

ESTUDIO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL DE BACTERIEMIA NEUMOCÓCCICA EN ADULTOS. ASPECTOS CLÍNICOS Y FACTORES PRONÓSTICOS.

SEBASTIÁN MATHURIN,* CELIA JAIMET, ANDRÉS AGÜERO, JUAN MORO, ALEJANDRA DEL PINO, ANDREA AROSIO, SANDRA SCHMIDT, MARIANO LODIGIANI, ADRIANA SILVESTRO.

Servicio de Clínica Médica, Hospital Intendente Carrasco, Rosario.

Resumen

El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales gérmenes causantes de infecciones adquiridas en la comunidad; la presentación con bacteriemia se asocia a una mortalidad elevada.

En este estudio observacional prospectivo se describen las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la bacteriemia neumocócica (BN) en adultos y se analizan los factores pronósticos y las indicaciones de vacunación en este grupo de pacientes. Se revisaron las historias clínicas de aquellos pacientes mayores de 14 años con al menos un hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* internados en forma consecutiva en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Intendente Carrasco de Rosario (Argentina) desde julio de 2004 a diciembre de 2007. Para identificar factores pronósticos se realizó análisis multivariado por regresión logística. Se estudiaron 65 episodios de BN, 44 hombres, edad media de 51 ($\pm 17,4$) años. La incidencia fue de 10,3 casos/1.000 ingresos hospitalarios. El 64,5% de los pacientes tenían dos o más factores predisponentes. La neumonía fue el origen más frecuente de la BN (88%). En el 6,2% no se pudo determinar la fuente de la infección. La adquisición fue nosocomial en 6 casos (9,2%). Se detectaron complicaciones en 13 pacientes, 6 requirieron ingreso a unidad de terapia intensiva. La tasa de resistencia a penicilina fue de 6,2%. Fallecieron 8 pacientes con una mortalidad hospitalaria de 12,3 %. Los factores pronósticos asociados a mortalidad en forma independiente en los adultos con BN que estuvieron internados por más de 48 horas en una sala general fueron la presencia de complicaciones, la hepatopatía crónica-cirrosis y la adquisición nosocomial. El 83% de los pacientes tenían al menos una indicación de vacunación anti-neumocócica. Se concluye que en pacientes con BN existe una alta frecuencia de factores predisponentes. La resistencia antibiótica a penicilina del *S. pneumoniae* es poco usual en nuestro medio. Destacamos la necesidad de implementar programas de vacunación específicos para los adultos con riesgo de enfermedad neumocócica invasiva que incluya la población de pacientes alcohólicos que asisten a nuestro hospital.

Palabras claves: *Streptococcus pneumoniae*; bacteraemia; factores pronósticos; neumonía neumocócica

PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY OF PNEUMOCOCCAL BACTEREMIA IN ADULTS. CLINICAL ASPECTS AND PROGNOSTIC FACTORS.

Summary

Streptococcus pneumoniae is one of the main causes of community-acquired infections; its presentation with bacteremia is associated to an elevated mortality, principally in those patients with co-morbidities. In this paper we describe the epidemiological characteristics, microbiological features and clinical spectrum of pneumococcal bacteremia (PB) in adults, and analyze the prognostic factors and the indications of vaccination in this group of patients, in a prospective

* Dirección postal: Avellaneda 1402 (2000) Rosario, SF, Argentina.
Correo electrónico: samathurin@yahoo.com.ar

observational study. Adults patients (age >14 years) with at least one positive blood culture for S. pneumoniae admitted consecutively to the Service of Internal Medicine, Intendente Carrasco Hospital (Rosario, Argentina) from July 2004 to December 2007 were included. Clinical records were reviewed and the registration of data was made prospectively following a protocol previously designed. In order to identify prognostic factors, multivariate analysis by logistic regression was carried out. Sixty-five cases (44 men) of PB were prospectively studied, with a mean age of 51 ($\pm 17,4$) years. The PB incidence was of 10,3 cases/1,000 admissions. Sixty-four percent of the patients had two or more underlying conditions, the most frequent being alcoholism, cigarette smoking, liver cirrhosis, diabetes mellitus, chronic pulmonary disease and HIV infection. Pneumonia was the most frequent origin of the PB (88%). In 6.2% of cases the source of the infection could not be determined. In-hospital acquisition appeared in 6 cases (9.2%). Complications were detected in 13 patients; 6 required ICU hospitalization with mechanical ventilation. Resistance rate to penicillin was 6.2%; all the strains showed intermediate resistance. The initial antibiotic treatment was modified in 77%. During hospitalization 8 patients died with a hospital mortality rate of 12.3%. In the multivariate analysis independent prognostic factors for mortality in adults with PB that remain hospitalized for more than 48 hours in a general ward were the presence of complications, cirrhosis and nosocomial acquisition. A total of 83% of the patients had at least one indication for anti-pneumococcal vaccination, in 52% with grade A evidence.

Conclusion: In patients with PB there is a high frequency of predisposing conditions. Antibiotic resistance to penicillin of S. pneumoniae is unusual in our area. We emphasized the necessity to implement specific programs of vaccination for adults with risk of invasive pneumococcal disease including the population of alcoholic patients who come to our hospital.

Key words: *Streptococcus pneumoniae; bacteremia; prognostic factors; pneumococcal pneumonia*

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales gérmenes causantes de las infecciones adquiridas en la comunidad y es la etiología más común de la neumonía y la meningitis. La presentación con bacteriemia es más frecuente que en otras causas de neumonía, observándose entre 6 y 46% de todos los casos de neumonía neumocócica;^{1,2} está asociada con una mortalidad 3 veces mayor que la forma no bacteriémica.³

Presentan una mayor incidencia de infecciones neumocócicas los pacientes mayores de 65 años y aquéllos con comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad pulmonar crónica, enfermedad neoplásica, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica (IRC), hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca o enfermedad cardiovascular crónica, asplenia funcional o anatómica, tratamiento prolongado con corticoides o inmunosupresores, trasplante, fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), síndrome nefrótico, anemia drepanocítica y aquéllos con hábitos que deterioran los mecanismos de defensa del aparato respiratorio como el alcoholismo y el tabaquismo. Estos grupos tienen frecuentemente cuadros más severos e invasivos, con una elevada mortali-

dad, y han sido incluidos en las recomendaciones de inmunización con vacuna anti-neumocócica con diferentes niveles de evidencia.⁴

La aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina en los últimos años es un problema en algunas regiones del mundo donde se reportan cifras de resistencia global mayores al 30%.⁵ En la Argentina la información disponible proviene predominantemente de cepas aisladas en niños a través del sistema de vigilancia del grupo SIREVA (Sistema Regional de Vacunas), reportando un incremento de las cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina (SDP) desde el año 1993, con una tasa global de SDP según los puntos de corte adoptados por el *National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS)* año 1997 (susceptible con CIM < 0,1 $\mu\text{g/ml}$, resistencia intermedia (RI) con CIM entre 0,1 a 1 $\mu\text{g/ml}$ y resistencia alta (RA) con CIM > 2 $\mu\text{g/ml}$) para el período 2002-2004 de 35%, (resistencia intermedia 20,4% y resistencia alta 13,5%).^{6,7}

El objetivo del presente trabajo es describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la bacteriemia neumocócica (BN) en adultos y analizar los factores pronósticos para mortalidad y las indicaciones de vacunación en este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 14 años con al menos un hemocultivo positivo para *Streptococcus pneumoniae* internados en forma consecutiva en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Intendente Carrasco desde julio de 2004 a diciembre de 2007. El hospital es municipal, de segundo nivel, con internación de pacientes adultos con patología no quirúrgica y en él se atienden predominantemente pacientes de la zona oeste de la ciudad de Rosario. El estudio consecutivo de los pacientes internados se utilizó para evitar cualquier sesgo en la selección de pacientes. Se excluyeron los pacientes con una estadía hospitalaria menor de 48 horas.

Métodos: Una vez diagnosticado el episodio de bacteriemia, se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se recogieron los datos siguiendo un protocolo previamente diseñado que incluía variables epidemiológicas (edad, sexo, mes de diagnóstico, enfermedades predisponentes, hábitos tóxicos, internaciones previas en el último año, antibioticoterapia en los últimos tres meses por cualquier indicación, neumonías previas, recurrencia, adquisición comunitaria o nosocomial, días de internación), manifestaciones clínicas (fiebre, tos, expectoración, disnea, dolor torácico, escalofríos, cefalea, dolor abdominal, auscultación patológica, vómitos, diarrea, confusión mental, oliguria, shock, signos vitales), características diagnósticas (analíticas: hemograma, gasometría arterial, uremia, creatinemia, sodio sérico, glicemia, albuminemia, y radiológicas), índice de severidad de neumonía (ISN) de acuerdo con el protocolo de Fine y col.,⁸ informe microbiológico (sensibilidad de la cepa a la penicilina), tratamiento (tratamiento empírico inicial y cambio de antibióticos), indicaciones de vacunación y variables evolutivas (curación, complicaciones, fallecimiento).

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente desde el ingreso hasta el alta o la muerte durante la internación en el hospital de referencia o en el hospital de tercer nivel en caso de derivación.

Criterios para el diagnóstico de infección: Se consideró bacteriemia secundaria cuando se identificó un órgano específico afectado, en ausencia del mismo se consideró bacteriemia espontánea. La fuente de la bacteriemia y la presencia de otros microorganismos en sangre fueron registradas. Las neumonías fueron confirmadas con criterios clínicos (tos, expectoración, fiebre, disnea, dolor torácico, alteración del estado mental, semiología respiratoria de condensación), de laborato-

rio (leucocitosis) y radiológicos (nuevo infiltrado no explicado por otra causa).

Se diagnosticó peritonitis bacteriana espontánea (PBE) cuando el recuento de polimorfonucleares del líquido ascítico fue mayor de 250 cél./mm³ independientemente de los resultados de los cultivos. Se consideró secundaria a meningitis si el LCR fue el único foco de infección. Cualquier otra fuente donde se aisló *S. pneumoniae*, además de la sangre, fue considerada origen de la bacteriemia. Se consideró infección adquirida en la comunidad cuando los síntomas o los cultivos positivos correspondieron a las primeras 48 horas de internación e intrahospitalaria a partir de las 72 horas de internación o cuando tuvieron una internación en los 7 días previos. Se definió bacteriemia recurrente como la aparición de un segundo episodio de bacteriemia, aislándose *S. pneumoniae* en sangre, al menos, 1 mes después del primer episodio y tras seguir tratamiento antibiótico adecuado.

La extensión radiográfica se clasificó en lobar o multilobar (pudiendo ser el compromiso de más de un lóbulo unilateral o bilateral); como bilateral, a las opacidades difusas con patrón reticular, reticulonodulillar o nodulillar y se registró la presencia de derrame pleural.

Se consideró shock como la presencia de una presión arterial sistólica menor a 90 mmHg, refractaria al aporte de fluidos y/o anomalías de la perfusión tisular con una excreción urinaria inferior a 40 ml/hora, que requiriese el uso de agentes vasopresores.

Se consideraron complicaciones la presencia de derrame pleural complicado o empiema que requiriera la colocación de tubo de tórax, el ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI), la asistencia respiratoria mecánica (ARM), la neumonía de lenta resolución y aquellas otras que pudieran alterar la evolución y la respuesta al tratamiento adecuado.

Se definió mortalidad como el fallecimiento del paciente con hemocultivos positivos para *S. pneumoniae* durante la internación sin que fuera necesariamente consecuencia directa de la infección neumocócica.

Análisis microbiológico: Los hemocultivos se extrajeron y procesaron según las técnicas, métodos y recomendaciones al uso: utilizando botellas con medio líquido y lectura fluorométrica en el sistema Bactec. Los aislamientos e identificaciones se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos habituales en microbiología clínica. La sensibilidad a penicilina se estudió mediante la utilización del método de cribaje con discos de 1 µg de oxacilina siguiendo los criterios de *NCCLS*. Se determinó la CIM para penicilina mediante epsilometría (E-test).⁹

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de docencia e investigación del hospital. No fue necesario el consentimiento informado de cada paciente porque se trabajó con la revisión de las historias clínicas una vez que el paciente había egresado o fallecido. Los datos personales obtenidos de los pacientes se consideraron secreto médico.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico, en caso de bacteriemia recurrente cada episodio de bacteriemia fue considerado un evento único. Las variables continuas están expresadas como promedio \pm desvío estándar (DS) y las variables categóricas como porcentajes. Las técnicas estadísticas utilizadas fueron el test de Chi-cuadrado con corrección de Yates para estudiar asociación entre variables categóricas y en caso de menos de 5 individuos esperados con prueba exacta de Fisher, estimación de porcentajes y riesgo relativo (RR) con sus respectivos intervalos de confianza y la prueba *t* de Student para variables continuas con distribución paramétrica. En el caso de variables con distribución no paramétrica, fueron analizados con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon. Para analizar los factores predictivos independientes de mortalidad se realizó un análisis multivariado de regresión logística no condicional por pasos y se estimaron los riesgos a través del cálculo de los *odds ratios*. El nivel de significación considerado para el análisis estadístico fue del 5%. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico EPI-Info versión 3.4.3 (2007), (CDC, Atlanta).

RESULTADOS

Fueron estudiados 64 pacientes hospitalizados en forma consecutiva con 65 episodios de bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*, con una incidencia de 10,3 casos por 1.000 ingresos hospitalarios. La incidencia media anual durante el período del estudio fue de 18,6 bacteriemias/año. Se incluyeron 44 (69%) hombres y 20 (31%) mujeres, con una razón hombre/mujer de 2:1. La edad media (\pm DS) fue de 51 (\pm 17,4) años, (rango: 15-79 años). El 60 % se diagnosticó en otoño/invierno. Los menores de 40 años eran 21 (32%), de los cuales 8 tenían infección por VIH y los mayores de 65 años fueron 17 (26%). La adquisición nosocomial se presentó en 6 casos (9,2%; IC 95%: 3,5%-19%). Tuvieron internación previa en el último año 17 pacientes (26%) y antecedente de neumonía 16 (25%). En 10 casos (15%) se registró el antecedente de antibioticoterapia por cualquier indicación, dentro de los 3 meses previos al ingreso hospitalario. Dos pacientes presentaron bacteriemia recurrente, uno durante el período del estudio y otro previo al estudio.

El 89% presentó alguna comorbilidad o factor predisponente y el 64,5% tenía más de un factor predisponente (ver Tabla I), siendo los más frecuentes el alcoholismo, el tabaquismo, la hepatopatía crónica-cirrosis, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar crónica y la infección por VIH.

El pulmón fue el origen de la bacteriemia más frecuente, presente en 57 episodios (88%), seguido del meníngeo en 3 (5%). En 4 casos no se pudo determinar la fuente de la bacteriemia y se consideró espontánea. Un paciente presentó una bacteriemia intrahospitalaria en coincidencia con una otitis media aguda y una PBE con cultivo negativo de líquido ascítico.

Los datos clínicos más frecuentemente encontrados fueron fiebre, tos, expectoración y auscultación patológica, (ver Tabla II). La asociación clásica de neumonía típica con fiebre, dolor torácico, auscultación patológica, leucocitosis y patrón lobar en la radiografía estuvo presente en el 28% de los casos con neumonía neumocócica bacteriémica (NNB). El 33% de los pacientes con NNB presentó sintomatología gastrointestinal acompañante, 13 casos tuvieron vómitos y diarrea y/o dolor abdominal, 4 con dolor abdominal (uno de los cuales presentó diarrea) y 2 con diarrea como único síntoma digestivo. Fueron los síntomas predominantes con escasos síntomas orientadores de neumonía, en 3 casos. En los pacientes con bacteriemia espontánea el síntoma más frecuente fue la fiebre presente en todos los casos, seguido de la disnea en 2 pacientes.

La leucocitosis fue muy común: 91% de los pacientes tuvieron más de 10.000 cél./mm³; de los 6 pacientes que no tuvieron leucocitosis, 4 tenían infección por VIH y uno lupus eritematoso sistémico y sólo 2 tuvieron un valor menor de 4.000 cél./mm³. En el 37% de los casos la relación PaO₂/FiO₂ fue menor de 300. El 68% tuvo una uremia \geq 45 mg/dl y el 38% una creatinemia \geq 1,5 mg/dl. La hiponatremia (\leq 130 mEq/l) estuvo presente en el 32% de los pacientes y la albuminemia \leq 2,5 g/dl en el 11%. En los parámetros de laboratorio los pacientes fallecidos tuvieron menores valores promedio de glicemia y albuminemia ($p < 0,05$), y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los promedios de glóbulos blancos, uremia, creatinemia, hematocrito, hemoglobina, sodio sérico y PaO₂/FiO₂ entre los pacientes vivos y fallecidos (ver Tabla III).

El infiltrado radiológico en los 57 pacientes con foco primario pulmonar fue lobar en 41 (72%), en 13 (23%) fue multilobar y tuvieron un compromiso bilateral difuso 3 (5%). Se detectó derrame pleural en 8 pacientes (14%).

Tabla I: Factores predisponentes y comorbilidades en pacientes adultos con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*.

	Total n=65 (%)
EPOC o enfermedad pulmonar crónica	9 (14%)
Hepatopatía crónica-Cirrosis hepática	10 (15%)
Infección VIH	9 (14%)
Neoplasia	5 (8%)
Diabetes mellitus	11 (17%)
Insuficiencia cardíaca o cardiopatía crónica	3 (5%)
Insuficiencia renal crónica	3 (5%)
Corticoterapia crónica o tratamiento inmunosupresor	3 (5%)
Enfermedad del tejido conectivo	2 (3%)
Alcoholismo (>80 g/día)	24 (31%)
Tabaquismo activo o ex-fumador < 2 años	32 (49%)
Adicción a drogas	7 (11%)
Otras*	13 (20%)
Un factor predisponente **	16 (24,5%)
Dos o más factores predisponentes **	42 (64,5%)

* Hipertensión arterial 7; Asma 2; Accidente cerebrovascular 1; Embarazo 1; Hipertiroidismo 1; Fibrilación auricular 1; Fístula líquido cefalorraquídeo 1.

** En la suma no se consideraron las comorbilidades mencionadas como "otras".

En los casos con neumonía se hizo el cálculo del ISN con los siguientes resultados: grupo I, 3 casos; grupo II, 10 casos; grupo III, 12 casos; grupo IV, 25 casos y grupo V, 7 casos. En el grupo de bajo riesgo (grupos I, II y III) hubo un total de 25 casos (44%) y en el grupo de moderado a alto riesgo (grupos IV y V) hubo 32 casos (56%).

El antibiograma se realizó en todas las muestras: se identificaron 4 cepas (6,2%; IC 95%: 1,7%-15%) con SDP, todas con resistencia intermedia. En un caso el hemocultivo fue polimicrobiano desarrollando además del *S. pneumoniae*, una *Klebsiella pneumoniae*, en un paciente alcohólico con evolución desfavorable.

Todos los pacientes recibieron tratamiento inicial durante la internación por vía parenteral; los esquemas antibióticos utilizados para el tratamiento empírico inicial fueron: 2 ó más antibióticos, incluidos ampicilina-sulbactam o ceftriaxona más claritromicina o doxiciclina en 39 casos (60%); un solo antibiótico beta-lactámico, incluidos ampicilina-sulbactam, ceftriaxona, ampicilina o cefalotina en 15 casos (23%), ceftazidima más amikacina en 6 casos (9%) y otros esquemas en 5 casos (8%): ceftriaxona más clindamicina 2, ceftriaxona más gentamicina 1, ciprofloxacina 1 y ceftazidima más vancomicina 1. El tratamiento se consideró discordante con el resultado del hemocultivo en 7 pacientes (6 que recibieron ceftazidima más amikacina y un caso con ciprofloxacina). En 50 pacientes (77%) se modificó el tratamiento empírico inicial con reducción del espectro antibiótico, en 36 pacientes (55%) se modificó el tratamiento a penicilina, ampicilina o amoxicilina como único antibiótico (ver Tabla IV).

Se detectaron las siguientes complicaciones en 13 pacientes: 6 ingresaron a UTI y requirieron ARM, 4 requirieron la colocación de un tubo de tórax por derrame pleural complicado o empiema, 2 presentaron neumonía de lenta resolución y un caso con infección por VIH diagnosticado durante la internación presentó una disfunción sistólica con dilatación ventricular que revirtió con la mejoría de la neumonía.

Tabla II: Presentación clínica de pacientes adultos con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*.

	Total n=65 (%)	Neumonía neumocócica bacteriémica n=57 (%)
Fiebre	57 (88%)	50 (88%)
Tos	51 (78%)	50 (88%)
Expectoración	44 (68%)	43 (75%)
Disnea	32 (49%)	30 (53%)
Dolor torácico	27 (41,5%)	26 (46%)
Escalofríos	16 (25%)	15 (26%)
Auscultación patológica	55 (85%)	53 (93%)
Cefalea	7 (11%)	4 (7%)
Dolor abdominal	8 (12%)	7 (12%)
Vómitos	15 (23%)	13 (23%)
Diarrea	10 (15%)	9 (16%)
Confusión mental	11 (17%)	9 (16%)
Oliguria	5 (8%)	3 (5%)
Shock	2 (3%)	2 (3,5%)
Presión arteria sistólica ≤ 90 mmHg	17 (26%)	16 (28%)
Frecuencia cardíaca ≥ 100 /min	34 (52%)	31 (54%)
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min	23 (35%)	21 (37%)
Índice de severidad de neumonía		
I	-	3 (5%)
II	-	10 (18%)
III	-	12 (21%)
IV	-	25 (44%)
V	-	7 (12%)

Tabla III: Características de laboratorio en pacientes adultos con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* vivos y fallecidos.

	Total n=65	Vivos n=57	Fallecidos n=8	Valor p
Hematocrito (%)	37,1 \pm 6,9	37,5 \pm 6,5	34,5 \pm 9,7	NS
Hemoglobina (g/dl)	12,1 \pm 2,3	12,3 \pm 2,1	11,2 \pm 2,9	NS
Glóbulos blancos/mm ³	19,8 \pm 7,9	20,1 \pm 8,0	17,4 \pm 6,1	NS
Uremia (mg/dl)	70,7 \pm 41,2	67,1 \pm 36,1	96,7 \pm 65,0	NS
Creatininemia (mg/dl)	1,5 \pm 0,9	1,5 \pm 0,9	1,8 \pm 1,1	NS
Sodio sérico (mEq/l)	132,4 \pm 5,2	132,5 \pm 5,0	131,4 \pm 6,6	NS
Albuminemia (g/dl)	3,03 \pm 0,5	3,1 \pm 0,4	2,7 \pm 0,7	0,0221
Glicemia (mg/dl)	158 \pm 98	167 \pm 102	101 \pm 21	0,0094
PaO ₂ /FiO ₂	341,6 \pm 115,7	350,6 \pm 117,1	264,4 \pm 70,4	NS

Los datos se expresan como media \pm DS

NS: No significativo

Tabla IV: Cambios en el tratamiento antibiótico de pacientes adultos con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*.

Cambio al esquema antibiótico inicial	Pacientes (n)
Suspensión del macrólido	6
Cambio a penicilina y/o amoxicilina	15
Cambio a penicilina y/o amoxicilina + Suspensión del macrólido	21
Suspensión de otro antibiótico	8
Sin cambios de clase	15

Excluyendo los pacientes fallecidos, los derivados a UTI y un caso que permaneció internado 100 días por razones sociales los pacientes estuvieron internados en promedio $9,5 \pm 5,1$ días (rango 3-24 días).

Fallecieron 8 pacientes (12,3%; IC 95%: 5,5%-22,8%) durante la internación. De los 5 casos fallecidos con NNB, 3 casos correspondían al grupo V y 2 al grupo IV del ISN.

En la Tabla V se muestra el análisis univariado para las variables predictoras de mortalidad y en la Tabla VI el análisis multivariado. La presencia de complicaciones, la hepatopatía crónica-cirrosis y la adquisición nosocomial fueron los factores pronósticos independientes para mortalidad en los pacientes adultos con BN que permanecen internados por más de 48 horas en una sala general, aumentando nueve veces el riesgo de muerte las dos primeras, y 18 veces la adquisición nosocomial.

El 83% de los pacientes tenían al menos una indicación de vacunación anti-neumocócica, de los cuales 28 (43%) tenían dos o más indicaciones. De acuerdo con las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los CDC de Atlanta para la prevención de la enfermedad neumocócica, las indicaciones correspondieron a un grado de evidencia A (mayores de 65 años, patología cardiorrespiratoria crónica, asplenia funcional o anatómica o diabetes mellitus) en 28 pacientes (52%), en 18 (33%) a un grado B (historia de alcoholismo, hepatopatía crónica o fistulas de LCR) y en 8 (15%) a un grado C (pacientes que viven en instituciones cerradas e inmunodeprimidos que incluye infección por VIH, neoplasias sólidas y hematológicas, IRC, síndrome nefrótico, tratamiento inmunosupresor y

transplantados). Las principales condiciones predisponentes para recomendar la vacunación en nuestra población fueron el alcoholismo (31%), la edad mayor de 65 años (23%), la hepatopatía crónica-cirrosis (15%) y la diabetes mellitus (15%), (ver Tabla VII).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó un grupo de pacientes con bacteriemia neumocócica con una elevada comorbilidad asociada, originada principalmente en el pulmón y con una baja prevalencia de cepas con SDP. La mortalidad se asoció en forma independiente con la presencia de complicaciones, la hepatopatía crónica-cirrosis y la adquisición nosocomial.

Se ha reportado en los últimos años un aumento en la incidencia de BN relacionado con el aumento en la expectativa de vida, mejores tratamientos y sobrevida para las enfermedades crónicas predisponentes, mayor solicitud de hemocultivos con automatización de los procedimientos microbiológicos y las consecuencias de la infección por VIH.¹⁰⁻¹²

La tasa de incidencia anual de BN se estima en 15-35 casos/100.000 habitantes.año, con una mayor incidencia en la población geriátrica y entre 0,8-2,8 casos/1.000 admisiones hospitalarias.¹³⁻¹⁷ En nuestro trabajo la incidencia fue de 10,3 casos/1.000 admisiones hospitalarias. Esta mayor incidencia en nuestro estudio en relación con lo reportado en la literatura se explica en parte por las características de nuestro hospital donde sólo se ingresan pacientes adultos con patologías de medicina interna y todos son internados por el Servicio de Clínica Médica, por lo que la incidencia observada corresponde en la práctica a las admisiones en un servicio de clínica médica. Se obser-

Tabla V: Análisis univariado de los factores pronósticos de mortalidad en pacientes adultos con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*.

	Fallecidos n=8 (%)	Vivos n=57 (%)	Valor p RR (IC 95%)
Edad ≥ 65 años	3 (37,5)	14 (24,6)	NS
<i>Sexo</i>			
Hombre	7 (87,5)	37 (64,9)	NS
Mujer	1 (12,5)	20 (35,1)	
<i>Fuente de infección</i>			
Pulmonar	5 (62,5)	52 (91,2)	NS
Otra	3 (37,5)	5 (8,8)	
Adquisición nosocomial	3 (37,5)	3 (5,3)	0,02 5,9 (1,85-18,8)
Ingreso hospitalario en el último año	4 (50)	13 (22,8)	NS
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses	3 (37,5)	7 (12,3)	NS
Dos o más factores predisponentes	8 (100)	34 (59,6)	0,02
Hepatopatía crónica-cirrosis	4 (50)	6 (10,5)	0,01 5,5 (1,64-18,46)
Alcoholismo	6 (75)	18 (31,6)	0,02 5,13 (1,12-23,41)
Ausencia de fiebre	2 (25)	6 (10,5)	NS
Ausencia de tos	3 (37,5)	11 (19,3)	NS
Disnea	3 (37,5)	29 (50,9)	NS
Confusión mental	4 (50)	7 (12,3)	0,02 4,91 (1,44-16,71)
Oliguria	4 (50)	1 (1,8)	0,0004 12 (4,23-34,06)
Complicaciones	5 (62,5)	8 (14)	0,006 6,67 (1,82-24,36)
Necesidad de UTI y ARM	5 (62,5)	1 (1,8)	0,00003 16,39 (5,14-52,23)
Frecuencia cardíaca ≥ 100/min	6 (75)	28 (49,1)	NS
Frecuencia respiratoria ≥ 30/min	5 (62,5)	18 (31,6)	NS
Presión arteria sistólica ≤ 90 mmHg	2 (25)	15 (26,3)	NS
Índice de severidad de neumonía*			0,04
I, II y III	0	25 (48,1)	
IV y V	5 (100)	27 (51,9)	
Radiología multilobar*	3 (60)	10 (19,2)	NS
Derrame pleural*	0	8 (15,4)	NS
Tratamiento discordante	2 (25)	5 (8,8)	NS
Uremia ≥ 45 mg/dl	6 (75)	38 (66,7)	NS

Hiponatremia \leq 130 mEq/l	3 (37,5)	18 (31,6)	NS
Hipoalbuminemia \leq 2,5 g/dl	3 (37,5)	4 (7)	0,03 4,97 (1,5-16,46)
Creatininemia \geq 2 mg/dl	3 (37,5)	15 (26,3)	NS
Glóbulos blancos \geq 10000/mm ³	7 (87,5)	52 (91,2)	NS
Resistencia a penicilina	1 (12,5)	3 (5,3)	NS

*Realizado sobre el total de casos de neumonía (n=57).

Tabla VI: Análisis multivariado de los factores pronósticos de mortalidad en pacientes adultos con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*.

	<i>Odds Ratio</i>	IC 95%	Valor <i>p</i>
Adquisición nosocomial	18,10	1,80-181,86	0,0139
Hepatopatía crónica-cirrosis	9,83	1,31-73,69	0,0261
Complicaciones	9,36	1,35-64,69	0,0232

Tabla VII: Indicaciones de vacunación anti-neumocócica en pacientes adultos con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*.

	Total n=65 (%)
Sin indicación de vacunación	11 (17)
Una indicación de vacunación	26 (40)
Dos o más indicaciones de vacunación	28 (43)
Edad mayor de 65 años	15 (23)
EPOC-enfermedad pulmonar crónica	9 (14)
Hepatopatía crónica-cirrosis hepática	10 (15)
Infección por VIH	9 (14)
Neoplasia	5 (8)
Diabetes mellitus	11 (17)
Insuficiencia cardíaca o cardiopatía crónica	3 (5)
Insuficiencia renal crónica	3 (5)
Corticoterapia crónica o tratamiento inmunosupresor	3 (5)
Alcoholismo (>80 g/día)	24 (31)
Fístula de líquido cefalorraquídeo	1 (1,5)

vó una mayor frecuencia en varones mayores de 40 años, con un menor número de casos en verano, similar a lo reportado previamente para NNB.¹² En otras series la distribución etaria presenta una mayor incidencia en mayores de 65 años y entre los 35-44 años de acuerdo con las características de la población estudiada y la prevalencia de infección por VIH.¹⁸

En nuestro trabajo la gran mayoría de pacientes (89%) presentaban alguna comorbilidad o factor predisponente, siendo los más frecuentes el alcoholismo, el tabaquismo, la hepatopatía crónica-cirrosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes mellitus y la infección por VIH. Los pacientes fallecidos tuvieron más condiciones asociadas que los sobrevivientes en concordancia con lo descrito anteriormente.^{17, 19} El alcoholismo es un factor conocido de mal pronóstico de las NNB,¹ y el consumo activo de tabaco e incluso ser fumador pasivo representan un factor de riesgo importante para el desarrollo de infección neumocócica invasora en adultos inmunocompetentes.²⁰ El alcoholismo y la cirrosis fueron las comorbilidades significativamente asociadas con un aumento de la mortalidad en el análisis univariado, siendo la cirrosis un factor de riesgo independiente para mortalidad en el análisis multivariado. Las comorbilidades encontradas en nuestro estudio son similares a lo reportado previamente en adultos con BN y NNB,^{12, 17, 18, 21} pero existen diferencias en relación con el riesgo de mortalidad, por ejemplo en una serie argentina de NNB la insuficiencia cardíaca fue la única comorbilidad asociada significativamente con mortalidad;¹⁷ estas diferencias pueden explicarse por las diferentes poblaciones estudiadas, con una mayor prevalencia de alcoholismo y hepatopatía crónica en nuestra casuística.

Un 9,2% de las bacteriemias neumocócicas fueron de origen nosocomial, similar al referido en otras publicaciones.^{15, 18, 22, 23} La adquisición intrahospitalaria fue un factor de riesgo independiente para mortalidad en nuestro trabajo. Esto ha sido relacionado en publicaciones previas con la indicación inadecuada de ceftazidima más amikacina como tratamiento empírico inicial en el contexto de resistencia a beta-lactámicos.²⁴

En dos casos los pacientes tenían antecedentes de bacteriemia por neumococo, uno en un período previo al de este estudio con antecedente de meningitis y fístula de LCR, y el otro caso con infección por VIH, factor de riesgo para bacteriemia recurrente, reportado previamente junto con la cirrosis hepática y

las neoplasias hematológicas.^{18, 25, 26} La prevalencia de bacteriemia recurrente por *S. pneumoniae* publicada previamente fue de 2,8%.²⁶ La infección por VIH es un factor predisponente para infecciones invasivas por *S. pneumoniae*, siendo la neumonía neumocócica 7 veces más frecuente en pacientes con SIDA. En la era del tratamiento antiretroviral de alta eficacia se ha observado una menor incidencia de las bacteriemias por *S. pneumoniae* y no es un factor de riesgo independiente para mortalidad.^{16, 27}

La neumonía fue la principal fuente de bacteriemia en nuestro estudio (88%). En el 6% de las BN no se pudo determinar el origen de la bacteriemia, similar a lo reportado previamente.¹⁸

Las características clínicas fueron similares a las publicadas por otros autores.^{1, 12, 17, 21, 28} Si bien la asociación clásica de neumonía típica clínica, de laboratorio y radiológica (fiebre, dolor torácico, leucocitosis y patrón lobar) estuvo presente en el 28% de los casos, la mayoría de los pacientes presentaron fiebre, tos, expectoración y auscultación patológica, con orientación definida al origen pulmonar de la bacteriemia. Hubo síntomas digestivos, siendo los vómitos el más frecuente, presente en 13 pacientes con NNB, en general coincidente con los síntomas respiratorios. La ausencia de fiebre, la ausencia de tos y la disnea han sido relacionadas con una mayor mortalidad en pacientes con NNB.^{17, 21, 29, 30} En nuestro trabajo no se encontró una asociación entre estos síntomas y mortalidad, sólo la confusión mental y la oliguria fueron factores de riesgo para mortalidad en el análisis univariado, coincidente con publicaciones previas.^{12, 18}

La afectación radiológica fue predominantemente lobar. Si bien el compromiso multilobar fue más frecuente en los pacientes muertos con NNB, no hubo diferencias estadísticamente significativas con los sobrevivientes, probablemente por el bajo número de pacientes fallecidos con NNB.

La existencia de hipoalbuminemia en un gran número de pacientes con BN, con un valor promedio inferior en los pacientes fallecidos puede interpretarse como un factor predisponente de la infección por un estado nutricional deficiente, pero también puede ser una consecuencia de la misma, ya que se ha comprobado en los pacientes bacteriémicos el descenso rápido de la cifra de albúmina.³¹ En nuestra serie un valor de albuminemia $\leq 2,5$ g/dl se asoció con un aumento de la mortalidad en el análisis univariado.

Los sobrevivientes tuvieron un mayor valor promedio de glicemia que los fallecidos, en contradicción

con el hecho de que los valores de glicemia mayores a 250 mg/dl son un factor pronóstico negativo en el ISN. Este hallazgo podría explicarse por un lado porque ninguno de los pacientes diabéticos incluidos en esta serie murieron y por la mayor frecuencia de alcoholismo y hepatopatía crónica-cirrosis en los fallecidos.

De acuerdo con el criterio poblacional de resistencia a penicilina del *S. pneumoniae* del NCCLS año 2004³² sólo 4 cepas presentaron una resistencia intermedia a la penicilina (un caso con meningitis y tres con neumonía), cifras inferiores a las reportadas en nuestro medio para la población pediátrica,⁶ pero coincidente con estudios sobre BN en pacientes adultos de la Argentina, donde el porcentaje de cepas invasivas con SDP varía de 0 a 4,6%.^{17, 33, 34} Utilizando como punto de corte los criterios clínicos propuestos por el *Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group* (DRSPWG)³⁵ para neumonía (susceptible con CIM ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, resistencia intermedia (RI) con CIM de 2 $\mu\text{g/ml}$ y resistencia alta (RA) con CIM ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) sólo queda como cepa con SDP un caso de meningitis, infección junto con la otitis media aguda, donde los puntos de corte clínico (DRSPWG) y poblacional (NCCLS) son coincidentes, debido a las bajas concentraciones que alcanza la penicilina en dichos focos.

La mortalidad por BN varía del 13 al 23,8%, siendo mayor en determinados grupos poblacionales como la población geriátrica.^{29, 36, 37} En la era antibiótica la tasa de mortalidad de la NNB ha permanecido estable entre el 7 y el 30%.^{1, 3, 12, 38, 39} En nuestra serie la mortalidad global fue de 12,3%. La mortalidad observada en nuestro estudio, en el límite inferior de lo reportado previamente, puede explicarse en parte por la exclusión de aquellos pacientes con menos de 48 horas de internación, período en el cual la mortalidad de las infecciones invasivas por *S. pneumoniae* es elevada (29,7% de los pacientes fallecidos en un trabajo español murieron en las primeras 48 horas;¹⁸ por otro lado, a que sólo 26% de los pacientes en nuestro estudio tuvieron más de 65 años.

Se han identificado diferentes factores predictivos de mortalidad asociados a BN que no son coincidentes en los diferentes estudios, variaciones que corresponden a las diferentes poblaciones estudiadas, el número de pacientes incluidos, el análisis exclusivo de las NNB, la realización o no del análisis multivariado, diferentes criterios de inclusión y exclusión, las definiciones utilizadas, entre otras. Por análisis multi-

variado se reportan los siguientes factores de riesgo independientes para mortalidad de la BN o la NNB: hiperazotemia (uremia $>45\text{mg/dl}$), infiltrados pulmonares multilobares y shock;¹⁸ enfermedad arterial coronaria, neutropenia y edad igual o mayor de 65 años;¹⁶ hipotensión sistólica (≤ 90 mmHg), ingreso a UTI y uremia $> 30\text{mg/dl}$;⁴⁰ sexo femenino, derrame pleural y tratamiento previo con corticoides;⁴¹ terapia discordante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica de base, compromiso multilobar e internación previa en las últimas 12 semanas;⁴² neumonía multilobar, tratamiento inadecuado, confusión mental y bacteriemia adquirida en el hospital;²⁴ leucopenia $< 3.500/\text{mm}^3$, edad mayor de 65 años, shock séptico, complicaciones relacionadas a la sepsis, complicaciones de UTI y tratamiento antibiótico inadecuado;⁴³ edad;³⁶ quimioterapia antineoplásica, falla respiratoria y insuficiencia renal;³⁷ edad, bacteriemia nosocomial y compromiso multilobar en pacientes con neumonía;²³ ISN mayor de 140.²¹ Otras variables asociadas a mortalidad reportadas tras análisis univariado son $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, presentación atípica, ausencia de fiebre, ausencia de tos, disnea, taquicardia, hipoxemia, hipalbuminemia, IRC, hepatopatía, alcoholismo, insuficiencia cardíaca congestiva, neoplasia, enfermedad neurológica previa, Apache ≥ 16 , PH $\leq 7,3$, ventilación mecánica, taquipnea, plaquetopenia e hipercapnia.^{12, 17, 18, 21, 44} En nuestro trabajo la presencia de complicaciones, hepatopatía crónica-cirrosis y la adquisición nosocomial fueron factores pronósticos independientes para mortalidad tras análisis multivariado en los pacientes adultos con BN que permanecen internados por más de 48 horas en una sala general, lo que sugiere que la mortalidad de la bacteriemia por *S. pneumoniae* depende fundamentalmente de la severidad de la enfermedad y de la carga de comorbilidades y factores predisponentes. Una limitación de nuestro estudio es el número reducido de fallecimientos, lo que determina que algunos factores relacionados con mortalidad, sobre todo aquéllos relacionados con la severidad de la enfermedad, a pesar de ser más frecuentes en el grupo de fallecidos, no alcancen significación estadística.

Las indicaciones de vacunación de acuerdo con las recomendaciones del ACIP (CDC de Atlanta)⁴ fueron similares a las reportadas por otros autores,⁴⁴ siendo en nuestra población la edad mayor de 65 años, el alcoholismo, la hepatopatía crónica y la diabetes mellitus las principales indicaciones de vacunación. La vacunación anti-neumocócica es la medida

preventiva más importante para evitar la enfermedad invasiva y la bacteriemia, pero a pesar de sus beneficios demostrados esta vacuna es subutilizada en los adultos.²⁸ Nuestros resultados son coincidentes con lo descrito en la literatura, destacando la necesidad de implementar programas de vacunación específicos

para los adultos con riesgo de enfermedad neumocócica invasiva que incluya la población de pacientes alcohólicos que asisten a nuestro hospital.

(Recibido: junio 2008. Aceptado: octubre 2008)

REFERENCIAS

- Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, y col. *Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study.* Medicine (Baltimore) 79:210-21, 2000.
- Napolitano L, Swartz M. *Neumonía adquirida en la comunidad.* En: Medicina basada en la evidencia. Massachusetts General Hospital (Lee B, Hsu S, Stasior D, editors). Edición en español. Madrid: Marban; 1999. Pp 577-605.
- Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD, y col. *Bacteremic pneumococcal pneumonia. A community hospital experience.* Chest 108:1608-13, 1995.
- Anonymous. *Prevention of pneumococcal disease.* MMWR Morbid Mortal Weekly Rep 46:1-24, 1997.
- Appelbaum PC. *Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview.* Clin Infect Dis 15:77-83, 1992.
- Ruvinsky R. *Epidemiología de las infecciones invasoras por Streptococcus pneumoniae en la Argentina: un sistema de vigilancia, 1993-2004.* Rev Hosp Niños Baires 47:222-232, 2005.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial disk Susceptibility Tests-Approved Standard; NCCLS publication M2-A5.* National Committee for Clinical Laboratory Standards:Villanova (PA), 1997.
- Fine M, Auble TE, Yealy DM, y col. *A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia.* N Engl J Med 336:243-50, 1997.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial disk Susceptibility Tests.* Document M2-A. NCCLS:Wayre, PA, 2000.
- Feldman C, Glatthar M, Morara R, y col. *Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults.* Chest 116:107-14, 1999.
- Giesecke J, Fredlund H. *Increase in pneumococcal bacteraemia in Sweden.* Lancet 349:699-700, 1997.
- Núñez Fernández MJ, Ojea de Castro R, Lueiro Lores F, y col. *Neumonía neumocócica con bacteriemia en adultos: estudio descriptivo en el noroeste de España.* An Med Interna (Madrid) 19:12-20, 2002.
- Hibbs JR, Douglas JM, Judson FN, y col. *Prevalence of human immunodeficiency virus infection, mortality rate, and serogroup distribution among patients with pneumococcal bacteremia at Denver general hospital, 1984-1994.* Clin Infect Dis 25:195-9, 1997.
- Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, y col. *The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta.* N Engl J Med 333:471-6, 1995.
- McKenzie H, Reid N, Dijkhuizen RS. *Clinical and microbiological epidemiology of Streptococcus pneumoniae bacteremia.* J Med Microbiol 49:361-6, 2000.
- Trampuz A, Widmer AF, Fluckiger U, y col. *Changes in the epidemiology of pneumococcal bacteremia in a Swiss university hospital during a 15-year period, 1986-2000.* Mayo Clin Proc 79:604-12, 2004.

17. Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME, Luna CM. *Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients.* Medicina (B Aires) 63:9-14, 2003.
18. García Ordóñez MA, Moya Benedicto R, López González JJ, Colmenero Castillo JD. *Bacteriemia neumocócica en el adulto en un hospital de tercer nivel.* An Med Interna (Madrid) 20:3-8, 2003.
19. Musher D. *Streptococcus pneumoniae.* En : Principles and Practice of Infectious Disease (Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds.). Fifth Edition, Vol. 2, London: Churchill Livingstone, 2000; Pp 2128-47.
20. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, y col. *Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active bacterial Core Surveillance Team.* N Engl J Med 342:732-4, 2000.
21. Rioseco ML, Riquelme R. *Neumonía neumocócica bacterémica en 45 adultos inmunocompetentes hospitalizados. Cuadro clínico y factores pronósticos.* Rev Med Chile 132:88-94, 2004.
22. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. *Bacteremia with Streptococcus pneumoniae. Implications for therapy and prevention.* JAMA 275:194-8, 1996.
23. Vaqueiro Subirats M, Sampere Valero M, Font Creus B, y col. *Pneumococcal bacteremia in patients aged over 65 years. A study of 161 cases.* Med Clin (Barc) 117:241-5, 2001.
24. Fernández Guerrero ML, Ramos JM, Marrero J, y col. *Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of beta-lactam resistance on mortality.* Int J Infect Dis 7:46-52, 2003.
25. Nava JM, Bella F, Garau J, y col. *Predictive factors for invasive disease due penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: a population-based study.* Clin Infect Dis 19:884-90, 1994.
26. Rodríguez-Crèixems M, Muñoz P, Miranda E, y col. *Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency.* Arch Intern Med 156:1429-34, 1996.
27. Grau I, Pallares R, Tubau F, y col. for the Spanish pneumococcal infection study network (G03/103). *Epidemiologic changes in bacteremic in pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy.* Arch Intern Med 165:33-40, 2005.
28. Watanakunakorn C, Bailey TA. *Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community teaching hospital, 1992-1996. A detailed analysis of 108 cases.* Arch Intern Med 157:1965-71, 1997.
29. Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, Schlossberg D. *Streptococcus pneumoniae bacteremia in a community hospital.* Chest 113:387-90, 1998.
30. Marfin A, Sporrer J, Moore P, Siefkin A. *Risk factors for adverse outcome in persons with pneumococcal pneumonia.* Chest 107:457-62, 1995.
31. Dominguez de Villota E, Algora A, Rubio JJ, y col. *Septicaemia in a medical intensive care unit. Clinical, biomedical and microbiological data in 109 cases.* Intensive Care Med 9:109-15, 1983.
32. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004). *Performance Standards for Antimicrobial disk Susceptibility Tests. Seventh edition. Approved standard M7-A6.* NCCLS, Villanova, PA. Estados Unidos de América.
33. Radice M, Kovensky J, Pasterán F, y col. *Perfil de sensibilidad de diferentes antimicrobianos sobre Streptococcus pneumoniae aislados de pacientes adultos con infecciones no meningéas.* Comunicación al XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología (Resumen A-44). Buenos Aires, 2004.
34. Acosta-Gnass S, Benchetrit G, Bermejo J, y col. *Neumonía neumocócica bacteriémica (NNB): estudio multicéntrico de factores pronósticos.* Comunicación al VI Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología (Resumen 263). Mar del Plata, 2006.
35. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, y col. and the Drug-resistance S. pneumoniae Therapeutic Working Group. *Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance.* Arch Intern Med 160:1399-1408, 2000.
36. Maugein J, Guillemot D, Dupont MJ, y col. *Clinical and microbiological epidemiology of Streptococcus pneumoniae bacteremia in eight French counties.* Clin Microbiol Infect 9:280-8, 2003.
37. Kim BN, Bae LG, Kim MN, y col. *Risk factors for penicillin resistance and mortality in Korean adults with Streptococcus pneumoniae bacteremia.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 21:35-42, 2002.
38. Örtqvist A, Grepe A, Julander I, Kalin M. *Bacteremic pneumococcal pneumonia in Sweden: clinical course and outcome and comparison with non-bacteremic pneumococcal and mycoplasmal pneumonias.* Scand J Infect Dis 20:163-71, 1988.

39. Hook E, Horton C Schaberg DR. *Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal pneumonia.* JAMA 249:1055-7, 1983.
40. Díaz A, Torres C, Flores LJ, y col. *Community acquired pneumococcal pneumonia in hospitalized adult patients.* Rev Med Chil 131:505-14, 2003.
41. Vallès X, Marcos A, Pinart M, y col. *Hospitalized community-acquired pneumonia due to Streptococcus pneumoniae: Has resistance to antibiotics decreased?* Chest 130:800-6, 2006.
42. Luján M, Gallego M, Fontanals D, y col. *Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality.* Crit Care Med 32:625-31, 2004.
43. Georges H, Leroy O, Vandenbussche C, y col. *Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia.* Intens Care Med 25:198-206, 1999.
44. Jover Díaz F, Andreu Giménez L, Roig Rico P, y col. *Factores pronósticos, mortalidad e indicaciones de vacunación en la neumonía neumocócica bacteriémica.* An Med Interna (Madrid) 20:55-56, 2003.

La Mutual

te ayuda a vivir mejor








Paseo La Médica
La Mutual de Asociación Médica

La Médica Proveeduría y La Médica Digital Un amplio surtido de productos para el hogar, informática y telefonía celular.
Financiación hasta en 24 cuotas fijas
 Además, 6 locales de importantes firmas: Bámbola, Onesport, Europtica, Verde Limón, Haras del Paraíso y Glow.

- **Subsidios** Capacitación Profesional, por Nacimiento, Casamiento, Fallecimiento y Ayuda Escolar.
- **Caja de Ahorro Mutual.**
- **Inversiones.**
- **Tarjetas de Crédito** Visa y Cabal.
- **Turismo.**
- **Actividades Culturales y Deportivas**
Para niños, adolescentes y adultos.
- **Centro Recreativo en Arroyo Seco**
10 hectáreas junto al río con cabañas, piletas de natación, canchas de fútbol, tenis, buffet y parrilleros.

• **Préstamos** ágiles y sencillos para compra de automóviles, refacción de viviendas, equipamiento profesional y consumo en general. **Hasta 24 cuotas fijas y en pesos.**

LOS MÉDICOS PUEDEN ASOCIARSE A LA MUTUAL

La Mutual
de socios de la Asociación Médica de Rosario

España 401: Lunes a viernes de 7 a 14.
 Tucumán 1754: Lunes a jueves de 8.30 a 15.30
 Viernes de 8.30 a 17- Sábados de 9.30 a 13.
 Línea Directa 426-2700
www.amr.org.ar/mutual - sociosmutual@amr.org.ar

20 años
Cumpliendo con el compromiso