia	14 (11,3)	4 (13,8)	1,21 (0,36-4,05)	0,760

#### 5.5.4.2. Modificación de los esquemas terapéuticos influidos por el conocimiento de las resistencias

El tratamiento antibiótico inicial discordante (13 pacientes) no produjo un mayor número de complicaciones: 4 pacientes (38,8%), frente a 62 (44,6%) en el grupo con tratamiento concordante (OR 0,55, IC95% 0,16-1,88;  $p=0,341$ ), ni una mayor mortalidad: 3 casos (23,1%) frente a 25 (19,2%) en el grupo concordante (OR 1,26, IC95% 0,32-4,92;  $p=0,739$ ). Aunque el tratamiento antibiótico inicial era concordante en la mayoría de pacientes (139, 91,4%), el conocimiento de las resistencias antibióticas originó un cambio en la estrategia antibiótica dirigido especialmente al desescalamiento del tratamiento empírico inicial: como se mostró en la tabla 5.7, el tratamiento antibiótico modificado por el ajuste del espectro se caracterizó por una tendencia a mayor uso de pautas de tratamiento en monoterapia, sobre todo betalactámicos. Las modificaciones de los esquemas iniciales se llevaron a cabo principalmente en pacientes que presentaban resistencia a la penicilina o corresistencia, como se muestra en la tabla 5.29.

**Tabla 5.29:** Modificaciones del esquema terapéutico inicial.

		Cambio de antibiótico	OR (IC95%)	p
Penicilina	Sensible	48 (33,6)		
	Resistente	23 (54,8)	2,39 (1,19-4,82)	0,014
Eritromicina	Sensible	52 (38,5)		
	Resistente	19 (38)	0,98 (0,50-1,91)	0,949
Cefotaxima	Sensible	68 (38,2)		
	Resistente	3 (42,9)	1,21 (0,26-5,59)	0,804
Corresistencia	No	44 (37,3)		
	Sí	15 (60)	2,52 (1,04-6,10)	0,040

Sin embargo, las acciones realizadas en el grupo sensible o resistente a penicilina fueron similares (tabla 5.30).

**Tabla 5.30:** Modificaciones antibióticas según la sensibilidad a la penicilina.

Ajuste del espectro	Sensible a penicilina (n=30)	Resistente a penicilina (n=20)	p
Retirada macrólido	13 (43,3)	8 (40)	NS
Cambio a cefotaxima	7 (23,3)	5 (25)	NS
Introducción beta-lactámicos	4 (13,3)	1 (5)	NS
Cambio a levofloxacino	3 (10)	2 (10)	NS
Cefotaxima y macrólidos	1 (3,3)	0	NS
Cefotaxima y otros	1 (3,3)	2 (10)	NS
Carbapenemes	0	2 (10)	NS
Adición macrólidos	1 (3,3)	0	NS

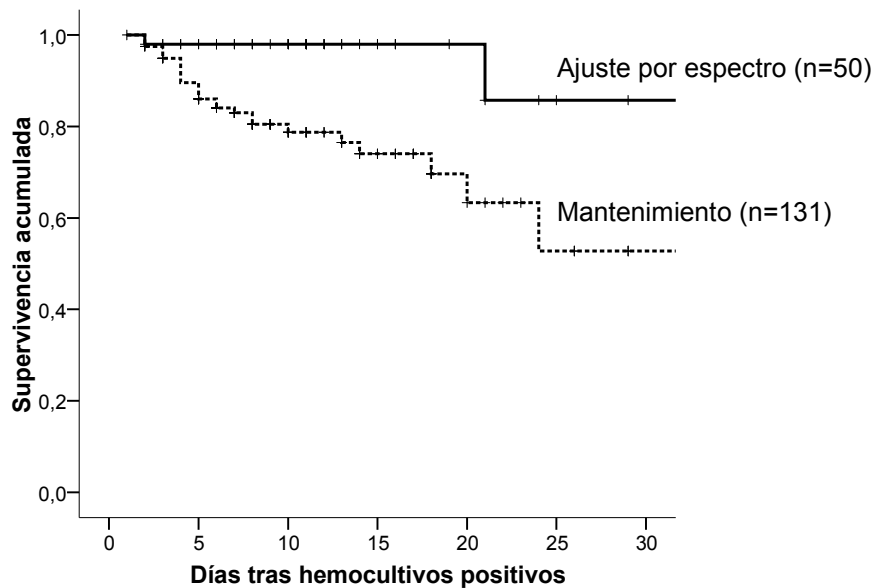
NS: estadísticamente no significativo.

El análisis de los factores que pudieran tener relación con el ajuste del espectro antibiótico, mostró que los pacientes que presentaban una mayor gravedad inicial de la neumonía mantenían las pautas de tratamiento iniciales inalterables, mientras que la detección de resistencia a la penicilina y corresistencia fueron factores determinantes en un cambio del tratamiento antibiótico por ajuste del espectro (tabla 5.31).

**Tabla 5.31:** Factores que influyen en el ajuste del espectro antibiótico.

	Ajuste del espectro antibiótico (n=50)	Mantenimiento de la pauta inicial (n=131)	OR	p
Comorbilidades	39 (78)	97 (74)	1,24 (0,57-2,70)	0,582
PSI IV-V	22 (44)	81 (61,8)	0,49 (0,25-0,94)	0,030
Resistencia a la penicilina	20 (40)	22 (16,8)	3,30 (1,60-6,84)	0,001
Resistencia a la eritromicina	16 (32)	32 (24,4)	1,46 (0,71-2,98)	0,302
Resistencia a la cefotaxima	3 (6)	4 (3,1)	2,03 (0,44-9,40)	0,358
Corresistencia	13 (32,5)	11 (11,1)	3,85 (1,55-9,58)	0,003
Complicaciones globales	15 (30)	57 (43,5)	0,56 (0,28-1,12)	0,097
Complicaciones sistémicas	5 (10)	17 (13)	0,75 (0,26-2,14)	0,584
Complicaciones respiratorias	5 (10)	9 (6,9)	1,51 (0,48-4,74)	0,481
Complicaciones supurativas	5 (10)	19 (14,5)	0,66 (0,23-1,86)	0,424
Ingreso en UCI	8 (16)	26 (19,8)	0,77 (0,32-1,84)	0,553
Mortalidad	2 (4)	27 (22,3)	0,15 (0,03-0,64)	0,004

En el análisis de los parámetros de evolución, no se detectó una influencia de los cambios de tratamiento en el desarrollo de complicaciones, sin embargo, el ajuste del espectro antibiótico se asoció significativamente con una menor mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica: 2 pacientes (4%) en el grupo que ajustó el tratamiento frente a 27 casos (22,3%) en el grupo que lo mantuvo (OR 0,15, IC95% 0,03-0,64; p=0,004), como se puede apreciar en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 5.9).

**Figura 5.9:** Modificación de la pauta antibiótica inicial y mortalidad.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Rangos logarítmicos (Mantel-Cox)	9,094	1	0,003

El cambio del tratamiento antibiótico inicial debido a una ampliación del espectro por fracaso terapéutico se asociaba con mayor mortalidad con respecto al ajuste de la pauta por los hallazgos etiológicos: 4 pacientes (21,1%) frente a 2 pacientes (4%); OR 6,40, IC95% 1,07-38,47;  $p=0,025$ ). La retirada del macrólido al conocer las resistencias antibióticas se produjo en 22 casos. La ampliación de espectro antibiótico fue más frecuente en grupos con mayor gravedad inicial de la neumonía en los que se pautó tratamiento combinado en 51 pacientes (73,9%) de grupo de riesgo alto (PSI IV-V) frente a 18 casos (26,1%) en el grupo PSI I-III (OR 2,78, IC95% 1,45-5,33).

No observamos diferencias en la mortalidad entre los grupos tratados con betalactámicos en monoterapia y con la combinación de cefalosporinas de tercera generación y macrólidos: 17 casos (15,5%) frente a 11 (28,4%), OR



2,15, IC 95% 0,90-5,12;  $p=0,084$ . Los pacientes que recibían tratamiento combinado no presentaron mayor gravedad de la neumonía (9 casos (52,9%) frente a 8 (47,1%), OR 2,32, IC95% 0,75-7,23;  $p=0,145$ ) o presencia de comorbilidades que el grupo tratado con betalactámicos en monoterapia.

## 5.6. Análisis multivariante

### 5.6.1. Factores asociados a las resistencias antibióticas

#### 5.6.1.1. Resistencia a la penicilina

Al efectuar el análisis multivariante, se confirmó que los antecedentes de hepatopatía crónica (OR 2,40, IC95% 1,14-5,05;  $p=0,021$ ) y el tratamiento previo con macrólidos (OR 8,69, IC95% 1,58-47,87;  $p=0,013$ ) eran factores directamente relacionados con la identificación de resistencias a la penicilina (tabla 5.32).

**Tabla 5.32:** Factores relacionados con la resistencia a la penicilina. Análisis multivariante.

	OR	IC95%	p
Tratamiento previo con macrólidos	8,69	1,58-47,87	0,013
Hepatopatía	2,40	1,14-5,05	0,021

#### 5.6.1.2. Resistencia a la eritromicina

Existían determinadas variables clínicas que se relacionaron significativamente con la resistencia a la eritromicina en el análisis multivariante: edad mayor de 70 años (OR 2,12, IC95% 1,03-4,34;  $p=0,041$ ), presencia de confusión en el momento del diagnóstico (OR 3,83, IC95% 1,69-8,68;  $p=0,001$ ) y el tratamiento previo con macrólidos (OR 18,76, IC95% 2,06-170,61;  $p=0,009$ ) (tabla 5.33).

**Tabla 5.33:** Factores relacionados con la resistencia a la eritromicina. Análisis multivariante.

	OR	IC95%	p
Tratamiento previo con macrólidos	18,78	2,06-170-61	0,009
Confusión	3,83	1,69-8,68	0,001
Edad mayor de 70 años	2,12	1,03-4,34	0,041

### 5.6.1.3. Resistencia a la cefotaxima

En el caso de la resistencia a la cefotaxima, no se hallaron variables clínicas, radiológicas o analíticas características según el tipo de sensibilidad antibiótica, por lo que no se pudo realizar el análisis multivariante para este antibiótico.

### 5.6.2. Análisis multivariante de los factores asociados al desarrollo de complicaciones

El análisis multivariante mostró los siguientes factores asociados con el desarrollo de complicaciones: presencia de disnea (OR 3,78, IC95% 1,39-8,71;  $p=0,007$ ), frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, con un OR 7,22 (IC95% 2,67-19,53;  $p<0,01$ ), presión arterial sistémica inferior a 90 mmHg (OR 4,48, IC95% 1,30-15,42;  $p=0,017$ ) y aparición de derrame pleural en la radiografía de tórax (OR 6,93, IC95% 2,03-23,70;  $p=0,002$ ) (tabla 5.34).

**Tabla 5.34:** Análisis multivariante de los factores asociados al desarrollo de complicaciones.

	OR	IC95%	p
Frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm	7,22	2,67-19,53	<0,01
Derrame pleural	6,93	2,03-23,70	0,002
Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg	4,48	1,30-15,42	0,017
Disnea	3,78	1,39-8,71	0,007

rpm: respiraciones por minuto

### 5.6.3. Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad

Mediante el análisis multivariante, se establecieron los factores de riesgo de mayor mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica. Cabe destacar la ausencia de un peor pronóstico por la presencia de algún tipo de resistencia antibiótica. En la tabla 5.35 se muestran los factores que condicionan mayor probabilidad de fallecer.

**Tabla 5.35:** Variables asociadas a la mortalidad en el análisis multivariante.

	OR	IC95%	p
PSI IV-V	5,18	1,77-15,19	0,003
Complicaciones sistémicas	4,59	1,49-14,17	0,008
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,54	1,06-6,14	0,037
Cambio del tratamiento antibiótico inicial	0,18	0,06-0,55	0,002

Los pacientes que presentaban una peor gravedad de la neumonía, medida por PSI, presentaban una evolución desfavorable con mayor probabilidad de fallecer. Los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron un factor de riesgo de mortalidad ante el episodio de neumonía,

así como la aparición de complicaciones sistémicas determinó una mayor probabilidad de éxitus. Por otra parte, se observó que la modificación de la pauta antibiótica inicial tras el conocimiento de las resistencias antibióticas actuó como un factor de protección frente a la mortalidad, es decir, el ajuste del espectro antibiótico condicionó una mejor evolución.

#### **5.6.4. Análisis multivariante de los factores relacionados con las modificaciones terapéuticas**

La presencia de resistencia a la penicilina fue un factor decisivo para el desescalamiento del tratamiento antibiótico empírico inicial. Nuevamente se confirmó cómo las modificaciones terapéuticas fueron un factor de protección frente a la mortalidad (tabla 5.36). El modelo no detectó que otros factores como la gravedad inicial de la neumonía o el desarrollo de complicaciones estuvieran relacionados con los ajustes terapéuticos.

**Tabla 5.36:** Variables asociadas a las modificaciones terapéuticas.

	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Resistencia a penicilina	5,01	1,74-14,41	0,003
Éxitus	0,13	0,03-0,58	0,008

## **6. DISCUSIÓN**

### 6.1. Perfil de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* en nuestro medio

La mayoría de los aislamientos de neumococo de nuestra serie presentaban sensibilidad completa a los antibióticos analizados (130 aislamientos, 65%). En el grupo de neumococos que no eran sensibles a algún antibiótico, predominaba como principal antibiótico resistente la eritromicina, que representaba un 25,5%, seguida de la falta de sensibilidad a la penicilina (22,5%), que además asociaba coresistencia (penicilina y eritromicina) frecuentemente (57,7%). Los casos de resistencia a la penicilina eran principalmente de grado intermedio: CMI 0,12-1 µg/ml: 82,2%, con una baja tasa de aislamientos que mostraran CMI > 2 µg/ml (17,8%). Únicamente se detectó resistencia a la cefotaxima en el 3,5% de los aislamientos. Un detallado análisis de la tendencia bianual (figura 5.4) muestra claramente una tendencia descendente de la resistencia a la penicilina (4,4%) y ascendente en el caso de la eritromicina (25,5%) al comparar el primer y último periodo del estudio (1998-1999 y 2004-2005, respectivamente).

La prevalencia de resistencias antibióticas se caracteriza por ser ampliamente variable según la zona geográfica analizada, por este motivo utilizamos estudios epidemiológicos nacionales y europeos para contextualizar nuestros hallazgos. El aumento de las resistencias antibióticas a lo largo de las 3 últimas décadas ha sido una preocupación microbiológica constante en nuestro país, motivada por el incremento alarmante de la resistencia a la penicilina desde un 6% en 1979 a un 44% en 1989 y un 60% en 1997, considerando conjuntamente los aislamientos con resistencia intermedia y altamente resistentes<sup>105</sup>. Por este motivo se han constituido redes de vigilancia de las resistencias antibióticas por laboratorios centinelas, así como grupos de estudios como el SAUCE, acrónimo de Sensibilidad de los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España, con el objetivo de monitorizar las resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a diferentes antibióticos a través del tiempo.

La penicilina es el principal antibiótico al que *Streptococcus pneumoniae* muestra una disminución de sensibilidad en todas las series revisadas, seguido por la eritromicina<sup>45,68,105-111,134,135</sup>. Los análisis de las distintas etapas del estudio SAUCE (1996-1997, 1998-1999, 2001-2002) muestran una tendencia descendente en la resistencia a la penicilina, pasando de un 36,5% de aislamientos con CMI >2 mg/dl a un 21,7% al final del periodo<sup>108</sup>. En el caso de la eritromicina se observa una estabilidad de las cifras de resistencia con discreta propensión a aumentar: 33,8% a 34,9%, aumento más llamativo en la subpoblación sensible a la penicilina (incremento del 84%;  $p=0,02$ )<sup>106</sup>. Esta tendencia se mantiene en los últimos años, según los datos comunicados por la red de laboratorios españoles colaboradores con el Sistema Europeo de Vigilancia de Resistencias Antibióticas (EARSS). Durante el periodo 2000-2001, se detectó un aumento en un 10% de las resistencias a la eritromicina, mientras que la sensibilidad a la penicilina se mantenía estable<sup>134</sup>. Sin embargo durante 2001-2003 la resistencia a la penicilina comienza a experimentar un descenso considerable, pasando de una tasa de 39,5% en 2001 a 33% en 2003, con un notable descenso de 60,4% a 41,2% en el grupo de pacientes menores de 14 años. Por otra parte, la mínima disminución de la resistencia a eritromicina, de un 28,7% a un 25,7%, no resultó significativa en este periodo de tiempo<sup>45</sup>. En nuestra serie comprobamos el comportamiento de las resistencias a lo largo de 8 años, advirtiendo cómo a partir de 2002 la tendencia creciente de resistencias a la eritromicina superó a la penicilina (figura 5.4).

Realizando el análisis de los datos actualizados de los patrones de sensibilidad antibiótica comunicados a la EARSS por los 36 laboratorios colaboradores en nuestro país, observamos una tendencia global descendente de las resistencias en los últimos años (periodo 2000-2007), aunque esta reducción es discretamente mayor en el caso de la penicilina, que disminuye un 7,2% (32,6% en 2000 y 25,4% en 2007), frente a la resistencia a la eritromicina, que se reduce en un 3,3% en el mismo periodo de tiempo (22,1% en 2000 y 18,8% en 2007)<sup>102</sup>.

La distribución de las resistencias antibióticas en Europa es heterogénea, con una asimetría norte-sur en que, en las zonas meridionales, es común que alrededor de un 25% de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* presente algún tipo de resistencia. Los datos de nuestro trabajo coinciden con la tendencia de la mayoría de los países europeos, donde la resistencia a la penicilina permanece estable o en descenso, posiblemente debido a la disminución de la presión antibiótica de selección. La resistencia a la eritromicina tiene globalmente una tendencia a la estabilidad o al descenso, aunque es la forma más frecuente de neumococo resistente en algunos países como Finlandia y Turquía, y en los aislamientos estudiados en nuestro medio<sup>102</sup>. Una hipótesis que podría explicar la tendencia descendente de las resistencias podría ser el control del uso de antibióticos en la comunidad: la realización de determinadas intervenciones sobre la prescripción de antibióticos ha conseguido disminuir el número de portadores de neumococo resistente a la penicilina. En un estudio realizado en Francia en 2000, se analizó el impacto de 2 tipos de intervenciones sobre el estado de portador de cepas resistentes en niños: una medida consistió en la divulgación entre los facultativos de mensajes para reducir la prescripción de antibióticos frente al consejo de optimizar las dosis y duración de la antibioterapia. La disminución en el uso de antibióticos redujo el porcentaje de portadores de neumococo resistente a la penicilina<sup>93</sup>. Del mismo modo, un estudio llevado a cabo en otra zona geográfica distante (Taiwán) en el mismo periodo de tiempo (1999-2001), mostró cómo la tasa de resistencia a la penicilina disminuyó significativamente, aunque no fue así en el caso de la eritromicina, en relación con una reducción del 46% en la prescripción de macrólidos y betalactámicos, tras la implementación de programas de control en la prescripción en niños de 3-6 años<sup>91</sup>. Cuando cesa la presión antibiótica, las cepas de neumococo con sensibilidad conservada recuperan la ventaja de supervivencia y vuelven a ser predominantes en la colonización.

La mayoría de los aislamientos resistentes a la penicilina se suelen agrupar en los serotipos 14, 9, 19, 6, 23, mientras que la resistencia a la eritromicina se agrupa con mayor frecuencia en los serotipos 1 y 33, siendo muy infrecuente identificar resistencias fuera de estos serotipos. Estos datos



tienen importantes implicaciones, ya que la vacuna heptavalente cubre los serotipos principalmente involucrados en la resistencia a la penicilina, mientras que la vacuna 23-valente no incluye los serotipos 1 y 33, donde se detecta con mayor frecuencia la resistencia a la eritromicina.

## **6.2. Factores asociados a las resistencias**

El estudio de los antecedentes personales de los pacientes permitió establecer una relación de asociación entre algunos factores y la resistencia bacteriana.

### **6.2.1. Factores relacionados con la resistencia a la penicilina**

Para analizar los posibles determinantes relacionados con la resistencia a la penicilina, se consideraron las resistencias de grado intermedio y de alto grado como grupo resistente y se compararon con el grupo de neumococos que era totalmente sensible a este antibiótico. Los factores clínicos asociados con la resistencia a la penicilina fueron: la presencia de hepatopatía crónica (OR 2,53, IC95% 1,23-5,21) y el antecedente de consumo previo de antibióticos del grupo de los macrólidos (OR 9,56, IC95% 1,79-51,12).

#### **6.2.1.1. Hepatopatía crónica**

Los antecedentes de hepatopatía crónica se asociaron significativamente con la resistencia a la penicilina, lo que puede ser explicado por la asociación significativa de inmunodeficiencia observada en este grupo de pacientes y presente en más de la mitad de los mismos (57,4%, OR 4,55, IC95% 2,82-9,08), a pesar de no observarse una relación de asociación entre la resistencia antibiótica y la inmunodeficiencia en nuestra serie. La presencia de algún tipo de inmunodeficiencia es un factor de riesgo conocido para la resistencia a la penicilina<sup>59,121,136,137</sup>. Su explicación en pacientes con antecedentes de hepatopatía crónica se podría basar en la patogenia de la

infección neumocócica invasiva en la cirrosis hepática. En estudios experimentales con animales se ha demostrado que las ratas cirróticas presentan hipocomplementemia, sobre todo del factor C3, con el consiguiente deterioro de la opsonización y posterior fagocitosis del microorganismo<sup>138</sup>. Por otra parte, trabajos similares muestran un aumento en la apoptosis de las células de Kupffer hepáticas, que conlleva una disminución del aclaramiento bacteriano durante la bacteriemia y sepsis inducida por neumococo<sup>139</sup>. La alteración de la inmunidad innata en la cirrosis hepática puede prolongar el periodo de supervivencia del neumococo en la sangre y tejidos, que podría facilitar la inducción de resistencias con exposición antibiótica en estas situaciones, aunque este fenómeno no está demostrado en humanos.

#### 6.2.1.2. Consumo previo de antibióticos

El consumo previo de antibióticos presenta una fuerte relación de asociación con las resistencias antibióticas, aunque no se pudo demostrar en este trabajo una relación entre el consumo previo de betalactámicos y la resistencia a los mismos, los antecedentes de tratamientos previos con macrólidos en los 3 meses previos a la neumonía sí que predisponían a la resistencia a la penicilina. La presión antibiótica es el principal mecanismo inductor de resistencia en *Streptococcus pneumoniae*<sup>50,59,64,137,140-145</sup>, actúa seleccionando las distintas cepas en un mismo ambiente, confiriendo la adquisición de resistencias una ventaja de adaptación cada vez que el neumococo se expone a los antibióticos, produciéndose el fenómeno de heterorresistencia<sup>136</sup>. En la adquisición de resistencias debida a la presión antibiótica por el consumo de betalactámicos, desempeñan un papel importante el espectro del fármaco, la dosis, la duración del tratamiento y los ciclos recibidos<sup>140,142</sup>.

Ruhe y colaboradores describieron un modelo para predecir el riesgo de bacteriemia por neumococo resistente a la penicilina e identificaron que la residencia en instituciones cerradas, los antecedentes de infección respiratoria reciente y sobre todo la exposición previa a betalactámicos se asociaban con el riesgo de bacteriemia por neumococo resistente<sup>144</sup>. Los antecedentes de

tratamiento previo con betalactámicos fue el factor que con más probabilidad predecía la bacteriemia por neumococo resistente a la penicilina (OR 10,9, IC95% 2,4-49,9). La importancia de este modelo radica en que a su vez es capaz de predecir el riesgo bajo de bacteriemia por neumococo resistente a la penicilina, lo que permitiría en estos pacientes conservar el uso de betalactámicos como primera opción terapéutica. Un amplio estudio epidemiológico prospectivo de la Red canadiense de control de las enfermedades bacterianas invasivas analizó las características clínicas que se asociaban a la bacteriemia por neumococo resistente a la penicilina en 3.194 neumonías<sup>50</sup>. Los autores comunicaron un riesgo de infección por neumococo resistente a la penicilina 2,5 veces superior cuando existían antecedentes de uso previo de betalactámicos y observaron, de manera interesante, que en la población tratada previamente con un grupo antibiótico diferente, los macrólidos, también existía una tendencia, próxima a la significación estadística (OR 2,78, IC95% 0,98-7,86), de infección por neumococo resistente a la penicilina.

Esta tendencia a asociar resistencias diferentes al grupo antibiótico expuesto quedó confirmada en un trabajo que tenía como objetivo valorar las resistencias antibióticas en relación a haber recibido antibioterapia previa<sup>143</sup>. Se realizó un análisis en 303 pacientes en edad pediátrica y adultos sobre la relación existente entre el uso previo de antibióticos, (penicilina, otros betalactámicos, cefalosporinas, macrólidos y sulfamidas), y la bacteriemia por neumococo resistente a la penicilina. Los autores notificaron que el uso previo de betalactámicos se relacionaba significativamente con la resistencia a la penicilina (OR 5,61, IC95% 3,27-9,64) y además, los antecedentes de toma previa de macrólidos también fueron un factor que se asoció de manera independiente con la resistencia a la penicilina en el análisis multivariante (OR 2,83, IC95% 1,39-5,77), manteniéndose esta asociación incluso en periodos de corta exposición antibiótica.

Los resultados propios coinciden con otros similares en mostrar una asociación significativa entre el consumo previo de macrólidos y la resistencia a la penicilina, sin que existan diferencias entre el tiempo de exposición a betalactámicos o macrólidos: 3,5 (1,9) frente a 3,6 (2), respectivamente, ( $p=0,701$ ). El 57,7% de los aislamientos resistentes a la penicilina lo eran

también a la eritromicina; esta tasa de coresistencia podría justificar la relación entre el consumo de macrólidos y la resistencia a la penicilina en nuestra serie. La presión antibiótica selecciona las cepas de neumococo en el mismo ambiente, confiriendo ventajas al neumococo resistente cada vez que se expone a un antibiótico, por ello, el fenómeno de la coresistencia a betalactámicos y macrólidos es común en *Streptococcus pneumoniae*<sup>136</sup>. La presión antibiótica puede ocasionar la posterior diseminación transversal de clones de neumococos resistentes en pacientes no expuestos a los antibióticos, o bien, debido a la importación de material genético de otras especies próximas como *Streptococcus viridans* portador de resistencias, afectar a diferentes mecanismos de resistencias de distintos grupos antibióticos<sup>137,141,145</sup>.

## **6.2.2. Factores relacionados con la resistencia a la eritromicina**

### **6.2.2.1. Edad avanzada (mayores de 70 años)**

La edad avanzada (pacientes mayores de 70 años), fue en nuestra serie un factor relacionado con la resistencia a los macrólidos. Las edades extremas de la vida (menores de 5 años y mayores de 65 años) son un factor conocido de resistencia a los macrólidos<sup>59,65,146</sup>. En estos grupos de edad el cofactor de resistencia es el consumo excesivo de antibióticos para infecciones banales o víricas en la población menor de 5 años, mientras que en los pacientes de edad avanzada el mecanismo suele ser por diseminación transversal de clones resistentes que pueden haber sido adquiridos en pacientes que residen en instituciones cerradas, tras una hospitalización reciente o bien por el uso de antibióticos en aquellos casos que han presentado episodios de agudizaciones de bronquitis crónica<sup>65,147</sup>. No identificamos una mayor presencia de comorbilidades u hospitalización reciente como factores relacionados igualmente con la resistencia a macrólidos en el grupo de pacientes con edad avanzada<sup>65,146</sup>.

### 6.2.2.2. Tratamiento antibiótico previo

Los antecedentes de tratamiento previo con antibióticos (OR 3,63, IC95% 1,53-8,63), especialmente con macrólidos (OR 19,73, IC95% 2,31-168,25) fueron los principales factores asociados con la resistencia a macrólidos en nuestra serie. El consumo de macrólidos durante los seis meses previos al diagnóstico de la neumonía es el predictor más potente de resistencia a los mismos descrito en la literatura, tanto en estudios de cohortes como en estudios farmacológicos<sup>41,49,50,59,65,148,149</sup>. El Grupo de Vigilancia de Patógenos Respiratorios de Estados Unidos realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, caso-control, con el objetivo específico de determinar los factores relacionados con la resistencia a los macrólidos, donde la toma de antibióticos del grupo de estudio en los 6 meses previos, especialmente azitromicina, se relacionaba directamente con resistencia a los mismos<sup>41</sup>. En un análisis de 3.339 casos que presentaban aislamientos invasivos de neumococo, se identificó que los antecedentes de toma de macrólidos en los 3 meses previos al diagnóstico de la neumonía se asociaban de manera muy intensa con resistencia a los mismos, con una OR 3,39 ( $p < 0,001$ ) en el caso de la claritromicina, y más destacadamente cuando el antibiótico utilizado fue la azitromicina: OR 9,93 ( $p < 0,001$ )<sup>50</sup>, incluso con exposiciones a partir de 24 horas de duración<sup>149</sup>. Otros trabajos farmacoepidemiológicos han demostrado una correlación significativa entre el consumo de macrólidos y la generación de resistencias a los mismos. La revisión retrospectiva del consumo de macrólidos en Finlandia durante 1995-96 y la tasa de resistencia en el año siguiente demostró una correlación positiva entre el consumo de los mismos y las resistencias ( $r=0,767$ ,  $p=0,006$ ) que se mantenía significativa incluso con el consumo de betalactámicos y resistencia a macrólidos<sup>49</sup>.

Granizo y colaboradores realizaron un metaanálisis de 20 estudios llevados a cabo en nuestro país en una revisión de 19 años (1979-1997), con el fin de averiguar la relación existente entre el consumo de macrólidos y la resistencia a dicho grupo antibiótico<sup>86</sup>. Los autores describieron el incremento histórico de la resistencia a la eritromicina, que pasa de un 6% en el inicio del

periodo analizado a un 34,5% en 1997. El consumo de eritromicina presentó una fuerte correlación con la disminución progresiva de sensibilidad a la misma ( $r=0,945$ ,  $p<0,01$ ). Esta relación se producía sobre todo a costa del consumo de macrólidos de vida media larga administrados por vía oral.

De manera interesante se señala que el consumo total de betalactámicos también se correlaciona positivamente con la resistencia a los macrólidos ( $r=0,942$ ,  $p<0,01$ )<sup>49,50</sup>. La asociación entre el consumo previo de antibióticos de un determinado grupo y el desarrollo de resistencia a un grupo antibiótico diferente, puede ser explicada por la coselección de resistencias en un clon determinado. La supervivencia de los microorganismos resistentes genera un proceso de adaptación pudiendo desarrollar corresistencias, que en el caso de nuestra serie alcanza el 57,7% de los aislamientos que mostraban resistencia a la penicilina y el 37,1%, del total de los neumococos no sensibles. Asimismo, el factor más importante identificado en nuestra serie para el desarrollo de corresistencia no fue otro que la presión antibiótica ejercida sobre el neumococo colonizante, previamente al desarrollo de la neumonía (OR 3,86, IC95% 1,23-12,09).

Sin embargo existen importantes limitaciones en la valoración de la antibioterapia previa que son más acusadas en el caso de los estudios retrospectivos. El tratamiento pautado puede fracasar no únicamente por problemas farmacodinámicos, sino por toma inadecuada en dosis o frecuencia de la medicación o alteraciones en la absorción, permitiendo que el neumococo esté expuesto a concentraciones bactericidas subóptimas facilitando la generación de resistencias.

### **6.2.3. Factores relacionados con la resistencia a la cefotaxima**

En los pacientes de nuestra serie no pudimos hallar factores clínicos que predijeran la resistencia a la cefotaxima, quizás por el escaso tamaño muestral, contando únicamente con 7 aislamientos resistentes.

#### **6.2.4. Otros determinantes de resistencia antibiótica**

Además de los factores determinantes de resistencias, se han identificado otras condiciones clínicas que se asocian con las resistencias bacterianas, aunque éstas no pudieron ser confirmadas en nuestra serie.

##### **6.2.4.1. Resistencia a la penicilina**

-Exposición ambiental a neumococo resistente: el antecedente de ingreso hospitalario en el año previo al aislamiento del neumococo es un factor asociado con la resistencia a la penicilina<sup>136,141,142,149</sup>. El tratamiento antibiótico recibido durante una hospitalización reciente influiría en la asociación del ingreso con las resistencias. Por otra parte, los pacientes hospitalizados suelen presentar un mayor número de comorbilidades o inmunodepresión, que son otros factores de riesgo para la infección por neumococo resistente a penicilina<sup>149</sup>.

-Exposición a portadores de cepas resistentes: las edades extremas de la vida, sobre todo niños menores de 2 años y adultos mayores de 65 años han sido definidas como un factor de riesgo de infección por neumococo resistente<sup>59,121,141,142,145</sup> y es precisamente en estos grupos de edades en los que con más frecuencia se utilizan antibióticos y se convive con individuos de similares características en instituciones cerradas. Los pacientes que residen en centros de día, asilos u otras comunidades cerradas comparten varias características clínicas, como comorbilidades, adquisición y posterior diseminación de clones resistentes adquiridos tras un ingreso previo y mayor exposición a tratamientos antibióticos, que se relacionan con la resistencia a la penicilina<sup>136,145,150</sup>. En estos ámbitos, debido a la convivencia estrecha entre los residentes, se facilita la transmisión horizontal de clones resistentes, representando un riesgo hasta 5,8 veces mayor de tener infección por neumococo resistente a la penicilina<sup>144</sup>.

-Hábitos tóxicos: el consumo crónico de alcohol asocia inmunodepresión y alteración de la respuesta celular e inflamatoria en la neumonía, que se ha identificado como factor de riesgo de infección por neumococo resistente a la penicilina<sup>121,137,142,145</sup>. El tabaquismo se relaciona íntimamente con la patogenia de la infección neumocócica: el humo del tabaco provoca alteración en el transporte mucociliar, aumenta la adherencia bacteriana y produce disrupción epitelial, facilitando el desarrollo de enfermedad invasiva<sup>53</sup>. Algunos autores han identificado la presencia de tabaquismo como factor de riesgo de infección por neumococo resistente a la penicilina<sup>142</sup>.

-Patología subyacente: la presencia de dos o más comorbilidades constituye un factor de riesgo para la infección por neumococo resistente<sup>128,142,145</sup>, especialmente si se asocia con algún tipo de inmunodeficiencia<sup>59,137,142</sup>, así como la infección por el VIH<sup>121,136,142</sup>.

#### **6.2.4.2. Resistencia a la eritromicina**

-Exposición ambiental a neumococo resistente: es frecuente la diseminación de neumococo resistente a la eritromicina en aquellos individuos expuestos a niños que asisten a guarderías, sobre todo si son menores de 5 años o bien en casos de diseminación clonal en instituciones cerradas<sup>65</sup>.

-Serotipos: la resistencia a la eritromicina se agrega principalmente en los serotipos 6A, 6B, 14, 23F y 19F. Los serotipos 19, 14 y 6 aúnan el 80% de las resistencias, lo que sugiere el papel de la diseminación de estos clones como los responsables de un importante número de aislamientos resistentes<sup>65</sup>.



### 6.3. Significado clínico de las resistencias antibióticas

#### 6.3.1. Mortalidad de la serie

La tasa de mortalidad depurada de nuestra serie fue del 16,5%. Se descartaron los fallecimientos ocurridos en las primeras 24 horas, ya que en ese breve periodo de tiempo no es posible valorar el efecto de un posible tratamiento antibiótico discordante (por la existencia de resistencias) y los fallecimientos están probablemente relacionados con la gravedad de la neumonía más que con el perfil de resistencias. Por otra parte se consideró que las resistencias antibióticas no influían en la muertes acontecidas más allá de los 30 días de ingreso hospitalario, ya que estarían en relación con la descompensación de comorbilidades subyacentes o bien con la aparición de otras complicaciones no relacionadas con la neumonía (por ejemplo, en pacientes ingresados en UCI). La mortalidad por neumonía comunitaria es variable y depende de la localización geográfica de los estudios realizados, los grupos de edad, la presencia de comorbilidades, la gravedad inicial de la neumonía, e incluso del agente etiológico. Globalmente la mortalidad por neumonía es del 5-15% de los pacientes hospitalizados<sup>151,152</sup>.

En la neumonía comunitaria la bacteriemia se produce en aproximadamente 10-20% de los casos. Ésta, además, es una situación que *per se* aumenta la mortalidad<sup>36</sup>. En un amplio estudio multicéntrico sobre 6.570 casos de neumonía neumocócica bacteriémica, la tasa de mortalidad fue del 12%<sup>47</sup>. La consideración de neumonías bacteriémicas únicamente ya es un factor que determinaría *a priori* la tasa de mortalidad de nuestra serie. El ligero incremento sobre las cifras que aporta la literatura se atribuye en nuestra serie al alto porcentaje de pacientes que presentaban comorbilidades (71%) y a que un 21% de los casos correspondía a pacientes que ingresaron directamente en la UCI por la gravedad de la neumonía. Del mismo modo que en el estudio de Austrian y Gold<sup>153</sup>, otros trabajos han comunicado una acumulación de los casos de muerte por neumonía neumocócica bacteriémica en los 3-5 días tras la obtención de los cultivos<sup>128</sup>. En esta fase precoz de la neumonía, se ha hipotetizado que la excesiva respuesta inflamatoria con la liberación desmesurada de citoquinas, óxido nítrico, quininas, factor de necrosis tumoral

(TNF- $\alpha$ ), Interleuquina 1 $\beta$  y otras sustancias proinflamatorias conducen a un estado de shock séptico y, en ocasiones, a la muerte<sup>154,155</sup>. En nuestra serie, la mortalidad ocurrió principalmente durante la primera semana (68,9%), agrupándose la mayoría de los casos en los primeros 5 días (58,6% del total de fallecidos). La leucopenia, como expresión de la alteración de la función inmunológica, se observó con mayor frecuencia en los pacientes que fallecieron en nuestra serie, aunque no se confirmó esta relación al efectuar el análisis multivariante.

### 6.3.2. Influencia de las resistencias en la mortalidad

#### A) Penicilina

Las resistencias antibióticas de *Streptococcus pneumoniae*, sobre todo a la penicilina, tienen un claro impacto en la evolución de la meningitis, con empeoramiento del pronóstico de la misma, así como en la otitis media aguda, donde puede observarse fracaso de la erradicación microbiológica. Sin embargo, en la neumonía comunitaria no está bien definido el impacto sobre la evolución de la infección por neumococo resistente<sup>59</sup>. La estabilización de la tasa de mortalidad por neumonía neumocócica en los últimos 20 años y a su vez, el conocimiento del incremento progresivo de las resistencias antibióticas, plantean una pregunta inquietante: ¿sería coherente esperar una mayor mortalidad por dicha causa?<sup>156,157</sup>. En nuestro estudio observamos una ausencia de relación entre las resistencias antibióticas y la mortalidad, así como tampoco observamos una relación de asociación entre la infección por fenotipos resistentes y la peor evolución de la neumonía, con lo que se confirma la hipótesis de trabajo, descartándose la hipótesis alternativa.

Con el fin de evitar posibles variables de confusión no consideradas, estos datos se confirmaron con la estratificación por clases de gravedad de la neumonía y resistencias, ratificándose que en los pacientes de nuestra serie, la infección por cepas de neumococo resistente a penicilina, eritromicina o cefotaxima no condicionaba una mayor mortalidad.

Los hallazgos de nuestro trabajo son consistentes con numerosos estudios llevados a cabo con este mismo objetivo. El estudio más destacado que marcó una referencia histórica al abordar esta cuestión, fue llevado a cabo por Robert Austrian y Jerome Gold en 1964, un año antes de se describiera clínicamente la resistencia a la penicilina, que analizaba la evolución de la bacteriemia por neumococo, especialmente la originada por neumonía<sup>153</sup>. Este estudio aporta enfoques muy interesantes para posteriores trabajos realizados en este campo. Analizaron la evolución de 529 casos de neumonías neumocócicas bacteriémicas recogidas durante un periodo de 10 años (1952-1962). La mortalidad global de la serie fue de 19,5%, pero tras eliminar del análisis a los pacientes que no habían recibido seroterapia o tratamiento antibiótico, así como los que habían fallecido en las primeras 24 horas, se describió una mortalidad depurada del 12,2%. Se mostró cómo la mortalidad era similar en los tres grupos (sin tratamiento, tratados con seroterapia y tratados con penicilina) en los primeros 5 días de seguimiento tras el diagnóstico, y la mortalidad únicamente disminuía en el grupo de pacientes que recibió penicilina una vez transcurridos los primeros 5 días tras el diagnóstico. Estos hallazgos son altamente interesantes, ya que el estudio de Austrian y Gold tiene la pureza de contar con la completa sensibilidad del neumococo a la penicilina (principal antibiótico administrado), siendo entonces, como expresan los autores en las conclusiones del trabajo, los principales factores que influían en la mortalidad aquellos dependientes del huésped (edad, enfermedades subyacentes) y el serotipo bacteriano.

El estudio de la relación de las resistencias antibióticas y la mortalidad o una evolución desfavorable de la neumonía ha sido objeto de principal interés y vigencia en los últimos diez años. Se han diseñado numerosos estudios, la mayoría multicéntricos, con la inclusión de gran número de pacientes y aislamiento de cepas de neumococo resistente a varios antibióticos, además de aplicar técnicas estadísticas más depuradas. Pallarés llevó a cabo un estudio prospectivo en España en los años 90, que incluía 504 casos de neumonías neumocócicas bacteriémicas, a lo largo de 10 años, con el objetivo de determinar qué factores influían en la mortalidad en este tipo de neumonías<sup>158</sup>. La mortalidad de la serie fue del 28% y las tasas de resistencia antibiótica

fueron del 29% para la penicilina (11% de alta resistencia), 10% para la eritromicina y 6% para la cefotaxima. Si bien en el análisis univariante sí que se observó una relación de asociación entre la resistencia a la penicilina y una mayor mortalidad, éste hallazgo no pudo ser confirmado en el análisis multivariante tras ajustar por edad, comorbilidades y complicaciones. La alta tasa de mortalidad se debió a la inclusión de pacientes con neumonía nosocomial y VIH en una época de escaso desarrollo del tratamiento antirretroviral.

Se han diseñado ambiciosos estudios internacionales multicéntricos con el fin de obtener un amplio tamaño muestral y una mayor representatividad del porcentaje de resistencias. De esta manera, el estudio planteado por Yu, con la colaboración de 21 centros de 10 países, evaluó el impacto clínico de las resistencias y los factores asociados a las mismas<sup>128</sup>. Se recogieron de manera prospectiva 793 aislamientos de neumococos en hemocultivos procedentes de neumonías bacteriémicas que presentaban una resistencia a la penicilina del 24,6%, aunque únicamente el 9,6% mostraban una CMI > 2 µg/ml. La tasa de mortalidad fue del 16,9%. Los factores que determinaron una evolución desfavorable fueron la edad mayor de 65 años, la gravedad inicial de la neumonía y la presencia de comorbilidades. Al ajustar por estos factores en el análisis multivariante, no fue posible demostrar una peor evolución de los pacientes infectados por cepas de neumococo resistente a la penicilina.

Una potencial limitación de los trabajos realizados sobre este tema es el propio nivel de resistencia a la penicilina: ninguno supera el 30% y principalmente son de carácter intermedio (CMI entre 0,12 y 1 µg/ml). Por ello, es interesante analizar los estudios realizados en zonas donde existe una gran prevalencia de resistencia antibiótica. La Red Asiática para la Vigilancia de Patógenos Resistentes diseñó un estudio multicéntrico de carácter prospectivo de un año de evolución con el fin de evaluar la relación entre las resistencias antibióticas y la evolución de la neumonía<sup>159</sup>. La tasa de resistencias a la penicilina fue del 55% (la mayoría, 29,6%, de alto grado) y a la eritromicina del 53,7%. La mortalidad global fue del 13,3%. Los factores que se asociaban a la mortalidad, ajustados por la gravedad de la neumonía medida por la escala de

Fine, la edad y patología subyacente, fueron la presencia de bacteriemia y la necesidad de ventilación mecánica. Nuevamente la presencia de resistencias no condicionó una peor evolución. Sin embargo, quizás la principal limitación de este trabajo sea que únicamente el 31% de los aislamientos procedía de hemocultivos, lo que podría infraestimar la tasa total de mortalidad. La ventaja de este trabajo radica en que fue realizado en un ámbito geográfico con elevada prevalencia de resistencias antibióticas, con lo que le conferiría mayor poder estadístico para obtener una relación de asociación entre las resistencias y la evolución de la neumonía. El análisis retrospectivo de una serie de 216 neumonías neumocócicas bacteriémicas con un perfil de resistencia a la penicilina del 37,7% y del 64,4% a la eritromicina, no pudo demostrar que existiera una mayor mortalidad en el grupo resistente<sup>160</sup>. A pesar de ser un estudio retrospectivo, éste se basa en casos bacteriémicos y los autores ajustaron el análisis por la gravedad de la neumonía medida por PSI y valoraron la concordancia del tratamiento antibiótico administrado como otros determinantes de la evolución.

El estudio reciente más relevante elaborado en nuestro país sobre el tema de discusión fue el publicado en 2004 por Aspa y colaboradores, de carácter prospectivo y con la participación de 35 hospitales, que valoraron los determinantes de resistencias antibióticas y la influencia de las mismas en la evolución, en 638 neumonías neumocócicas en las que 459 aislamientos procedían de hemocultivos<sup>161</sup>. Los neumococos aislados mostraron una tasa de resistencia a la penicilina del 37,5% aunque dicha resistencia era principalmente de grado intermedio y únicamente mostraban CMI > 2 µg/ml el 10,2% de los aislamientos con resistencia a la penicilina, y sólo en 3 casos la CMI fue mayor de 4 µg/ml. Aunque parece existir una mortalidad mayor en el grupo que mostraba resistencia a la penicilina (18,5% frente a 12,4% en los sensibles), estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (p=0,054). En este trabajo se pudo identificar una relación de la mortalidad con el serotipo de neumococo infectante: el serotipo 19 se asoció con una mayor mortalidad, pero no la resistencia antibiótica.

En contraposición a estos estudios, otros autores han comunicado conclusiones positivas acerca de la relación entre la influencia de las resistencias antibióticas y la evolución.

La inquietud surgida con el aumento progresivo de la resistencia a la penicilina en los últimos 20 años en países con una población bacteriana tradicionalmente considerada sensible, estimuló la realización de amplios estudios epidemiológicos liderados por los CDC (Centers for Disease Control) de Estados Unidos mediante el establecimiento de redes específicas de vigilancia de la enfermedad neumocócica invasiva. De este modo, se analizaron los factores que influían en la mortalidad de 5.837 casos de neumonía neumocócica bacteriémica, procedentes de 9 áreas geográficas diferentes, durante el periodo de 1995-1997<sup>47</sup>. La tasa de resistencia a la penicilina en esta serie fue baja, 12%, y la mitad de alto grado. Si bien la resistencia a la penicilina no se relacionó con una mayor mortalidad en la neumonía bacteriémica, el dato más interesante fue que al examinar el subgrupo de aislamientos con CMI > 4 µg/ml y considerar la mortalidad al cuarto día de ingreso hospitalario, esta relación demostró ser estadísticamente significativa (OR 7,1, IC95% 1,7-30), aunque este trabajo tiene importantes limitaciones: a diferencia de la mayoría de los estudios clínicos, el análisis multivariante se ajustó por edad y comorbilidades y no por la valoración inicial por métodos estandarizados de la gravedad de la neumonía como por ejemplo el PSI. Tampoco hubo información sobre el tratamiento antibiótico administrado previamente al ingreso hospitalario ni de la antibioterapia, concordante o no, de los aislamientos resistentes, especialmente de aquellos con altas CMI. El dato más destacable es la posible influencia de niveles muy altos de resistencia (CMI > 4 µg/ml) en la evolución de la neumonía, así como la ausencia de efecto de una CMI < 4 µg/ml sobre la mortalidad<sup>64,162,163</sup>.

En esta línea investigadora, un nuevo estudio de la Red de Vigilancia de la enfermedad neumocócica invasiva en Atlanta (EE.UU.) analizó de manera retrospectiva el perfil de resistencia de 192 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* procedentes de muestras invasivas recogidas por 33 laboratorios microbiológicos<sup>164</sup>. La resistencia a la penicilina estuvo presente en el 23% de

los aislamientos y fue principalmente de grado intermedio (82%). Tras la valoración de la concordancia antibiótica y el ajuste por gravedad de la neumonía por PSI, no pudo establecerse una relación de asociación significativa entre la resistencia a la penicilina y una mayor mortalidad, pero sí presentaban un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar complicaciones supurativas (empiema), frente al grupo sensible (4 pacientes, 9%, frente a 3 casos, 2%; RR 4,8, IC95% 1,2-18). Sin embargo, el número de pacientes que determinaban estas diferencias era realmente escaso, por lo que el estudio no dispone de suficiente poder estadístico para detectar diferencias en la evolución de los pacientes infectados por neumococos resistentes a la penicilina que reciben tratamiento con betalactámicos. Por otra parte, es posible que las cepas resistentes localizadas en el espacio pleural no respondan adecuadamente al tratamiento antibiótico por alteraciones de las características farmacocinéticas/farmacodinámicas al no alcanzar adecuadas CMI o no poder asegurar la concentración del antibiótico por encima de la CMI un tiempo suficiente en esta determinada localización anatómica<sup>162</sup>.

Turett y colaboradores<sup>165</sup> realizaron un análisis retrospectivo abarcando un periodo de 4 años, de aquellos pacientes con aislamientos de neumococo, principalmente procedentes de neumonías, y consiguieron determinar que la infección por neumococo resistente a la penicilina (CMI > 2 µg/ml) confería un riesgo 6 veces más elevado de fallecer que si el aislado era completamente sensible. Nuevamente numerosas limitaciones invalidan los resultados de este estudio<sup>157,162,163</sup>, que incluyó una población de 432 pacientes caracterizada por su gran heterogeneidad: la edad media fue de 38 años y únicamente el 7% sobrepasaba los 65 años de edad. Además, la mitad de los pacientes (50,4%) presentaban infección por el VIH. Se detectó resistencia a la penicilina en el 17% de los aislamientos, principalmente de alto grado (65%). Los autores señalan que la infección por neumococo resistente a la penicilina conlleva un riesgo 6 veces aumentado de fallecer y, de manera interesante, la gravedad de la neumonía confería un riesgo 34 veces mayor de fallecer, dato que destaca el papel determinante de la expresión clínica en el huésped. Este trabajo no aporta información sobre el tratamiento antibiótico administrado ni la escala utilizada para estratificar la gravedad de la neumonía. Del mismo modo, la

infección por el VIH en la época del estudio (finales del siglo XX), se caracteriza por una mortalidad considerable.

Con los datos publicados hasta el momento, recientemente se realizó un metaanálisis con el objetivo de valorar las pruebas existentes de la asociación de la resistencia a la penicilina con un peor pronóstico de la neumonía neumocócica<sup>166</sup>. Aplicando una rigurosa metodología, se seleccionaron 10 estudios de cohortes prospectivas de adultos con neumonías neumocócicas no exclusivamente bacteriémicas que agrupaban infección por cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia variable a la penicilina (0-26%) con una tasa máxima de resistencia con CMI>4 µg/ml del 3,4%. Se objetivó un exceso de mortalidad del 4,7% en los pacientes infectados por cepas de neumococo con cualquier tipo de resistencia a la penicilina (15,4% fallecidos en el grupo sensible frente a 19,4% en el resistente), por lo que, tras la revisión y exhaustivo análisis de los trabajos, los autores concluyen que la resistencia a la penicilina es un factor pronóstico independiente para la mortalidad, con un riesgo relativo de 1,25 (IC95%: 1,03-1,51). Pero las conclusiones del estudio son arriesgadas: aunque todos los estudios fueron observacionales, el uso de herramientas específicas de elaboración de metaanálisis y la valoración exhaustiva de los datos pretendía extraer sólidas conclusiones<sup>167</sup>. Este trabajo presenta importantes limitaciones, no metodológicas, pero sí relacionadas con la heterogeneidad y el carácter observacional de los estudios. La calidad de los datos analizados en este tipo de metaanálisis siempre depende de la calidad de los datos del estudio analizado, así como de posibles sesgos de publicación. En este análisis destaca la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, incluyendo estudios con muestras únicamente invasivas y otros con aislamientos procedentes de otras localizaciones. El ajuste por factores de confusión y análisis multivariante se llevó a cabo en 6 de los 10 trabajos seleccionados. Como criterio de inclusión se aceptaban aquellos estudios realizados en adultos. Se excluían trabajos realizados en población pediátrica, a pacientes que presentaban algún tipo de inmunodepresión y, de manera llamativa, a la población mayor de 65 años, que es la que suele presentar mayor gravedad de la neumonía o presencia de comorbilidades. Se tuvieron en cuenta ciertos factores de confusión que podrían aumentar la mortalidad, como



la afectación radiológica multilobar, la presencia de insuficiencia respiratoria, comorbilidades, ingreso en UCI, etc. Sin embargo, el estado basal del paciente o la gravedad inicial de la neumonía estaban ausentes en algunos trabajos, por lo que no se pudo estratificar la mortalidad por gravedad de la neumonía y resistencias. A pesar de analizar el tratamiento concordante en la evolución, no se describe si éste fue en monoterapia o combinado, dato interesante, ya que este último tiene efectividad demostrada en disminuir la mortalidad en la neumonía en grupos de riesgo elevado<sup>168</sup>.

## **B) Cefotaxima**

Al explorar otros antibióticos betalactámicos (cefotaxima) la Red de Vigilancia Epidemiológica de la enfermedad neumocócica invasiva estadounidense analizó de manera prospectiva y mediante un diseño de caso-control la influencia de la presencia de resistencia a la cefotaxima en la evolución de la neumonía neumocócica bacteriémica<sup>169</sup>. Se incluyeron 187 pacientes en edades pediátricas y el análisis se llevó a cabo con la participación de 3 áreas metropolitanas distintas. La resistencia a la cefotaxima fue de alto grado (CMI > 2 µg/ml) en 38 casos (26%). A diferencia de la gravedad inicial de la neumonía, la edad y las enfermedades subyacentes, la resistencia antibiótica no influía negativamente en la evolución de la neumonía. La ausencia de relación de la resistencia antibiótica con la evolución se atribuye a que la mayoría de los pacientes recibieron pautas de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro por presentar enfermedad neumocócica invasiva y estar hospitalizados, lo que podría minimizar la posible influencia de la resistencia a un solo antibiótico. Del mismo modo, los pacientes de nuestro estudio infectados por cepas de neumococo resistentes a la cefotaxima no presentaron una evolución diferente a cuando eran sensibles a la cefalosporina.

### c) Eritromicina

La influencia de la resistencia a la penicilina en la evolución de la neumonía neumocócica es un tema ampliamente estudiado en la literatura, sobre todo por su aumento en los últimos 10-15 años. Sin embargo, también se ha detectado de manera progresiva un incremento de las resistencias del neumococo a macrólidos, por lo que el estudio de su impacto en la evolución de la neumonía es de gran interés, ya que este grupo antibiótico ha sido recomendado como tratamiento empírico de primera elección en la neumonía comunitaria o como alternativa terapéutica en algunas guías<sup>25,170</sup>. Por esta razón, muchos de los estudios diseñados para la valoración de la influencia de la resistencia a la penicilina en la evolución incorporan también el estudio de la resistencia a macrólidos. La tasa de resistencia a macrólidos descrita en los estudios que evaluaron esta variable oscila entre el 27,4% y el 64,4%, dependiendo de la zona geográfica donde fueron realizados y de las diferentes metodologías de los diversos estudios con la inclusión de muestras no invasivas en alguno de ellos<sup>122,159-161</sup>. El diseño prospectivo de estos trabajos permitió valorar el efecto del tratamiento discordante sobre la mortalidad, aunque ninguno pudo demostrar una asociación entre la resistencia a macrólidos y la mortalidad, lo cual tampoco pudimos constatar en nuestra serie. La metodología de los estudios anteriormente comentados probablemente no es la apropiada para identificar fallos en el tratamiento con macrólidos, ya que únicamente analizan la mortalidad entre los grupos sensibles y resistentes como parámetro de fracaso del tratamiento antibiótico.

El estudio epidemiológico más amplio realizado para valorar la influencia de las resistencias a macrólidos en la neumonía neumocócica bacteriémica, fue el diseñado por la Red Canadiense de Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Invasivas, donde se recogieron de manera prospectiva 1.696 casos de neumonías neumocócicas bacteriémicas<sup>123</sup>. El diseño de este trabajo aporta una herramienta interesante en la valoración de las resistencias antibióticas: el concepto de fallo del tratamiento, definido como a) haber recibido tratamiento oral con macrólidos de manera ambulatoria (en monoterapia o combinado con otro antibiótico) y b) aislarse *Streptococcus pneumoniae* en hemocultivos tras el

inicio del tratamiento con dichos antibióticos o a las 48 horas de finalizarlo. La tasa de resistencias notificada fue del 65%, y se detectó fallo en el tratamiento con macrólidos en un 3,5% de los casos, de los que 15% fallecieron. Los factores que se asociaron al fallo del tratamiento con macrólidos fueron: resistencia a dicho grupo antibiótico, edad avanzada y habitar en residencias de ancianos. El análisis de los factores relacionados con el fallo del antibiótico en el grupo de pacientes infectados por cepas sensibles a macrólidos, muestra la importancia de los siguientes factores derivados del huésped en la respuesta a la infección: edad mayor de 65 años, antecedentes de cardiopatía y vivir en residencias. No se detectó una mayor mortalidad del grupo de pacientes infectados por cepas de neumococo resistente a macrólidos, pero sí una disminución de la erradicación del neumococo, con independencia del mecanismo de resistencia subyacente y el nivel de CMI.

Aplicando en nuestra serie los criterios del grupo canadiense para definir fallo del tratamiento con macrólidos, observamos que en 7 pacientes (14%) con bacteriemia por neumococo existían antecedentes de uso previo de macrólidos. Los factores que se asociaron con la bacteriemia, a pesar de haber recibido antibioterapia previa fueron la edad mayor de 75 años (OR 5,26, IC95% 1,13-24,50), la resistencia a la penicilina (OR 9,56, IC95% 1,78-51,2) y eritromicina (OR 19,75, IC95% 2,31-168,34). Los macrólidos, especialmente la claritromicina y azitromicina, se caracterizan por alcanzar concentraciones extremadamente altas en los tejidos, que pueden saturar el mecanismo de resistencia por expulsión (fenotipo *mef*) del neumococo<sup>171</sup>. Sin embargo, esta propiedad farmacodinámica de los macrólidos no es aplicable a los aislamientos de nuestra serie, que presentaban un fenotipo de alta resistencia (MLS<sub>B</sub>), que no es saturable con alta dosis de antibiótico, lo cual explicaría la persistencia de la bacteriemia a pesar de haber recibido tratamiento con macrólidos previamente al diagnóstico de la neumonía. El fallo del tratamiento con macrólidos podría atribuirse a factores relacionados con la virulencia del germen si se observara también bacteriemia en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con betalactámicos y presentaba sensibilidad a los mismos<sup>172</sup>; sin embargo, en nuestra serie la mayoría de los pacientes (6/7, 85,7%) sí que asociaban resistencia a la eritromicina, lo que refuerza la importancia de la resistencia *per se* como causa del fallo de tratamiento con

macrólidos. En los 16 pacientes que habían recibido tratamiento previo con betalactámicos y mostraron posteriormente bacteriemia por neumococo, no se pudo establecer una relación de asociación entre cualquier grado de resistencia a los mismos y la presencia de posterior bacteriemia. Se ha postulado que la falta de asociación entre la antibioterapia previa con betalactámicos y la resistencia a los mismos en los pacientes que desarrollaron bacteriemia a pesar de haber sido tratados, puede explicarse por factores relacionados con el huésped, como la administración del antibiótico a dosis o intervalos inadecuados, la falta de cumplimentación del tratamiento u otros factores no claramente definidos<sup>173</sup> que no pudimos demostrar en nuestra serie por falta de información de dichos parámetros, dado el carácter inicialmente retrospectivo de nuestro estudio.

### **6.3.3. Otras valoraciones de evolución**

Un aspecto interesante en la valoración del posible efecto de las resistencias antibióticas en la evolución es el análisis del uso de recursos y costes asociados a la hospitalización por neumonía neumocócica, aspecto que puede actuar como subrogado de la influencia de las resistencias en la evolución. En un estudio retrospectivo diseñado con este objetivo se identificaron ciertos factores que condicionaban una mayor estancia hospitalaria y consumo de recursos, entre los que se encontraban los antecedentes de neoplasia, gravedad de la neumonía con necesidad de ingreso en UCI y la insuficiencia cardíaca<sup>42</sup>. Sin embargo, la resistencia a la penicilina, presente en el 27% de los aislamientos en este estudio, no condicionó mayores costes por ingreso hospitalario que la infección por cepas sensibles, tal vez la causa fue la aplicación de las guías de tratamiento con la utilización de cefalosporinas de tercera generación asociada con macrólidos o en monoterapia o bien quinolonas de tercera generación, a todos los pacientes del estudio, excepto un caso que recibió tratamiento con penicilina, datos que inducían a estimar que la resistencia antibiótica estaba claramente superada por el tratamiento de amplio espectro.

### **6.3.4. Limitaciones de los estudios que evalúan la relación entre las resistencias antibióticas y la mortalidad**

La mortalidad es elevada en pacientes con clases de riesgo alto a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado al que el microorganismo es sensible y, por otra parte, fallecen pocos pacientes de bajo riesgo que han recibido un tratamiento antibiótico menos adecuado por disminución de la sensibilidad del neumococo, por lo que se puede argumentar que utilizar la mortalidad como parámetro evaluador de la influencia de las resistencias antibióticas carece de suficiente sensibilidad<sup>59,157</sup>.

Sin embargo, por razones éticas, actualmente no es posible llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados tratando a pacientes con antibióticos a los que el neumococo no es sensible con el objetivo de demostrar una relación de asociación entre la sensibilidad antibiótica y la evolución en la neumonía neumocócica<sup>65,174</sup>. Por esta razón se extraen conclusiones sobre estudios observacionales que deben de controlar todo lo posible los factores de confusión para ser capaces de generar relaciones válidas. Sin embargo, los estudios realizados con esta metodología presentan numerosas limitaciones relacionadas con factores que dependen del huésped, con la evaluación del tratamiento antibiótico y también con otros factores dependientes del microorganismo.

#### **6.3.4.1. Factores de confusión dependientes del huésped.**

La edad avanzada, presencia de comorbilidades y la gravedad de la neumonía medida por escalas específicas han demostrado ser factores independientes de mortalidad en la neumonía neumocócica<sup>137,157</sup>. Sin embargo, algunos estudios que han comunicado una mayor mortalidad debido a la presencia de resistencias no han realizado un ajuste por gravedad de los casos<sup>165</sup> y en otros trabajos desaparece la relación de asociación entre resistencia a la penicilina y peor evolución al ajustar los análisis por gravedad<sup>164</sup>. Para evitar este factor de confusión, utilizamos en nuestro trabajo

la escala de gravedad de la neumonía descrita por Fine<sup>18</sup> para la estratificación de riesgo, ampliamente validada en la literatura.

#### **6.3.4.2. Factores de confusión en la valoración del tratamiento antibiótico**

En numerosos estudios, sobre todo los realizados de manera retrospectiva o amplios estudios epidemiológicos, no se aporta información sobre el tratamiento antibiótico ya sea respecto a si el paciente fue tratado antes del diagnóstico de la neumonía o si el tratamiento fue discordante respecto al perfil de resistencias<sup>59,140,157</sup>. A su vez, este último aspecto es difícilmente evaluable en pacientes hospitalizados, ya que en la mayoría de ellos el tratamiento se ajusta a las diferentes guías clínicas, suele ser de amplio espectro y asocia combinaciones de antibióticos, con lo que raramente existe un verdadero tratamiento discordante<sup>64</sup>. En nuestro trabajo, a pesar de ser en parte retrospectivo, consiguió documentar las pautas antibióticas utilizadas en la mayoría de casos (92,5%). Los estudios dirigidos a la valoración de la influencia de las resistencias sobre la neumonía contienen inherentemente un sesgo de selección, ya que omiten datos de pacientes que han sido tratados de manera ambulatoria en los que no se suelen determinar las características de sensibilidad y, en los casos hospitalizados, se suelen utilizar tratamientos de amplio espectro<sup>140</sup>.

#### **6.3.4.3. Factores de variabilidad dependientes del microorganismo**

La valoración de la resistencia a la penicilina es en ocasiones heterogénea ya que generalmente se agrupan como resistentes los aislamientos con una CMI entre 0,12 y 1 µg/ml (resistencia intermedia), que suele ser la más frecuente<sup>136</sup>, en los que el mecanismo de resistencia puede ser fácilmente saturado con dosis altas de betalactámicos<sup>157</sup>. Únicamente se ha establecido una relación entre CMI > 4 µg/ml con fracaso antibiótico y una peor evolución, al menos teóricamente<sup>140,156,164</sup>, ya que los betalactámicos se

caracterizan por ser tiempo dependientes y consiguiendo un tiempo por encima de la CMI ( $t > CMI$ ) superior al 40-50% se garantiza el éxito del tratamiento, incluso en presencia de aislamientos resistentes<sup>162,175</sup>, aspecto que pudo tener influencia en nuestros resultados en los que la mayoría de aislamientos resistentes (82,2%) presentaban una CMI de 0,12 y 1  $\mu\text{g/ml}$ . En el caso de los macrólidos existe evidencia en la literatura de fallo del tratamiento de los mismos cuando se administran a cepas no sensibles, por lo que no sería justificable su uso en monoterapia<sup>156,162</sup>. Sin embargo, las guías de tratamiento de la neumonía recomiendan el uso de antibioterapia combinada (betalactámicos y macrólidos) en las neumonías hospitalizadas, que además son los casos en los que más se agrega la mortalidad, que pueden ocultar el efecto clínico de la resistencia a macrólidos<sup>8,24,25,156,170</sup>. La propiedad farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) de algunos macrólidos es la de ser concentración-dependientes, valorando como parámetro de eficacia la relación del área bajo la curva de la concentración del fármaco respecto a la CMI (ABC/CMI). Los macrólidos de nueva generación, con anillo lactónico de 15 átomos (por ejemplo, la azitromicina), alcanzan muy elevadas concentraciones en el tejido pulmonar e incluso en el interior de los macrófagos, por lo que la valoración exclusiva de la CMI no representaría la realidad FC/FD de este grupo antibiótico. Las altas concentraciones intracelulares alcanzadas por estos antibióticos son interesantes en el tratamiento de neumonías causadas por gérmenes intracelulares. Sin embargo, en la neumonía neumocócica esta misma propiedad FC/FD puede disminuir la cantidad de antibiótico libre y, por tanto, el ABC/CMI a costa de conseguir altas concentraciones intracelulares<sup>175</sup>.

#### **6.3.4.4. Impacto de las limitaciones en la metodología de la investigación clínica sobre la influencia de las resistencias en la evolución**

Las limitaciones anteriormente comentadas afectan a la estructura metodológica de los trabajos que pretenden evaluar la influencia de las resistencias bacterianas a los antibióticos en la evolución. La eficacia antibiótica determina de forma parcial la evolución, por lo que disminuye el

poder de los estudios para detectar un impacto de la antibioterapia en gérmenes resistentes, que podría subsanarse aumentando los tamaños muestrales. Por otra parte, la interpretación *in vitro* como resistente no se correlaciona con las predicciones FC/FD *in vivo*, provocando una clasificación errónea de los aislamientos como resistentes si no se utilizan parámetros FC/FD para cada antibiótico. Además se ha de valorar la concordancia antibiótica aplicada en términos de resistencia (CMI) y parámetros FC/FD.

#### **6.3.4.5. Medidas alternativas de la influencia de las resistencias en la evolución**

El uso de la mortalidad como parámetro final para valorar el efecto de las resistencias sobre la evolución es muy atractivo, pero es realmente poco preciso. El análisis de otras posibles medidas de evolución distintas a la mortalidad podría aumentar la sensibilidad para detectar el efecto de las resistencias antibióticas en la evolución de la neumonía neumocócica<sup>140,163</sup>.

Serían de utilidad los siguientes parámetros de evolución:

a) Parámetros microbiológicos: la erradicación bacteriana hace referencia al tiempo transcurrido desde que se inicia el tratamiento antibiótico hasta la negativización de los cultivos. Éste es un parámetro interesante para la valoración del efecto de las resistencias en la evolución, aunque, si bien es un requerimiento en ciertas infecciones en localizaciones estériles como la endocarditis, meningitis y osteomielitis, su importancia no está validada en infecciones respiratorias<sup>176</sup>. El fracaso en la erradicación bacteriana puede promover que los clones resistentes recolonizen las membranas de las mucosas tras la discontinuación del tratamiento antibiótico, aumentando así los portadores de cepas resistentes<sup>177</sup>. Hyatt y colaboradores utilizaron los días transcurridos hasta la erradicación bacteriana como parámetro de evolución en la comparación de dos pautas antibióticas en pacientes con neumonías graves ingresados en UCI<sup>178</sup>. Asimismo, observaron cómo la erradicación bacteriana se correlacionaba con la mejoría clínica medida con una escala clínico-analítica específica. Dados estos antecedentes, la erradicación bacteriana podría ser un



parámetro de evolución útil en la valoración del impacto de las resistencias antibióticas en la neumonía neumocócica.

b) Evolución clínica: la mortalidad es el parámetro de evolución más ambicioso para demostrar la influencia de las resistencias antibióticas como se ha comentado previamente. Existen otros parámetros evolutivos que podrían ser de utilidad para valorar el impacto clínico de las resistencias, como son el desarrollo de complicaciones o eventos adversos, incluso la medición de la evolución favorable con cuestionarios de calidad de vida. La estabilidad clínica de la neumonía es un término que agrupa la normalización de diferentes síntomas (ausencia de confusión mental, tolerancia vía oral) y signos (temperatura menor de 37,8°C, frecuencia cardíaca menor de 100 latidos por minuto, presión arterial sistólica mayor de 90 mmHg, frecuencia respiratoria menor de 24 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno mayor del 90%)<sup>179,180</sup>. La ausencia de la normalización de estos parámetros en las primeras 72 horas de la neumonía se define como fracaso terapéutico y podría constituir una prometedora herramienta para la valoración de la influencia clínica de las resistencias antibióticas<sup>181</sup>.

c) Aspectos económicos: los costes de hospitalización en la neumonía neumocócica recaen principalmente en la estancia hospitalaria, días de ingreso en UCI y la antibioterapia, y estos factores podrían estar influenciados por las resistencias antibióticas. Sin embargo, la resistencia antibiótica no determinó un mayor coste hospitalario en un estudio económico prospectivo alemán (8.503 dólares en el grupo sensible, frente a 9.441 en el grupo resistente;  $p=0,617$ )<sup>42</sup>. Otras medidas de interés son el tiempo de vuelta al trabajo o actividades habituales.

### **6.3.5. Factores que determinan la mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica**

Una vez comprobada la ausencia de influencia de la resistencia antibiótica en la evolución, se amplió el análisis con el fin de establecer los

factores que condicionaban una mayor mortalidad en nuestra serie de neumonías neumocócicas bacteriémicas. Los factores que se asociaron con mayor mortalidad en el análisis univariante fueron: la presentación clínica con disnea, taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 30), confusión, niveles séricos de urea mayor de 30mg/dl, leucopenia, acidosis metabólica, la mayor gravedad de la neumonía en el momento del ingreso (PSI IV-V), los antecedentes de enfermedad pulmonar crónica y el desarrollo de complicaciones sistémicas. Cabe destacar en este análisis la presencia de variables ya incluidas en la escala de gravedad de la neumonía (PSI) (confusión, taquipnea, niveles elevados de urea y acidosis). Además, se identificaron ciertos factores asociados con una menor mortalidad, como fueron la presencia de tos, dolor torácico o las modificaciones en la pauta antibiótica inicial. Estas variables fueron analizadas en el modelo multivariante ajustándose por la gravedad de la neumonía y el hecho de haber recibido tratamiento concordante o no en el momento del diagnóstico. Los factores que condicionaban una evolución desfavorable fueron: la presentación inicial de la neumonía con mayor gravedad medida por PSI (clases de riesgo IV y V) (OR 5,18, IC95% 1,77-15,19), el desarrollo de complicaciones sistémicas (OR 4,59, IC95% 1,49-14,17) y los antecedentes de enfermedad pulmonar crónica (OR 2,54, IC95% 1,06-6,14). Por otra parte, la modificación del tratamiento antibiótico empírico tras el conocimiento del perfil de sensibilidad del neumococo aislado confería un factor de protección frente a la mortalidad (OR 0,18, IC95% 0,06-0,55). Sin embargo, al efectuar un subanálisis del grupo de pacientes que no mostraban este factor de protección, tampoco se observó una relación de asociación entre las resistencias antibióticas con la mortalidad.

#### **6.3.5.1. Gravedad inicial de la neumonía**

La escala utilizada en nuestro estudio para valorar la gravedad de la neumonía fue la escala de Fine o PSI (Pneumonia Severity Index)<sup>18</sup>. Los autores de esta escala analizaron los factores que se asociaban con una mayor mortalidad y que dependían del paciente, como la edad y la presencia de comorbilidades, y aquellos factores dependientes del episodio de la neumonía,

como las características clínicas, analíticas y radiológicas, y establecieron así los 20 parámetros que conforman el PSI cuyo objetivo principal es identificar a aquellos pacientes que tienen bajo riesgo de muerte y, por tanto, pueden tratarse de manera ambulatoria. Además, tiene la característica de clasificar de manera precisa la probabilidad de muerte, sobre todo en pacientes mayores de 65 años, determinando qué pacientes pueden beneficiarse del tratamiento de la neumonía mediante ingreso hospitalario.

Diferentes estudios han tenido como objetivo corroborar la validez del PSI frente a otras escalas como la desarrollada por la Sociedad Británica del Tórax: CURB-65 (acrónimo del inglés Confusion, Urea level, Respiratory rate, Blood pressure)<sup>182</sup>. La escala de Fine ha demostrado tener mayor sensibilidad para predecir la mortalidad, entre 97,3% y 100%, con un valor predictivo negativo del 100%, por lo que a su vez, es de gran utilidad para identificar pacientes de alto riesgo de fallecer<sup>183-185</sup>. Otra ventaja del PSI es la estimación de la carga de comorbilidades del paciente, que en nuestro trabajo estaban presentes en la mayoría de los casos (74,5%). La edad de los enfermos de las clases de riesgo altas (IV y V) fue superior a la del resto de pacientes y en ellas se agrupaban la mayoría de las comorbilidades (63,8%), dato que reafirma la influencia del estado basal del paciente en la evolución de la neumonía.

La principal limitación de esta escala es que su cálculo es complejo, ya que precisa la recogida de 20 variables, algunas de ellas analíticas, que únicamente están al alcance del medio hospitalario. Además, dado el gran impacto de la edad en la puntuación del PSI, esta escala puede infravalorar la gravedad en pacientes jóvenes<sup>185</sup>. Por otro lado, la presencia de insuficiencia respiratoria aguda y de complicaciones pleurales tiene poco peso con esta escala, y son la causa más frecuente de ingreso en pacientes con PSI bajo (I-III)<sup>186</sup>. A pesar de sus limitaciones, y aunque el objetivo inicial de esta escala fue la detección de los pacientes con bajo riesgo de muerte por neumonía para así decidir el tratamiento ambulatorio u hospitalización de los enfermos, aplicamos esta herramienta en nuestra serie de pacientes al estar ampliamente validada por numerosos estudios epidemiológicos y ser de referencia para la evaluación de la gravedad de la neumonía según las recomendaciones de las principales

guías clínicas<sup>8,17,24,25,170</sup>. Es la escala con mayor poder discriminativo para predecir la mortalidad a los 30 días por neumonía comunitaria. En nuestro trabajo se confirma el valor predictivo para mortalidad de las clases de riesgo altas: los pacientes que presentaban una mayor gravedad de la neumonía (clases de riesgo IV y V de PSI) presentaron 5,2 veces mayor probabilidad de fallecer.

Se han validado de manera específica, distintas escalas pronósticas de la neumonía (PSI, CURB-65) en relación con la etiología de la neumonía, en el caso que nos ocupa, por *Streptococcus pneumoniae*. En un análisis sobre la validez de estas clasificaciones, se valoraron de manera retrospectiva 151 casos de neumonía neumocócica relacionando su evolución con las escalas predictivas PSI y CURB 65<sup>187</sup>. Los autores encontraron que ambas escalas poseían una similar especificidad y un valor predictivo negativo para mortalidad superior al 95% y, además, que en los casos de neumonía neumocócica el PSI presentó una buena correlación con la mortalidad, con un área bajo la curva de 0,85. Un reciente estudio prospectivo con un objetivo similar dirigido a evaluar la utilidad de las escalas pronósticas en casos de neumonía neumocócica bacteriémica mostró que en este grupo específico de pacientes, el PSI presentaba una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%, siendo superior a escalas alternativas (CURB-65 y escala de la American Thoracic Society modificada)<sup>189</sup>.

Es razonable pensar que la mayor gravedad de la neumonía, con independencia de su etiología, se debe relacionar con una mayor mortalidad. Sin embargo, la valoración de la gravedad en los diferentes trabajos sobre la materia destaca por su heterogeneidad debido a la falta de una clara definición del parámetro “gravedad” o al uso de diferentes escalas que la midan. De esta manera, varios trabajos han encontrado una relación positiva entre la gravedad definida por parámetros objetivos pero arbitrarios, y una mayor mortalidad en la neumonía neumocócica<sup>47,165,166</sup>, presentando como principal limitación la falta de reproductividad de dichos hallazgos. Importantes estudios epidemiológicos prospectivos y multicéntricos han utilizado escalas genéricas de gravedad como el APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation),

demostrando la existencia de una relación de asociación significativa entre una mayor gravedad y la mortalidad en los pacientes con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, además de ser un excelente predictor de mortalidad<sup>32,128,169</sup>. Sin embargo, la escala APACHE II es un sistema de clasificación de gravedad inespecífico, independiente del diagnóstico de la enfermedad que subyace. Por ello, el uso de escalas propias para la identificación de la gravedad de la neumonía como el PSI permite una mejor comparación entre los resultados de distintos estudios. La mayoría de los trabajos que estratifican el riesgo por las clases de PSI, demuestran una relación positiva entre las clases mayores de riesgo y una mayor mortalidad en el caso de la neumonía neumocócica<sup>159,189,190</sup>.

La utilización de otras clasificaciones de gravedad específicas de enfermedades infecciosas, como la puntuación de bacteriemia de Pitt<sup>128</sup> o escalas específicas de sepsis<sup>191</sup>, también han demostrado una buena correlación entre los grados más desfavorables y una mayor probabilidad de muerte en la neumonía neumocócica.

#### **6.3.5.2. Enfermedad pulmonar crónica**

En nuestra serie, la enfermedad pulmonar crónica fue una comorbilidad que se identificó en el 43,5% de los casos (87 pacientes), de los cuales fallecieron un 24,1%, identificándose además una relación positiva con la mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica cuando dicha variable estaba presente. Los pacientes con dicha comorbilidad que fallecían se caracterizaban por presentar mayor gravedad de la neumonía en el momento del diagnóstico, confusión, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, acidosis metabólica y mayor desarrollo de complicaciones sistémicas.

La modificación de las condiciones locales de la vía aérea en los pacientes con EPOC predispone a una mayor incidencia de infecciones: la inflamación mantenida y la alteración en el epitelio de las vías aéreas, la disfunción del sistema de aclaramiento mucociliar y los cambios en las

características físicas y de composición del moco bronquial, favorecen la adherencia y crecimiento bacteriano<sup>192</sup>.

La influencia de la presencia de la enfermedad pulmonar crónica en la mortalidad de la neumonía comunitaria es un hecho que genera controversia en la literatura, con una tasa de mortalidad que varía entre 8% y 31%. Varios estudios han descrito que la presencia de EPOC no condiciona una mayor mortalidad de la neumonía, aunque sí presentan neumonías con mayor clase de riesgo medida por PSI<sup>193,194</sup>. Por el contrario, sí que se ha comprobado que la mortalidad está relacionada con antecedentes de insuficiencia respiratoria crónica que requiere oxigenoterapia domiciliaria, aunque no con el nivel de obstrucción pulmonar medido por el FEV1<sup>193</sup>. Del mismo modo, en el importante estudio de Fine *et al*<sup>18</sup>, la presencia de EPOC no se encuentra entre las comorbilidades relacionadas con mayor mortalidad que componen la escala PSI. Recientemente se ha comunicado mayor mortalidad de los pacientes con neumonía comunitaria que presentan antecedentes de EPOC: así, en un estudio de cohortes retrospectivas, se valoró el posible papel de la EPOC como predictor de mayor mortalidad a los 30 y 90 días, en los pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad<sup>195</sup>, que condicionó una mayor probabilidad de fallecer a los 30 días, con un riesgo (HR) de 1,32 (IC95% 1,01-1,74), presentando además mayores probabilidades de ingreso en UCI y mayor estancia media hospitalaria que los pacientes sin antecedentes de EPOC. En un contexto diferente, atendiendo a las características de los pacientes ingresados en UCI por neumonía grave, se observó que los pacientes con antecedentes de EPOC presentaban significativamente mayor porcentaje de infección por *Streptococcus pneumoniae* y por *Pseudomonas aeruginosa*, mayor necesidad de ventilación mecánica y se asociaban independientemente con mayor mortalidad que los pacientes con neumonías graves que no mostraban esta comorbilidad<sup>196</sup>. En el caso de la neumonía neumocócica también se observa esta relación. En un estudio realizado en 5 países europeos sobre los factores pronósticos de la neumonía neumocócica bacteriémica, la presencia de EPOC confería una probabilidad 2,5 veces mayor de fallecer (OR 2,5, IC95% 1,2-5,1)<sup>32</sup>, ajustando el análisis multivariante por gravedad medida por APACHE.

Sin embargo, la valoración de la influencia de esta determinada comorbilidad en la mortalidad no está exenta de importantes limitaciones que también están presentes en nuestro trabajo. La mayoría de los estudios analizados, incluso en el trabajo de Fine, basan la definición de EPOC en datos clínicos obtenidos a través de la revisión de historias, adoleciendo de información sobre las pruebas de función pulmonar. La clasificación de la gravedad de la EPOC mediante la espirometría puede ser de utilidad cuando se realizan estudios epidemiológicos sobre la etiología de la neumonía, ya que en pacientes con un FEV1<30% cabe esperar encontrar otros agentes etiológicos diferentes a neumococo, como gram negativos, en especial *Pseudomonas aeruginosa*, aunque éste no fue un objetivo de nuestro estudio, que únicamente se centra en las neumonías por *Streptococcus pneumoniae*. Por otra parte, existen indicios del beneficio del tratamiento con corticoides sistémicos respecto a la supervivencia de la neumonía grave<sup>197</sup> y éste es un dato omitido en la mayoría de estudios, bien por no ser objetivo de los mismos o debido a la falta de estos datos como sesgo inherente a los diseños retrospectivos.

### 6.3.5.3. Complicaciones sistémicas

La aparición de complicaciones sistémicas, entendidas como el conjunto de shock séptico, fracaso renal agudo y fracaso multiorgánico, fue otro de los factores fuertemente asociados con la mortalidad, condicionando, en los pacientes de nuestra serie, una probabilidad 5 veces mayor de fallecer (OR 5,24, IC95% 2,04-13,55). El desarrollo de un shock séptico representó el acontecimiento principal en el grupo de pacientes que mostraban complicaciones sistémicas (26 pacientes de un total de 29, 89,6%). La presencia de sepsis o shock séptico en el transcurso de la neumonía es un hecho frecuente. Recientes estudios llevados a cabo en una amplia población de pacientes hospitalizados por neumonía, realizados por el grupo de estudio PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) comunican una incidencia de sepsis grave, entendida como la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción de al menos un órgano<sup>198</sup>, de un 47,7% y

de shock séptico (sepsis severa e hipotensión refractaria a la reposición de fluidos) de un 4,5% en pacientes que inicialmente ingresaron en una sala general de hospitalización<sup>199</sup>. La aparición de shock séptico en el transcurso de la evolución de la neumonía es un reconocido factor de mal pronóstico, que causa una mayor mortalidad directamente relacionada con la neumonía. Dentro de los trabajos realizados en el contexto de UCI, los pacientes que presentan neumonías graves (generalmente medidas por peores puntuaciones en las escalas APACHE o SAPS (Simplified Acute Physiology Score), el desarrollo de shock séptico o la aparición de complicaciones relacionadas con la sepsis aumentan el riesgo de muerte<sup>200</sup>. Además, en este mismo entorno, la presencia de shock séptico en el transcurso de la neumonía ha demostrado ser un marcador muy preciso y mejor predictor de mortalidad que otros parámetros clínicos, radiológicos o analíticos, motivando un elevadísimo riesgo de éxitus (OR 26,6, IC95% 4,14-168) cuando dicho factor estaba presente<sup>202</sup>. En el ámbito de la neumonía neumocócica se han realizado estudios sobre la capacidad de distintas escalas de gradación de la sepsis de predecir la mortalidad, con resultados que muestran una óptima correlación entre los grados de sepsis y la mortalidad<sup>191</sup>.

Otros trabajos cuyo objetivo era la evaluación del papel de las resistencias antibióticas en la evolución de la neumonía, han observado que la evolución desfavorable no viene determinada por las resistencias bacterianas ni siquiera la carga de comorbilidades, y sí por el desarrollo de complicaciones relacionadas con la sepsis, como el shock séptico<sup>200,202</sup>. Uno de los trabajos más representativos que analiza de manera prospectiva y con adecuada metodología, los factores que determinan la evolución en la neumonía neumocócica bacteriémica, fue el trabajo de Pallarés y cols. donde describen que la presencia de shock séptico fue el factor más fuertemente asociado con la mortalidad (OR 7,5, IC95% 3,8-14,61) en el análisis multivariante<sup>158</sup>.

A pesar de las consideraciones previas, existen evidencias que indican que la propia acción del germen sobre el huésped no es el único determinante para el desarrollo de shock séptico. La respuesta del huésped ante la infección se fundamenta en la secreción de diversas citoquinas que median la respuesta



inflamatoria ante el patógeno, de las que las más destacadas son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 6 (IL-6), que poseen una acción proinflamatoria, y la interleuquina 10 (IL-10), con un papel inmunomodulador o antiinflamatorio<sup>203</sup>. La disminución en la capacidad de síntesis de interleuquinas se ha relacionado con una mayor susceptibilidad para las infecciones y la sobreexpresión de las mismas condiciona una respuesta sistémica excesiva, pudiendo desarrollar shock séptico. Asimismo, se han descrito polimorfismos de los genes que codifican TNF- $\alpha$  asociados a la gravedad de la neumonía, el desarrollo de insuficiencia respiratoria y la evolución a shock en pacientes sépticos con neumonía<sup>204</sup>. Por otra parte, polimorfismos genéticos de la IL-10 que provocan una secreción en exceso de la misma producen un efecto nocivo en el huésped por asociar cierto efecto inmunodepresor al inhibir la liberación de otras citoquinas proinflamatorias alterando el aclaramiento bacteriano y, por tanto, facilitando el desarrollo de shock séptico en casos de neumonía neumocócica grave<sup>205</sup>. El papel del patógeno en la evolución desfavorable de la neumonía se vería limitado, al ser la respuesta inflamatoria del huésped ante la infección un factor determinante para una peor evolución con el desencadenamiento de shock y, eventualmente, muerte.

#### **6.3.5.4. Modificaciones de la pauta antibiótica**

Las modificaciones en los esquemas terapéuticos iniciales fueron un factor que se asoció con menor mortalidad en el análisis multivariante. Por ser un tema común con el objetivo número 4, (valoración de la influencia del conocimiento de las resistencias antibióticas sobre la modificación de los esquemas terapéuticos), su discusión se llevará a cabo en el apartado 6.4.

#### **6.3.5.5. Otros factores determinantes de mortalidad**

Ante la falta de relación de las resistencias antibióticas con la mortalidad, la determinación de los factores que se asocian con una peor evolución en la neumonía neumocócica es un objetivo secundario de los trabajos dirigidos al

estudio de la influencia de las resistencias antibióticas en la mortalidad. A pesar de ser un objetivo secundario, el análisis conjunto de los datos enfatiza claramente el papel determinante del huésped frente a las propiedades fenotípicas de sensibilidad antibiótica del neumococo en la evolución. Además de los factores previamente comentados, se han identificados otras características clínicas decisivas para ocasionar una evolución desfavorable.

#### **6.3.5.5.1. Características demográficas y comorbilidades**

a) *Edad*: La edad avanzada es un factor reconocido de mala evolución en la neumonía comunitaria. La neumonía es la segunda causa más frecuente de ingreso hospitalario en los pacientes mayores de 65 años, tras la insuficiencia cardíaca<sup>206</sup>. La edad avanzada es uno de los factores que más fuertemente se asocian con la mortalidad en la neumonía ya que existen ciertos cambios en las condiciones fisiológicas que favorecen el desarrollo de neumonía neumocócica o bien complican su pronóstico<sup>32,47,65,123,128,158,160,165,188,200,207</sup>. Los pacientes ancianos tienen una disminución del reflejo tusígeno y de la capacidad de expectorar y a la vez es frecuente que asocien escasa expresión sintomática y semiológica, lo cual puede demorar el diagnóstico y tratamiento antibiótico de la neumonía, empeorando su pronóstico<sup>188</sup>. Se produce una disminución de la resistencia muscular y de la *compliance* pulmonar por rigidez de la caja torácica. Además ciertas enfermedades digestivas o neurológicas pueden aumentar el riesgo de aspiraciones. Estas condiciones unidas a una disminución del transporte mucociliar con el consiguiente deterioro del aclaramiento bacteriano conducen a una mayor incidencia y gravedad de las neumonías en este grupo etario. Asimismo, es frecuente encontrar la coexistencia de ciertas enfermedades (neoplasias, enfermedades pulmonares crónicas, hepatopatías), malnutrición y toma de fármacos, que pueden inducir inmunodepresión. En pacientes ancianos se ha observado una disminución de los linfocitos T, así como de la actividad y la respuesta a estímulos antigénicos de los linfocitos T CD4+. Igualmente sucede con los linfocitos B que muestran una respuesta disminuida en la producción de anticuerpos; la actividad fagocítica de los macrófagos también se muestra alterada<sup>208</sup>. Los pacientes con

edad avanzada agregan mayor número de comorbilidades que pueden determinar el pronóstico de la enfermedad.

*b) Comorbilidades.* La carga de comorbilidades, es uno de los principales condicionantes de una peor evolución en la neumonía, contribuyendo a aumentar de 2 a 4 veces las probabilidades de fallecer cuando este factor está presente<sup>47,158,202</sup>. La escala de PSI de valoración de la gravedad de la neumonía asigna un tercio de la puntuación total a la presencia de distintas comorbilidades, por su papel independiente en la evolución de la neumonía<sup>18</sup>. Algunos autores han identificado una agregación de casos de infección por neumococo resistente en pacientes con algún tipo de comorbilidades<sup>142,158</sup>, donde la presencia de las mismas podría actuar como un factor de confusión en el estudio de la influencia de las resistencias en la evolución, por presentar independientemente un peor pronóstico los pacientes con enfermedades subyacentes<sup>136</sup>, además de ser un grupo especialmente expuesto a recibir tratamiento antibiótico por infecciones previas.

*c) Raza.* En trabajos realizados en los Estados Unidos, se ha descrito una relación entre la raza y mortalidad por neumonía neumocócica, observándose una peor evolución si el paciente era de raza hispana o asiática<sup>47,165</sup>. Lejos de sospechar una determinación genética para una peor evolución de la enfermedad en estos grupos, cabe interpretar esta relación como un sesgo poblacional, al ser en su mayoría población con un acceso difícil o demorado a las instituciones sanitarias.

*d) Institucionalización.* Los pacientes con antecedentes de vivir en residencias suelen presentar mayor carga de comorbilidades. Son ambientes donde pueden producirse infecciones por microorganismos resistentes que fácilmente pueden diseminarse entre los residentes.

### 6.3.5.5.2. Expresión radiológica y alteraciones analíticas

a) *Radiografía de tórax*. La afectación multilobar de la neumonía es un factor que afecta de manera independiente el pronóstico de la neumonía neumocócica, ocasionando un riesgo de 2 a 4 veces más elevado de fallecer<sup>158,165</sup>, al provocar un mayor compromiso alveolar empeorando la insuficiencia respiratoria, y en fases avanzadas incluso ocasionado un síndrome de distrés respiratorio agudo. Se ha identificado que la aparición de derrame pleural presenta un riesgo relativo de 13,4 (IC95% 1,4-93) respecto a una peor evolución en una serie de 125 pacientes con neumonía neumocócica, aunque únicamente el 49% mostraban bacteriemia<sup>122</sup>.

b) *Datos analíticos*. La presencia de leucopenia es un factor de mal pronóstico, que se asocia a un riesgo 4 veces superior de fracaso terapéutico en la neumonía<sup>179,201</sup>. Se ha señalado que las neumonías neumocócicas que cursan con bacteriemia presentan leucopenia con mayor frecuencia que las no bacteriémicas<sup>188</sup>. Durante el proceso neumónico puede existir una acumulación de leucocitos en el lugar de la infección con disminución del *pool* periférico y de las reservas de granulocitos en la médula ósea, ocasionando leucopenia y una peor evolución<sup>200</sup>. Una de las funciones de los leucocitos en la infección es la de la inmunomodulación de la respuesta inflamatoria generada mediante la secreción de diferentes citoquinas, que no se produce de manera apropiada si existe leucopenia, empeorando así el pronóstico inicial de la neumonía<sup>210</sup>. En nuestra serie la leucopenia estaba presente en 18 casos (9%) y fue un factor de mala evolución al realizar el análisis univariante (OR 3,27, IC95% 1,10-9,74), aunque no pudo ser confirmado en el análisis multivariante, quizás por el reducido número de pacientes.

Otros parámetros analíticos menos relevantes que se asocian con un peor pronóstico son: la presencia de anemia y acidosis metabólica<sup>201,207</sup>.

### **6.3.5.5.3. Evolución**

El ingreso en UCI es una complicación que, si acontece durante el transcurso de la neumonía, puede incrementar considerablemente el riesgo de fallecer, sobre todo si es necesaria la instauración de ventilación mecánica (OR 12,5, IC95% 3,6-42,9)<sup>159</sup>. Los pacientes que ingresan en UCI tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones relacionadas con la neumonía como el shock séptico<sup>200</sup> u otros eventos desfavorables, además de tener una mayor gravedad inicial de la neumonía, que de por sí ya condicionaría una mayor mortalidad<sup>65</sup>. Sin embargo, el criterio de ingreso en UCI puede variar dependiendo de distintas localizaciones, disponibilidad, cobertura sanitaria, orden de no reanimar, etc.

### **6.4. Influencia del conocimiento de las resistencias antibióticas sobre la modificación de los esquemas terapéuticos**

El conocimiento de las resistencias supuso un cambio significativo en las pautas antibióticas empíricas empleadas inicialmente en los que la tendencia fue al desescalamiento del tratamiento antibiótico empírico inicial (principalmente betalactámicos combinados con macrólidos), si bien únicamente 13 tratamientos (6,5%) fueron discordantes respecto al fenotipo de sensibilidad del neumococo.

El conocimiento del perfil de resistencias antibióticas del neumococo aislado en los hemocultivos es un hecho que no deja indiferente a los clínicos. En una revisión retrospectiva de 1805 casos de neumonía con el aislamiento de neumococo en hemocultivos de 105 pacientes con una tasa de resistencia a la penicilina de 20,3%, se observó un cambio en la estrategia terapéutica inicial en el 41,9% de los pacientes<sup>211</sup>. Las modificaciones terapéuticas se basaron principalmente en el ajuste del espectro antibiótico con la retirada del macrólido de las pautas combinadas (37,1%) y cambio a penicilina (21,6%). Los autores de un estudio prospectivo multicéntrico dirigido a valorar el papel de los hemocultivos en el manejo de la neumonía describieron tasas similares de

modificaciones del tratamiento antibiótico inicial (42%), principalmente por ajuste del espectro microbiológico<sup>212</sup>.

En nuestra serie, la resistencia a la penicilina fue el factor modificador de los regímenes antibióticos empleados inicialmente. La discordancia en el primer tratamiento administrado no influyó en la modificación de los esquemas terapéuticos, que se llevó a cabo en 71 pacientes (38,4%) de nuestro estudio. Los datos descritos en el apartado 5.3.2.1 muestran que el tratamiento antibiótico empírico fue de amplio espectro, principalmente cefalosporinas de tercera generación en monoterapia o combinadas con macrólidos, por lo que los casos de tratamiento discordante fueron poco frecuentes y no fueron un factor que condicionara una peor evolución en nuestra serie.

Sin embargo, se ha descrito que el tratamiento antibiótico discordante es un factor de pronóstico desfavorable en la neumonía neumocócica. Luján y colaboradores, exploraron este aspecto realizando un estudio observacional prospectivo sobre la influencia del tratamiento discordante, administrado en las primeras 24 horas tras el diagnóstico, en la mortalidad en los primeros 28 días en una población de 100 casos de neumonía neumocócica bacteriémica hospitalizada<sup>129</sup>. El tratamiento discordante fue aquel al que el aislamiento de neumococo no mostraba sensibilidad al antibiótico empleado en la neumonía. El tratamiento discordante de la neumonía fue el factor más fuertemente asociado con la mortalidad en el análisis multivariante, que mostró una OR de 27,3 (1,82-410,10). Sin embargo, realizando un detallado análisis de los datos, observamos que únicamente 10 pacientes (10%) recibieron tratamiento discordante y de ellos 5 fallecieron. El escaso tamaño muestral explicaría el amplio intervalo de confianza obtenido y por tanto, no se podría descartar que las conclusiones de este trabajo estén afectadas por un error estadístico tipo II (aceptación de la hipótesis nula cuando esta es falsa)<sup>213</sup>. Además 4 de los 5 pacientes con tratamiento discordante que fallecieron presentaban neumonías muy graves (clase de riesgo V), 2 fueron tratados con monoterapia con amoxicilina/ácido clavulánico y 3 con otras combinaciones antibióticas que abarcan gran parte del espectro antimicrobiano, no reconocidas en las guías clínicas en estos casos de neumonías monobacterianas (piperacilina/tazobactam y amikacina y clindamicina y gentamicina).

Por otra parte, la inclusión de pacientes con resistencia intermedia a la penicilina dentro del grupo resistente a la hora de considerar un tratamiento como discordante es una cuestión controvertida. Falcó y colaboradores analizaron la evolución de 247 neumonías bacteriémicas que presentaban aislamientos sensibles o con resistencia intermedia a la penicilina tratados empíricamente con betalactámicos en las 48 horas previas al resultado del antibiograma. Los pacientes con resistencias intermedias tratadas con betalactámicos no presentaron una evolución desfavorable ni mostraron mayor mortalidad que los que recibían tratamiento concordante<sup>214</sup>. Un reciente trabajo prospectivo multicéntrico dirigido a evaluar el impacto del tratamiento antibiótico inicial en la mortalidad de la neumonía neumocócica analizó 639 casos de neumonía neumocócicas en los que el 35,7% de los aislamientos mostró resistencia a la penicilina, mayoritariamente de grado intermedio (89,8%)<sup>209</sup>. Un 12% de los pacientes recibieron tratamiento discordante inicial según el patrón de sensibilidad del neumococo que no fue un factor que se relacionara con una peor evolución o mortalidad. En nuestra serie tampoco encontramos una relación de asociación entre el tratamiento discordante inicial y mayores complicaciones o mortalidad, aunque no podemos excluir la posibilidad de un error tipo II por el escaso número de casos de tratamiento discordante.

La principal limitación de estos estudios recae en las consideraciones farmacológicas de los antibióticos: Las actuales CMI para la penicilina son adecuadas para infecciones como otitis media o meningitis, pero no para la neumonía comunitaria por su dudosa relevancia clínica. La clasificación de los perfiles de resistencia basados en la CMI es un concepto simplista ya que obvia las relaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los CLSI han definido los puntos de corte en relación a la infección meningea, en la que la penetración tisular del antibiótico es dificultosa, mientras que en otros tejidos como el pulmón penetran fácilmente alcanzando concentraciones hasta 10 veces mayores a la CMI: los niveles de antibiótico en el tejido determinarían mejor el resultado clínico que los pico séricos alcanzados, y puede ser la razón del escaso porcentaje de fallos de tratamiento observado con el uso de betalactámicos<sup>215</sup>. Los aislamientos que muestran una CMI > 0,1 µg/ml no han

demostrado ejercer una influencia desfavorable en la evolución, mientras que los datos para la CMI  $>2 \mu\text{g/ml}$  son contradictorios. En el caso de los betalactámicos, el mejor predictor de éxito se da cuando el porcentaje del tiempo en que la concentración del antibiótico se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria es mayor del 40-50% ( $t > \text{CMI}$ ), efecto que se puede conseguir con dosis de penicilina-G 8-15.000.000 /4-6 dosis diarias. Por este motivo, el grupo de trabajo sobre el tratamiento del neumococo resistente (DRSPTWG), perteneciente a los CDC de Estados Unidos, aboga desde el año 2000 por una modificación al alza de los puntos de corte de las CMI para considerar como resistente a la penicilina a los aislamientos de neumococo que presenten una CMI a partir de  $2 \mu\text{g/ml}$ <sup>52</sup>. Sin embargo, la relación entre la antibioterapia y la sensibilidad del neumococo no es un parámetro estático de laboratorio, sino que depende del huésped e incluso considerando parámetros FC/FD, es compleja y dinámica. En el caso de neumonías graves, la situación hiperdinámica de la sepsis así como el aumento del volumen de distribución, o la hipoalbuminemia, hacen que las concentraciones séricas de los antibióticos sean en realidad inferiores a las CMI en más de la mitad del intervalo entre dosis, lo cual ya no garantiza el éxito del tratamiento con betalactámicos. Este efecto condicionaría una discordancia del tratamiento, que afectaría principalmente a pacientes de clase de riesgo alta aunque podría modificarse aumentando las dosis y disminuyendo el intervalo de administración entre las mismas<sup>216</sup>.

Las modificaciones realizadas en los tratamientos iniciales en nuestro estudio fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con combinación de cefalosporinas y otros antibióticos, principalmente macrólidos, que en los pacientes que recibían tratamiento con monoterapia, que fue el grupo más numeroso. Estos cambios en las pautas antibióticas se realizaron fundamentalmente por ajuste del espectro antibiótico tras el conocimiento del antibiograma, produciéndose un desescalamiento de la cobertura antibiótica con el consiguiente aumento en un 14,5% de los pacientes tratados con monoterapia (114, 61,3%, en total). El desescalamiento se hizo al retirar los macrólidos del tratamiento combinado. En el grupo de pacientes en los que se amplió la cobertura antibiótica observamos como este hecho estaba



relacionado, sorprendentemente, con la gravedad inicial de la neumonía, observándose un aumento significativo del tratamiento combinado en el grupo de mayor gravedad (PSI IV-V) frente a las neumonías más leves, sin encontrar que la ampliación del esquema terapéutico estuviese relacionada con el perfil de resistencias ( $p=0,086$ ). Tras ajustar por gravedad de la neumonía no observamos en nuestra serie una diferencia en la mortalidad entre los grupos tratados con monoterapia o tratamiento combinado.

El beneficio del tratamiento combinado frente a la monoterapia en el tratamiento de la neumonía neumocócica es un tema que genera controversia en la literatura. Martínez y colaboradores analizaron si la adición de macrólidos a un régimen basado en betalactámicos disminuía la mortalidad hospitalaria por neumonía neumocócica bacteriémica<sup>217</sup>. En este estudio prospectivo observacional se incluyeron 409 pacientes durante un periodo de 10 años, que mostraban una resistencia de un 18% a la penicilina y 17% a la eritromicina. Los autores comunicaron que el grupo de pacientes que recibían regímenes antibióticos que incluían macrólidos tenían menor riesgo de fallecimiento. Las principales limitaciones de este trabajo consisten en la falta de estratificación de los pacientes según la gravedad de la neumonía, aspecto muy importante en sus resultados, ya que la edad mayor de 65 años y la presencia de shock se asociaban también con mayor mortalidad, y la adición de macrólidos se realizó con mayor frecuencia en el grupo que presentaba shock, lo que podría representar un factor de confusión. El trabajo más relevante, a mi entender, realizado hasta el momento sobre el posible beneficio del tratamiento combinado frente a la monoterapia con betalactámicos, llevado a cabo de manera prospectiva, fue el coordinado por Baddour, en el que participaron 21 hospitales de 10 países con la inclusión de 592 neumonías neumocócicas bacteriémicas<sup>168</sup>. Los autores demostraron de manera nítida cómo existían diferencias en la mortalidad en los primeros 14 días en el grupo de pacientes graves (medidos por APACHE II) que recibían tratamiento combinado frente a los tratados con monoterapia (23,4% frente a 55,3%;  $p=0,0015$ ), que se mantenían al ajustar por resistencias. A pesar de que los grupos eran comparables respecto a las características clínicas y gravedad, se trata de un estudio observacional sin aleatorización en los grupos de tratamiento, lo que

constituye una importante limitación, así como la falta de datos sobre el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento antibiótico y sobre la posible presencia e influencia de copatógenos. Los autores valoraron los esquemas terapéuticos en las primeras 48 horas tras el diagnóstico de la neumonía, periodo de tiempo en que la influencia de la respuesta inflamatoria del huésped podría ser más determinante en su evolución inicial que el grado de resistencias o pauta antibiótica empleada. Waterer y cols. realizaron un abordaje diferente sobre la valoración de la superioridad del tratamiento combinado frente a la monoterapia en la neumonía neumocócica bacteriémica<sup>218</sup>. El aspecto más interesante de este trabajo fue su diseño: a pesar de ser retrospectivo, incluía únicamente a pacientes con aislamientos de neumococo que mostraban sensibilidad antibiótica completa. El aumento de mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con monoterapia frente a los que recibieron tratamiento combinado (OR 6,4, IC95% 1,9-21,7), sobre todo en aquellos enfermos con una puntuación en el PSI mayor de 90. Sin embargo, estos resultados se obtuvieron valorando únicamente el tratamiento recibido en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario, pero se carecía de información sobre posibles cambios posteriores en los esquemas terapéuticos, y se desconocía si los pacientes eran comparables en cuanto a las necesidades de tratamiento de soporte, ingresos en UCI, etc.

Se han realizado otros estudios en el contexto de neumonías comunitarias incluyendo etiologías no únicamente neumocócicas en los que el tratamiento combinado ha sido más efectivo en reducir la mortalidad que la monoterapia con betalactámicos, sobre todo en clases de riesgo altas y cuando la combinación contenía cefalosporinas de tercera generación y macrólidos frente a otras asociaciones<sup>219,220</sup>. Con los datos obtenidos hasta el momento no existe evidencia suficiente de que el tratamiento combinado sea superior a la monoterapia con betalactámicos en pacientes con neumonías leves, aunque sí que es potencialmente más beneficioso en las graves. Los potenciales beneficios de la pautas que incluyen betalactámicos y macrólidos han sido atribuidos a la cobertura de patógenos atípicos que pueden participar en la neumonía como copatógenos y al posible efecto sinérgico de la combinación.

La ausencia de evidencia para recomendar la cobertura de patógenos atípicos en la neumonía comunitaria llevó al desarrollo de un metaanálisis que valoró su influencia en la mortalidad<sup>221</sup>. Los autores analizaron 24 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, realizados entre 1982 y 2004, con la inclusión de 5.015 pacientes, según incluyeran cobertura atípica o no. Las pautas que incluían cobertura de patógenos atípicos no mostraban menor mortalidad que las que no las incluían, excepto cuando la infección fue por *Legionella pneumophila*, aunque estas conclusiones pueden estar afectadas por un bajo poder estadístico derivado de los estudios aleatorizados utilizados.

Existen estudios experimentales *in vitro* que demuestran la falta de sinergia de la adición de macrólidos al tratamiento basado en betalactámicos<sup>222</sup>, llegando su efecto a ser incluso antagónico en aislamientos de neumococo y en animales de experimentación<sup>223</sup>. En modelos *in vitro* y posteriormente confirmados *in vivo*, la inhibición del crecimiento bacteriano debida a la acción bacteriostática de los macrólidos produce un efecto antagónico sobre la acción de los betalactámicos, que ejercen su actividad sobre la fase de crecimiento de la bacteria. Por lo tanto, en la neumonía neumocócica el potencial beneficio de la adición de macrólidos al tratamiento con betalactámicos se atribuiría más bien a su efecto inmunomodulador, ya que mientras la acción bactericida de los betalactámicos facilita la liberación de sustancias proinflamatorias en la lisis bacteriana, que estimularían la secreción de IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ , los macrólidos actuarían como inmunomoduladores, suprimiendo la producción de IL-6, IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  por las células epiteliales bronquiales y la de TNF- $\alpha$  por los macrófagos alveolares, así como aumentando la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10<sup>224,225</sup>. A nivel celular limitan el daño tisular inhibiendo el daño oxidativo causado por la acción de los neutrófilos y aumentan el porcentaje de apoptosis de los mismos, modulando así la respuesta inflamatoria en el huésped<sup>226</sup>.

Por otra parte, estudios con diseños similares dirigidos a valorar la relación entre el tipo de tratamiento y la evolución han demostrado resultados contradictorios. Chokshi y cols. no observaron diferencias en la mortalidad

entre los pacientes que recibían tratamiento combinado y los tratados con betalactámicos en monoterapia, encontrando además que los pacientes del grupo de tratamiento combinado presentaron significativamente mayor estancia media tras ajustar por gravedad ( $p=0,02$ )<sup>227</sup>. Un trabajo realizado en el contexto de UCI con la inclusión retrospectiva de 460 pacientes con neumonía comunitaria grave (estratificando su riesgo por APACHE II) demostró un beneficio del tratamiento combinado sobre la monoterapia con aminoglucósidos, aunque no sobre betalactámicos en monoterapia en este grupo de pacientes<sup>228</sup>. La valoración de los posibles beneficios del tratamiento combinado se llevó a cabo en un reciente estudio con un diseño estadístico novedoso (análisis de propensión) pero no pudo ser demostrada en el análisis multivariante<sup>229</sup>.

Los resultados contradictorios obtenidos por los estudios observacionales evidencian la necesidad de realizar estudios aleatorizados y estratificados por nivel de gravedad, con el fin de valorar adecuadamente la superioridad del tratamiento combinado frente a la monoterapia con betalactámicos aunque este diseño podría suponer un conflicto ético dada la elevada mortalidad en las clases de riesgo alto de la neumonía.

El análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad en las neumonías de nuestra serie mostró que las modificaciones en las pautas antibióticas iniciales actuaban como factor protector frente a la mortalidad (OR 0,18, IC95% 0,06-0,55). En un contexto diferente, sobre neumonías asociadas al ventilador, un estudio multicéntrico analizó la mortalidad de los pacientes según la estrategia terapéutica empleada; Kollef y cols demostraron cómo el grupo de enfermos en los que se redujo el espectro del tratamiento antibiótico presentó significativamente menor mortalidad (17%) frente al grupo que no realizó modificaciones terapéuticas (23, 5%) o que precisó una ampliación del espectro (42,6% de mortalidad)<sup>230</sup>.

El desescalamiento del tratamiento antibiótico es un concepto interesante que ha surgido en los últimos 5 años en el contexto del tratamiento de neumonías graves que ingresan en UCI o neumonías asociadas al

ventilador. En este tipo de patología está justificado iniciar un tratamiento empírico de amplio espectro que posteriormente se reducirá, en un segundo paso, guiado por los hallazgos microbiológicos. En el contexto clínico es posible aplicarlo en un 38-51,9% de los casos, según diversas series<sup>231,232</sup>. La utilización de esta estrategia ha demostrado ser beneficiosa para los pacientes, disminuyendo la mortalidad, evitando efectos secundarios del tratamiento, así como disminuyendo la duración del mismo. Además permite controlar la presión antibiótica para la generación de resistencias. Por otra parte, el retraso en el desescalamiento puede ser perjudicial, ya que promueve la emergencia de colonización e infección por gérmenes resistentes<sup>233</sup>.

Aunque la modificación de la pauta antibiótica tendía hacia la monoterapia, en los pacientes con neumonías graves el espectro se amplió, aumentando el número de pacientes con tratamiento combinado. El mayor porcentaje de pacientes que presentaban neumonías graves tratados con tratamiento combinado podría ser un sesgo de selección, ya que se administró un tratamiento de más amplio espectro guiado por la gravedad. El ajuste terapéutico hacia el desescalamiento se aplicó en los pacientes que presentaron neumonías más leves y es probable que también en pacientes en los que la evolución de la enfermedad fue buena (rápida instauración de apirexia, mejoría de frecuencia respiratoria, cardíaca y saturación de oxígeno) y permitió realizar este cambio antibiótico, aunque nuestro trabajo no tiene la sensibilidad suficiente para detectar con certeza otros factores evolutivos, diferentes de las complicaciones, que determinaron los cambios.

## **6.5. Limitaciones y fortalezas**

### **6.5.1. Limitaciones**

La principal limitación de nuestro trabajo es que se trata de un estudio observacional parcialmente retrospectivo, por tanto no podemos descartar la existencia de un sesgo de información inherente a este tipo de estudios. Por otra parte, intentamos minimizar el sesgo de selección estableciendo unos

criterios estrictos de inclusión de los pacientes, como la presencia de neumonía con bacteriemia e ingreso hospitalario, además de un doble sistema de recogida de datos, mediante la revisión de historias clínicas en el momento del episodio y su contraste con los listados de los aislamientos de neumococo proporcionados por los laboratorios de microbiología.

Otra posible limitación sería que en la mayoría de pacientes se pudo recabar información sobre el tratamiento antibiótico previo al diagnóstico de la neumonía, así como su duración. Sin embargo no fue posible precisar la dosis de los antibióticos administrados, por lo que no podemos concluir que la persistencia de bacteriemia a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico previo sea propiamente un fallo del tratamiento antibiótico, o bien esté relacionado con la resistencia antibiótica, ya que podrían existir casos con tratamientos subóptimos respecto a la posología.

Del mismo modo, el estudio no está diseñado para comparar la mejor pauta antibiótica ya que es de carácter observacional, sin que los pacientes estuvieran aleatorizados para recibir una pauta antibiótica determinada. El análisis del efecto del tratamiento antibiótico discordante inicial no mostró una relación con la evolución de la neumonía, aunque, dado el escaso número de pacientes en este subgrupo, no podemos excluir haber incurrido en un error tipo II.

Las pautas antibióticas utilizadas incluían principalmente cefalosporinas de tercera generación, antibiótico al cual los neumococos de la serie eran mayoritariamente sensible (96,5%), lo que puede constituir un error tipo II en la valoración de la influencia de las resistencias en la evolución de la neumonía.

Del mismo modo que en la mayoría de los trabajos revisados, consideramos los puntos de corte de la CMI como determinantes de resistencia, sin poder objetivar una relación de las mismas con la evolución desfavorable de la neumonía, sin embargo, es probable que la valoración de las características FC/FD sea más relevante clínicamente. Por otra parte, no pudo obtenerse información sobre el tiempo en el que se producían los ajustes terapéuticos. No valoramos las tasas de resistencia a otros antibióticos ampliamente utilizados en nuestros días, como levofloxacino, autorizado en

España 8 meses después del inicio de nuestro estudio y con escasa implementación de la determinación de la sensibilidad antibiótica por los laboratorios de microbiología en los primeros años de la recogida de datos. No fue posible determinar los serotipos de los neumococos aislados, por lo que no podemos discriminar el predominio de ciertos serotipos más o menos virulentos.

Otras potenciales limitaciones que afectan a la valoración de la influencia de las resistencias en la evolución es la disponibilidad de recursos, como el acceso a camas en Unidad de Cuidados Intensivos, probablemente un factor que sesgó la población que sufrió este tipo de complicación.

### **6.5.2. Fortalezas**

Por otra parte, aceptando estas limitaciones, nuestro trabajo presenta además las siguientes fortalezas: nuestro estudio está realizado en un ámbito geográfico con alta resistencia antibiótica, que facilita la creación de subgrupos para su comparación sin perder poder estadístico. El análisis exclusivo de los pacientes que presentaban bacteriemia confiere potencia estadística para el estudio de la evolución, dado que es en este grupo donde principalmente se agrega la mortalidad.

Para evitar factores de confusión, se efectuó un ajuste por gravedad de la neumonía, medida por PSI, en los análisis de mortalidad realizados, aspecto que algunos trabajos epidemiológicos u observacionales no contemplan.

Obtuvimos información y analizamos los motivos por los que se producían los cambios antibióticos iniciales, incluso en aquellos pacientes que no presentaron discordancia antibiótica, con el fin de no perder información adicional por posibles fracasos clínicos no documentados.

## **7. CONCLUSIONES**



Las conclusiones del estudio fueron:

1. Los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en neumonías bacteriémicas, presentan un perfil de sensibilidad elevado con expresión de resistencia predominantemente a la eritromicina y a la penicilina. Destacan como fenotipos predominantes la resistencia de alto grado a la eritromicina, de grado intermedio a la penicilina y poco frecuente, la resistencia a la cefotaxima.
2. El uso de antibióticos, especialmente del grupo macrólido en los tres meses previos al diagnóstico de la neumonía muestra una potente relación de asociación con la resistencia a la penicilina y eritromicina. La presencia de hepatopatía crónica y edad mayor de 70 años se relacionan con la aparición de resistencia a la penicilina y eritromicina, respectivamente, en nuestra serie.
3. La mortalidad se asocia directamente a factores dependientes del huésped, como los antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, la gravedad inicial de la neumonía y el desarrollo de complicaciones sistémicas, sin observar una asociación con las resistencias antibióticas. La mortalidad es un parámetro poco sensible como medida de valoración del impacto de las resistencias antibióticas.
4. El conocimiento de la resistencia a la penicilina fue el principal factor relacionado con el cambio antibiótico (desescalamiento), modificaciones que actuaron como factor de protección frente a la mortalidad, si bien es probable que la propia evolución clínica favorable permita la realización de estos cambios en el esquema terapéutico.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Epifano LD, Brandstetter RD. Historical aspects of pneumonia. En: Karetzky M, Cunha BA, Brandstetter RD. The pneumonias. New York. Springer-Verlag 1993;p 1-14.
2. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977;297:1189-97.
3. Fernández JA, López P, Orozco D et al. Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:729-35.
4. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487-98.
5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003;348:1953-9.
6. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med 2005;353:1374-85.
7. Relman DA. Bioterrorism-Preparing to Fight the Next War. N Engl J Med 2006;354:113-5.
8. 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.
9. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. The Lancet 1987;1:671-4.

10. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
11. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.
12. Almirall J, Morato I, Riera F, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993;6:14-8.
13. The Office of the Public Health Service Historian. Frequently asked questions. US Public Health Service, Office of the Librarian 2006.
14. Jenkinson HF. The pneumococcus: "old man's friend" and children's foe. *Microbiology* 2006;152:281-3.
15. World Health Organization. World Health Report 2003. Shaping the future. World Health Organization: Geneva, 2003.
16. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999;281:61-6.
17. 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.
18. Fine M, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
19. Neill AM, Martin IR, Weir R, et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010-6.

- 
20. Bartolomé M, Almirall J, Morera J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004;23:610-6.
21. Bauer TT, Welte T, Ernen C, et al Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005;128:2238-2246.
22. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20 (Suppl 36):20-7.
23. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:47-55.
24. 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.
25. 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.
26. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991;46:508-11.
27. Sopena N, Sabriá M, Pedro-Botet ML, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:852-8.
28. Marrie TJ Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect* 1990;5:260-8.
29. Ruiz M, Ewig S, Marcos M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:397-405.

30. Sanz F, Blanquer J, Briones M, et al. Etiology of community acquired pneumonia in the Valencian Community (Spain). A multicentric prospective one-year survey. European Respiratory Society congress. Eur Respir J 2004;24 (suppl 48):S242.
31. Nuermberger E, Bishai WR. The clinical significance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: it's all relative. Clin Infect Dis 2004;38:99-103.
32. Kalin M, Örtqvist A, Almela M, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 2000;182:840-7.
33. Swartz MN. Attacking the pneumococcus-A hundred years' war. N Engl J Med 2002;346:722.
34. Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. J Infect Dis 1999;179 (Suppl 2):S338-41.
35. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Principles and practices of infectious diseases. Editores: Mandell , Douglas and Bennet. Philadelphia. Elsevier-Churchill Livingstone 2005;p 239-241.
36. Chiou CCC, Yu VL. Severe pneumococcal pneumonia: new strategies for management. Curr Opin Crit Care 2006;12:470-6.
37. Werno, AM, Murdoch DR. Laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. Clin Infect Dis 2008;46:926-32.
38. Toumanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 1995;332:1280-4.
39. Catterall JR. *Streptococcus pneumoniae*. Thorax 1999;54:929-37.

- 
40. 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.
41. Beekmann SE, Diekema DJ, Heilmann KP, et al. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:335-339.
42. Sun HK, Nicolau DP, Kuti JL. Resource utilization of adults admitted to a large urban hospital with community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Chest*. 2006;130:807-14.
43. Kerr AR, Irvine JJ, Search JJ, et al. Role of inflammatory mediators in resistance and susceptibility to pneumococcal infection. *Infection and immunity* 2002;70:1547-57.
44. Marriott HM, Dockrell DH. *Streptococcus pneumoniae*: the role of apoptosis in host defense and pathogenesis. *Intern J Biochem Cell Biology* 2006;38:1848-54.
45. Oteo J, Lázaro E, de Abajo F, et al. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001-2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004;42:5571-7.
46. 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.
47. 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.

- 
48. Musher D, Alexandraki I, Graviss E, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:210-21.
49. Pihlajamäki M, Kotilainen P, Kaurila T, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001;33:482-8.
50. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1288-97.
51. Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992;24:247-55.
52. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgesen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-1408.
53. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
54. 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.
55. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, et al. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Crit Care Med* 2004;169:342-7.
56. Ramirez J, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:848-50.



- 
57. Peralta G, Rodríguez-Lera MJ, Garrido JC, et al. Time to positivity in blood cultures of adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. BMC Infect Dis 2006;6:79-87.
58. Mandell LA. Antimicrobial resistance and treatment of community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 2005;26:57-64.
59. Fuller JD, McGeer A, Low DE. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and approach to management. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:780-88.
60. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. Chest 2000;117:530-41.
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. Schrag SF, Beall B and Dowell SF. Limiting the spread of resistant pneumococci: Biological and epidemiological evidence for the effectiveness of alternative interventions. Clin Microbiol Rev 2000;13:588-601.
63. Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. Enf Infecc Microbiol Clin 2002;27:354-64.
64. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter. Clin Infect Dis 2006;42:224-33.
65. Lynch JP, Martínez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2002;34 (Suppl 1):S27-46.

- 
66. 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.
67. McGee L, McDougal L, Zhou J, et al. Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the Pneumococcal Molecular Epidemiology Network. *J Clin Microbiol* 2001;39:2565-71.
68. Pérez-Trallero E, García C, García-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.
69. 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.
70. McCormick A, Whitney CG, Farley MM, et al. Geographic diversity and temporal trends of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Nature Medicine* 2003;9:424-30.
71. Muñoz R, Coffey JT, Daniela M, et al. Intercontinental spread of a multiresistant clones of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991;164:302-6.
72. Corso A, Severina EP, Petruk VF, et al. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States. *Microb Drug Resist* 1998;4:325-37.
73. Garau J, Calbo E. Capsular types and predicting patients outcomes in pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;45:52-4.

- 
74. 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.
75. Lenski RE. Bacterial evolution and the cost of antibiotic resistance. Internat Microbiol 1998;1:265-70.
76. Trzcinski K, Thompson CM, Gilbey AM, et al. Incremental increase in fitness cost with increased beta-lactam resistance in pneumococci evaluated by competition in an infant rat nasal colonization model. J Infect Dis 2006;193:1296-303.
77. Rieux V, Carbon C, Azoulay-Dupuis E. Complex relationship between acquisition of beta-lactam resistance and loss of virulence in *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 2001;184:66-72.
78. Wunderink RG. Evaluación de los pacientes con neumonía nosocomial y falta de respuesta al tratamiento. Enf Infecc Microbiol Clin 2005;23 (Suppl 3):52-7.
79. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. N Engl J Med 1997;337:491-2.
80. Morand B, Mühlemann. Heteroresistance to penicillin in *Streptococcus pneumoniae*. PNAS 2007;104:14098-103.
81. Oggioni MR, Trappetti C, Kadioglu A, et al. Switch from planktonic to sessile life: a major event in pneumococcal pathogenesis. Mol Microbiol 2006;61:1196-1210.
82. Budhani RK, Struthers JK. The use of Sorbarod biofilms to study the antimicrobial susceptibility of a strain of *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1997;40:601-2.

- 
83. García-Castillo M, Morosini MI, Valverde A, et al. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis samples and blood cultures. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:301-4.
84. Mera R. Predicting the future *Streptococcus pneumoniae* landscape. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:459-64.
85. Bergman M, Huikko S, Huovinen P, et al. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3646-50.
86. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, et al. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:767-773.
87. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* 2005;365:579-87.
88. Albrich W, Monnet D, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004;10:514-7.
89. Lencastre H, Tomasz A. From ecological reservoir to disease: the nasopharynx, day-care centers and drug-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S2):75-81.
90. García-Rodríguez J, Fresnadillo M. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S2):59-73.

- 
91. Hsueh PR. Decreasing rates of resistance to penicillin but not erythromycin, in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of a policy to restrict antibiotic usage in Taiwan. Clin Microbiol Infect 2005;11:925-927.
92. Mölstad S, Erntell M, Hanberger H, et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: a 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. Lancet Infect Dis 2008;8:125-32.
93. Guillemot D, Varon E, Bernède C, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with Penicillin G-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 2005;41:930-8.
94. Lipsitch M. The rise and fall of antimicrobial resistance. Trends in Microbiology 2001;9:438-44.
95. Baquero F, Negri MC, Morosini MI, et al. Antibiotic-selective environments. Clin Infect Dis 1998;27 (Suppl 1):5-11.
96. Schito GC, Femingham D. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003). Int J Antimicrob Agents 2005;26:479-85.
97. Jacobs MR, Felmingham F, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infections to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003;52:229-46.
98. Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR et al. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2003). Diag Microbiol Infect Dis 2006;56:69-74.
99. Halpern MT, Schimer JK, Snyder LM, et al. Meta-analysis of bacterial resistance to macrolides. J Antimicrob Chemother 2005;55:748-57.

- 
100. Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella Catarrhalis* in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. Clin Infect Dis 2002;34(Suppl 1):4-16.
101. Karloswsky JA, Thornsberry C, Jones ME, et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). Clin Infect Dis 2003;36:963-70.
102. EARSS. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) [sede web], 2008 [acceso 10 de junio de 2008]. EARSS resistance data. Disponible en <http://www.rivm.nl/earss/>
103. Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S, et al. Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Europe. J Antimicrob Chemother 2004;54:1045-50.
104. Fenoll A, Burgon MC, Muñoz 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.
105. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J. Antimicrobial resistance of 1.113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-Year (1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrob Agent Chemother 1999;43:357-359.
106. 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.

107. Gómez-Lus R, Granizo JJ, Aguilar L, et al. Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus *Streptococcus*?. J Clin Microbiol 1999;37:3384-6.
108. García-de-Lomas J, García-Rey C, López L, et al. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. J Antimicrob Chemother 2002;50 (suppl 2):21-6.
109. Marco F, Bouza E, García-de-Lomas J, et al. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired respiratory tract infections in Spain: the impact of serotype and geographical, seasonal. J Antimicrob Chemother 2000;46:557-64.
110. García-de-Lomas J, López L, Gimeno C, et al. Sensibilidad de los patógenos respiratorios en la comunidad en España: resultados del estudio SAUCE. An Esp Pediatr 2002;56 (supl 1):9-19.
111. Pérez-Trallero E, Fernández C, García-Rey C. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3334-40.
112. García-Rey C, Martín-Herrero JE, Baquero F. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. Clin Microbiol Infect 2006;12 (Suppl 3):55-66.
113. Calatayud L, Ardanuy C, Cercenado E, et al. Serotypes, clones, and mechanisms of resistance of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates collected in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3240-6.
114. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006;354:1569-76.

115. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *The Lancet* 2005;365:855-63.
116. 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.
117. Peters TR, Poehling KA. Invasive pneumococcal disease: the target is moving. *JAMA* 2007;297:1825-6.
118. 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.
119. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;46:174-82.
120. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
121. Harvell JI, Brown RB, et al. The drug-resistant pneumococcus. Clinical relevance, therapy and prevention. *Chest* 2000;117:530-41.
122. Vallés X, Marcos A, Pinart M, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: has resistance to antibiotics decreased?. *Chest* 2006;130:800-6.



123. Daneman N, McGeer A, Green K, et al. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patients management. *Clin Infect Dis* 2006;43:432-8.

124. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: Surveillance vs de-escalation. *Crit Care Med*. 2006;34:903-905.

125. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:452-7.

126. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J, et al. Acute renal failure. *N Eng J Med* 1996;76:67-74.

127. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.

128. Yu VL, Chiou CC, Feldman Ch, 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.

129. Lujan M, Gallego M, Fontanals D, et al. Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med*. 2004;32:625-31.

130. Loza E, Planes A, Rodríguez M. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hemocultivos. 2003. Ed Cercenado E, Cantón R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid. ISBN: 84-609-2289-8.

131. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-6.

132. Perilla MJ, Ajello G, Bopp Ch, et al. Manual for the laboratory identification and antimicrobial susceptibility testing of bacterial pathogens of public health importance in the developing world. Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Infectious Diseases and World Health Organization.
133. Clinical Laboratories Standards Institute 2005 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th informational supplement. Document M100-S15. Clinical Laboratories Standards Institute, Wayne, Pennsylvania.
134. Oteo J, Campos J, Cruchaga S, et al. Increase of resistance to macrolides in invasive *Streptococcus pneumoniae* in Spain (2000-2001). Clin Microbiol Infect 2004;10:851-4.
135. Pérez-Trallero E, Marimón JM, González A, et al. Spectrum of antibiotic resistance of the Spain<sup>14-5</sup> *Streptococcus pneumoniae* clone over a 22 year period. J Antimicrob Chemother 2004;53:620-5.
136. File Th M. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of beta-lactam resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 2002;34 (suppl 1):S17-26.
137. File TM. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. Clin Microbiol Infect 2006;12 (suppl 3):31-41.
138. Propst-Graham KL, Preheim LC, Vander EA, et al. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. BMC Microbiol 2007;7:94-104.
139. Pallarés R, Capdevila O, Grau I. Treatment options for resistant pneumococcal infections. Clin Microbiol Infect 1999;5 (suppl 4):S3-11.
140. Klugman KP. Clinical impact of antibiotic resistance in respiratory tract infections. Intern J Antimicrobial Agents 2007;29 (suppl 1):S6-10.

141. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1994;331:377-82.
142. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community though drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1835-42.
143. Ruhe JJ, Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. Clin Infect Dis 2003;36:1132-8.
144. Ruhe JJ, Myers L, Mushatt D, et al. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk group. Clin Infect Dis 2004;38:508-14.
145. Torres A. Impacto de las resistencias de *S.pneumoniae* a la penicilina y otros antibióticos en el manejo y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 2001;37 (suppl 4):94-99.
146. Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. Emerging Infectious Diseases 2005;11:802-7.
147. Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R, et al. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2002;50, Suppl. S2:27-37.
148. Lonks JR, Garau J, Gómez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 2002;35:556-64.
149. Neuman MI, Kelley M, Harper MB et al. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia. J Emerg Med 2007;32:349-57.

- 
150. Musher DM. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
151. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA 1996; 275:134-41.
152. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly . Age and sex-related patterns of care and outcome in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:766-72.
153. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann Intern Med 1964;60:759-76.
154. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. Chest 2007;132:1348-55.
155. Lieberman D, Livnat S, Schlaeffer F, et al. IL-1 and IL-6 in community-acquired pneumonia: bacteremic pneumococcal pneumonia versus *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Infection 1997;25:90-4.
156. Rothermel CD. Penicillin and macrolide resistance in pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance affect clinical outcomes?. Clin Infect Dis 2004;38 (suppl 4):S346-9.
157. Feldman Ch. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community-acquired pneumonia. J Lab Clin Med 2004;143:269-83.
158. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995;333:474-80.

159. Song J-H, Jung S-I, Ki HK, et al. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;38:1570-8.
160. Ho PL, Que TL, Ng TK, et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal infections in an area with high resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:323-27.
161. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004;38:787-98.
162. Klugman KP. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2002;20 (suppl 36):3S-8S.
163. Metlay JP, Singer DE. Outcomes in lower respiratory tract infections and the impact of antimicrobial drug resistance. *Clin Microbiol Infect* 2002;8 (suppl 2):1-11.
164. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;30:520-528.
165. Turett GS, Blum S, Fazal BA, et al. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999;29:321-7.
166. Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, et al. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:778-97.

- 
167. File TM, Tan JS, Boex JR. The clinical relevance of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a new perspective. Clin Infect Dis 2006;42:798-800.
168. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:440-4.
169. Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH, et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. Clin Infect Dis 2001;33:797-805.
170. Mandel LA, Wunderink RG, Anzueto A, 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:S27-72.
171. Dylweski, Davidson R. Bacteremic pneumococcal pneumonia associated with macrolide failure. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:39-42.
172. 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.
173. Van Kerkhoven D, Peetermans WE, Verbist L, et al. Breakthrough pneumococcal bacteraemia in patients treated with clarithromycin or oral beta-lactams. J Antimicrob Chemother 2003;51:691-6.
174. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcomes?. Clin Infect Dis 2007;44:87-93.
175. Oteo J, Alós JI. Infección neumocócica en el ámbito extrahospitalario: aproximación para la mejora en la elección del tratamiento antibiótico. Med Clin (Barc) 2003;120:297-302.

176. Eiros JM, Valdés L, Bachiller MR. Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19:220-30.

177. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:129-40.

178. Hyatt JM, Bown Luzier A, Forrest A, et al. Modeling the response of pneumonia to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1269-74.

179. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960-5.

180. Halm EA, Fine MJ, Marrie Th J, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1998; 279:1452-1457.

181. Menéndez R, Torres A, Rodríguez F, et al. Reaching stability in community acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1783-90

182. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.

183. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-92.

184. Buising KL, Thursky KA, Black JF, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired

pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006;61:419-24.

185. Ewig S, Torres A. Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur Respir J* 2006;27:6-8.

186. Rosón B, Carratalà J, Dorca J, et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalised on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:158-65.

187. Ioachimescu OC, Ioachimescu AG, Iannini PB. Severity scoring in community-acquired pneumoniae caused by *Streptococcus pneumoniae*: a 5-year experience. *Int J Antimicrob Chemother* 2004;24:485-90.

188. Brandenburg JA, Marrie Th J, Coley CM, et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *J Gen Intern Med* 2000;15:638-646.

189. Spindler C, Örtqvist A. Prognostic score systems and community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:816-23.

190. Bonnard P, Lescure F X, Douadi Y, et al. Community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults: effect of diminished penicillin susceptibility on clinical outcome. *J Infection* 2005;51:69-76.

191. Schaaf B, Kruse J, Rupp J et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2007;30:517-24.

192. Jansen HM, Sachs AP, Van Alphen L. Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2073-80.



- 
193. Ruiz de Oña J, Gómez Fernández M, Celdrán J, et al Neumonía en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. Arch Bronconeumol 2003;39:101-5.
194. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1456-61.
195. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006 2006;28:346-351.
196. Rello J, Rodríguez A, Torres A, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006;27:1210-6.
197. Confalonieri M, Urbino R, Potena A. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia. A preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:242-8.
198. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
199. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: When does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course?. Chest 2006;129:968-78.
200. Georges H, Leroy O, Vandebussche C, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. Intensive Care Med 1999;25:198-206.
201. Imran MN, Leng PH, Yang S, et al. Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. Ann Acad Med Singapore 2005;34:426-31.

- 
202. Yoshimoto A, Nakamura H, Fujimura M, et al. Severe community-acquired pneumonia in an intensive care unit: risk factors for mortality. *Intern Med* 2005;44:710-6.
203. Bocchino M, Marruchella A, Saltini C. Immunogenetics of severe respiratory infections: models for the development of new therapeutic strategies. *Respiration* 2005;72:449-57.
204. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1599-1604.
205. Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, et al. Pneumococcal septic shock is associated with the Interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:476-80.
206. Niederman MS, Brito V. Pneumonia in the older patient. *Clin Chest Med* 2007;28:751-771.
207. Balakrishnan I, Crook P, Morris R, et al. Early predictors of mortality in pneumococcal pneumonia. *Journal of Infection* 2000;40:256-61.
208. Donowitz GR, Cox HL. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients. *Clin Geriatr Med* 2007;23:515-34.
209. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, et al. Impact of initial antibiotic choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:1010-9.
210. Kolling UK, Hansen F, Braun J, et al. Leukocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax* 2001;56:121-5.

211. Waterer GW, Jennings SG, Wunderink RG. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1999;116:1278-81.

212. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;123:1142-50.

213. Crnich Ch J. Treatment of pneumococcal pneumonia: What's in a MIC?. *Crit Care Med* 2004;32:876-877.

214. Falcó V, Almirante B, Jordano Q, et al. Influence of penicillin resistance on outcome in adult patients with invasive pneumococcal pneumonia: is penicillin useful against intermediately resistant strains?. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:481-8.

215. Siegel RE. The significance of serum vs tissue levels of antibiotics in the treatment of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: are we looking in the wrong place?. *Chest* 1999;116:535-8.

216. Luján M, Gallego M, Rello J. Optimal therapy for severe pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:971-80.

217. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, 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.

218. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161:1837-1842.

- 
219. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, et al. The impact of empiric antimicrobial therapy with a beta-lactam and fluorquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia. *Critical Care* 2006;10:1-8.
220. García Vázquez E, Mensa J, Martínez JA, et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:190-5.
221. Shefet D, Robenshtok E, Paul M, et al. Empirical atypical coverage for inpatients with community-acquired pneumonia: systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1992-2000.
222. Lin E, Stanek RJ, Mufson MA. Lack of synergy of erythromycin combined with penicillin or cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1151-3.
223. Johansen HK, Jensen TH G, Dessau RB, et al. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo. *J. Antimicrob. Chemother* 2000;46:973-80.
224. Epstein BJ, Gums JG. Optimal pharmacological therapy for community-acquired pneumonia. *Drugs* 2005;65:1949-71.
225. Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128:940-6.
226. Martínez FJ. Monotherapy versus dual therapy for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2004;38 (Suppl 4):S328-40.

227. Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, et al. Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteremic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:447-51.
228. Rello J, Catalán M, Díaz E, et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28:1030-1035.
229. Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A, et al. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J* 2007;30:525-31.
230. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210-8.
231. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:2183-90.
232. Álvarez-Lerma F, Álvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Critical Care* 2006;10:R78.
233. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001;29:1473.