

Impacto de la bacteriemia en una cohorte de pacientes con neumonía neumocócica*

Impact of bacteremia in a cohort of patients with pneumococcal pneumonia

Ileana Palma, Ricardo Mosquera, Carmen Demier,
Carlos Vay, Angela Famiglietti, Carlos M Luna

Resumen

Objetivo: Bacteriemia es la forma invasiva más común de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por *Streptococcus pneumoniae*. Investigamos si la bacteriemia en NAC neumocócica empeora los resultados y si ella guarda relación con la vacunación antineumocócica (VAN). **Métodos:** Análisis secundario de una cohorte de pacientes con NAC neumocócica confirmada por cultivo de sangre o esputo o antígeno urinario. Se registraron datos demográficos, clínicos, radiográficos y de laboratorio, escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) y *pneumonia severity index* (PSI), comorbilidades y antecedente de VAN. Se compararon pacientes con NAC neumocócica bacteriémica (NNB) vs. no bacteriémica (NNNB). **Resultados:** Cuarenta y siete pacientes tenían NNB y 71 NNNB (45 por cultivo de esputo y 26 por antígeno urinario); 107 tenían alguna indicación de VAN. Ningún paciente con NNB, pero 9 con NNNB, habían recibido VAN ($p = 0,043$). Los pacientes con NNB eran mayores ($76,4 \pm 11,5$ vs. $67,5 \pm 20,9$ años), tenían mayor APACHE II ($16,4 \pm 4,6$ vs. $14,1 \pm 6,5$) y PSI ($129,5 \pm 36$ vs. $105,2 \pm 45$), más frecuentemente cardiopatía e insuficiencia renal crónica e internación en UTI ($42,5\%$ vs. $22,5\%$) y menor hematocrito ($35,7 \pm 5,8$ vs. $38,6 \pm 6,7\%$) y sodio plasmático ($133,9 \pm 6,0$ vs. $137,1 \pm 5,5$ mEq/L). La mortalidad fue similar ($29,8\%$ vs. $28,2\%$). **Conclusiones:** Los niveles de VAN ($8,4\%$) en esta población con alto riesgo de NAC por *S. pneumoniae* fueron extremadamente bajos. Los pacientes con NNB estaban más graves, pero la mortalidad fue similar entre los dos grupos. La VAN reduce la incidencia de NNB y es razonable incrementar el nivel de vacunación de la población en riesgo.

Descriptores: Vacunas neumocócicas; Neumonía Bacteriana; *Streptococcus pneumoniae*; Infecciones neumocócicas; Mortalidad; Epidemiología.

Abstract

Objective: Bacteremia is the most common presentation of invasive disease in community-acquired pneumonia (CAP) due to *Streptococcus pneumoniae*. We investigated whether bacteremia in pneumococcal CAP worsens outcomes and whether it is related to pneumococcal vaccination (PV). **Methods:** Secondary analysis of a cohort of patients with pneumococcal CAP confirmed by blood culture, sputum culture, or urinary antigen testing. Demographic, clinical, radiographic, and biochemical data were collected, as were Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and pneumonia severity index (PSI) scores, comorbidities, and PV history. We drew comparisons between patients with bacteremic pneumococcal CAP (BPP) and those with non-bacteremic pneumococcal CAP (NBPP). **Results:** Forty-seven patients had BPP, and 71 had NBPP (confirmed by sputum culture in 45 and by urinary antigen testing in 26); 107 had some indication for PV. None of the BPP patients had received PV, compared with 9 of the NBPP patients ($p = 0.043$). Among the BPP patients, the mean age was higher (76.4 ± 11.5 vs. 67.5 ± 20.9 years), as were APACHE II and PSI scores (16.4 ± 4.6 vs. 14.1 ± 6.5 and 129.5 ± 36 vs. 105.2 ± 45 , respectively), as well as the rate of ICU admission for cardiopathy or chronic renal failure (42.5% vs. 22.5%), whereas hematocrit and plasma sodium levels were lower (35.7 ± 5.8 vs. $38.6 \pm 6.7\%$ and 133.9 ± 6.0 vs. 137.1 ± 5.5 mEq/L, respectively), although mortality was similar (29.8% vs. 28.2%). **Conclusions:** In this population at high risk for CAP due to *S. pneumoniae*, the PV rate was extremely low (8.4%). Although BPP patients were more severely ill, mortality was similar between the two groups. Because PV reduces the incidence of BPP, the vaccination rate in at-risk populations should be increased.

Keywords: Pneumococcal vaccines; Pneumonia, bacterial; *Streptococcus pneumoniae*; Pneumococcal infections; Mortality; Epidemiology.

* Estudio realizado en el Departamento de Medicina, División de Neumología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Dirección para correspondencia: Carlos M. Luna, Arenales 25567, 1° A, CP 1425, Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 5950-8931. E-mail: cym luna@fmed.uba.ar

Apoyo financiero: Ninguno.

Recibido para publicación el 26/10/2011. Aprobado, tras revisión, el 22/11/2011.

Introducción

La infección por *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en todo el mundo. Este es un colonizador frecuente de la nasofaringe de muchas personas sanas, sobre todo en niños, en lo que se denomina estado de portador, y por contigüidad con la vía aérea superior puede causar enfermedades como otitis, sinusitis ó neumonía; y menos frecuentemente, invadir lugares estériles del cuerpo humano, como pleura, sangre y meninges, causando una enfermedad invasiva.⁽¹⁾ La bacteriemia se ha reportado en el 10% de las NAC,⁽²⁻⁴⁾ y existen evidencias que asociaron a la presencia de bacteriemia con pobres resultados en la evolución de los pacientes con NAC.⁽⁵⁾ En un estudio de la NAC en la era preantibiótica, Tilghman et al. informaron una alta mortalidad (78%) en adultos con neumonía neumocócica bacteriémica (NNB) versus 28% de aquellos con neumonía neumocócica no bacteriémica (NNNB).⁽⁶⁾ Más recientemente, Austrian y Gold informaron de un 17% de mortalidad en adultos con NNB tratados con penicilina.⁽⁷⁾ El objetivo primario del presente estudio fue determinar si la presencia de bacteriemia en NAC neumocócica se asoció a factores predictores de malos resultados (mortalidad, estadía, complicaciones, etc.) y si la presencia de ésta guarda relación con el antecedente de vacunación.

Métodos

Se realizó un análisis secundario de una cohorte de pacientes con diagnóstico de NAC, obtenida en forma prospectiva, que consultaron al servicio de emergencia y/o se internaron en clínica médica y/o UTI desde junio de 1997 hasta mayo del 2001 en el Hospital de Clínicas "José de San Martín". El Hospital de Clínicas es el hospital de la Universidad de Buenos Aires, que actúa tanto como centro de referencia como de atención primaria, tiene alrededor de 400 camas y cuenta con una población predominante de mayores de 65 años ya que un número importante de sus pacientes proviene de la seguridad social de jubilados.

El objetivo primario del presente estudio fue determinar la asociación entre la bacteriemia y factores predictores de malos resultados (mortalidad, estadía, complicaciones, etc.) en NAC neumocócica. Para ello la variable primaria

fue mortalidad, elegida principalmente por su objetividad y por su obvia importancia clínica. Las variables secundarias incluyeron: presencia de bacteriemia, internación, internación en la UTI, mortalidad predicha según escores [*pneumonia severity index* (PSI), *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65 years* (CURB-65) y *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)], edad mayor de 65 años, residencia en geriátrico, comorbilidades y datos de laboratorio útiles tanto para evaluar la presencia de dichas comorbilidades como para determinar la gravedad del cuadro clínico. Los objetivos secundarios fueron en primer lugar determinar el impacto de la presencia de bacteriemia sobre la gravedad de las manifestaciones de la NAC, en relación a las variables demográficas y del examen físico, del laboratorio e índices de severidad; y en segundo lugar, determinar la relación de la bacteriemia con el antecedente de vacunación antineumocócica y la presencia de distintas comorbilidades.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de NAC definida por los criterios de Fang et al. [presencia de infiltrado nuevo en la radiografía de tórax y 1 criterio mayor (entre fiebre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $< 35,0^{\circ}\text{C}$; tos o dolor pleurítico) o 2 criterios menores (entre disnea, leucocitosis > 12.000 células/mm³; alteración de la conciencia; signos auscultatorios de consolidación o expectoración],⁽⁸⁾ que no hubiera estado internado más de 48 h antes de la aparición de síntomas; con resultados positivos en los cultivos de sangre, esputo y/o antígeno urinario para *S. pneumoniae*.

Los criterios de exclusión incluyeron: haber estado hospitalizado dentro de los 30 días previos, u otro elemento sugestivo de neumonía nosocomial; ser portador de inmunodepresión severa, tal como estar medicado con corticosteroides a una dosis mayor de 20 mg por día por más de 30 días; tener una enfermedad linfoproliferativa u otra enfermedad neoplásica en tratamiento quimioterápico actual; neutropenia de cualquier causa con $<$ de 1.000 células/mm³; o infectado por el HIV con enfermedad marcadora de AIDS o recuento de linfocitos CD4+ $<$ 200 células/mm³.

La evaluación clínica consistió en interrogatorio y examen físico de cada paciente,

de los cuales se registraron datos demográficos (edad, sexo, residencia en geriátrico); datos de inmunizaciones antigripal y antineumocócica; parámetros clínicos al ingreso (temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, sensorio a través de la Escala de Glasgow); condiciones coexistentes (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica como EPOC, asma y otras), insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal o hepática crónicas, enfermedad neurológica (demencia, accidente cerebro vascular), infección por el HIV y alcoholismo; datos de laboratorio (hemograma, urea, creatinina, glucemia, ionograma y estado ácido base); índices de gravedad de la neumonía (hospitalización, internación en la UTI), puntaje de APACHE II,⁽⁹⁾ puntaje de CURB-65,⁽¹⁰⁾ y clase según el PSI⁽¹¹⁾; muerte por todas las causas a los 30 días y muerte temprana, definida como aquella que ocurrió dentro de los primeros 7 días.

Se definió NNB en presencia del diagnóstico de neumonía y 1 o más hemocultivos positivos para *S. pneumoniae*. Por otro lado se consideró NNNB cuando existía un diagnóstico de neumonía con cultivo de esputo y/o determinación del test antígeno urinario (Binax Now, *S. pneumoniae*; Binax Inc, Portland, ME, EUA), por inmunocromatografía, positivos y hemocultivos negativos para *S. pneumoniae*.

En referencia al análisis estadístico, los datos fueron analizados mediante el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 15 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para las variables categóricas se utilizó el test de chi-cuadrado o exacto de Fisher y para las variables continuas el test de "t" de Student. Para el análisis de las variables discretas asociadas a mortalidad se aplicó un modelo predictivo de regresión logística que contuvo los predictores que fueron estadísticamente significativos en el test de chi-cuadrado con $p < 0,001$. Se definió la existencia de significación estadística si el valor de p era $< 0,05$.

Resultados

Durante 4 años fueron hospitalizados 798 pacientes con diagnóstico de NAC, se excluyeron 158 del análisis por no alcanzar todos los criterios de inclusión o tener algún criterio de exclusión. De los 640 pacientes, se seleccionaron aquellos que tenían hallazgos bacteriológicos

que confirmaban la etiología por *S. pneumoniae*, quedando como resultante 118 pacientes. Cuarenta y siete cumplían los criterios de NNB y 71 de NNNB. Hubo 23 pacientes ambulatorios; de éstos, en 5 pacientes se documentó bacteriemia por *S. pneumoniae*.

Los pacientes con NNB fueron de mayor edad y presentaban insuficiencia cardíaca ó renal predominantemente como comorbilidad asociada (Tabla 1). No hubo diferencias en ambos grupos con respecto al sexo, ni al resto de las otras comorbilidades registradas. Ninguno de los pacientes con NNB habían recibido la vacuna antineumocócica, a diferencia de los pacientes con NNNB, de los cuales 9 (12,7%) estaban vacunados ($p = 0,043$). De estos pacientes vacunados, 7 fueron internados, la mayoría eran mayores de 65 años con neumonías graves, y 2 de ellos (22,2%) fallecieron, mientras que de los no vacunados, fallecieron 32 (29,9%; $p = 0,624$).

Los pacientes con NNB presentaban en forma significativa mayor frecuencia respiratoria, menor hematocrito, hiponatremia y niveles más altos de creatinina.

La mayoría de los pacientes con NNB requirieron hospitalización e internación en la UTI, pero no hubo diferencias en la permanencia hospitalaria. Las NNB fueron más severas según los criterios de APACHE II y PSI, con predominio de las clases más altas en dicha estratificación. Lo mismo ocurrió cuando se analizó el CURB-65. Sin embargo, cuando se analiza la mortalidad durante la internación, no se encontró diferencias en ambos grupos (Tabla 2).

Con respecto a los métodos diagnósticos, el hallazgo bacteriológico en esputo y/o el antígeno urinario nos permitió detectar el grupo no bacteriémico, es interesante mencionar que si bien estos métodos se aplicaron tanto en el grupo NNNB como en el NNB, se obtuvieron menos rescates bacteriológicos en el esputo en NNB (Tabla 3).

Del total de 118 casos, fallecieron 34 pacientes (28,6%) con neumonía por neumococo. En éstos pacientes, la edad mayor a 65 años, la residencia en geriátrico, la taquicardia e hipotensión al ingreso, un hematocrito menor de 30%, una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ó saturación de oxígeno $< 90\%$, fueron variables asociadas significativamente a mayor mortalidad. Entre las comorbilidades, la presencia de insuficiencia

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas de los pacientes con neumonía neumocócica.

Variables	Grupos		p
	NNB	NNNB	
	(n = 47)	(n = 71)	
Datos demográficos			
Edad, años ^a	76,36 ± 11,46	67,79 ± 20,89	0,012
Sexo M/F ^b	21/26	34/37	
Residente geriátrico ^c	2 (4)	11 (15,5)	0,262
Vacunación antineumocócica ^c	0 (0,0)	9 (12,7)	0,043
Comorbilidades, n			
Insuficiencia renal crónica	14	5	0,001
Enfermedad cardíaca crónica	26	24	0,021
Enfermedad pulmonar crónica	12	28	0,118
Diabetes	6	9	0,989
Infección por HIV	0	2	0,246
Enfermedad hepática	1	2	0,816
Consumo de alcohol	1	1	0,767
Enfermedad neoplásica	4	4	0,543
Enfermedad cerebro vascular	9	17	0,538
Presencia de más de 1 comorbilidad	24	32	0,523
Examen físico^a			
Temperatura, °C	37,7 ± 1,1	37,6 ± 1,2	0,638
Frecuencia cardíaca, bpm	102,8 ± 16,8	100,7 ± 15,5	0,493
Frecuencia respiratoria, ciclos/min	29,7 ± 5,9	25,8 ± 6,7	0,001
Tensión arterial sistólica, mmHg	118,4 ± 23,7	117,6 ± 21,7	0,853
Tensión arterial diastólica, mmHg	65,8 ± 13,5	69,5 ± 13,6	0,15
Escala de Glasgow	13,9 ± 2,2	14,25 ± 1,9	0,503
Datos de laboratorio^a			
Recuento de leucocitos, células/mm ³	14268 ± 7099	12667 ± 5754	0,19
Hematocrito, %	35,7 ± 5,8	38,6 ± 6,7	0,021
PaO ₂ , mmHg	60,8 ± 11,8	65,1 ± 25,4	0,923
Relación PaO ₂ /FIO ₂	275,6 ± 73	273,9 ± 100	0,923
pH arterial	7,40 ± 0,07	7,40 ± 0,1	0,968
Glucemia, mg/dL	136,09 ± 80,2	146,9 ± 65,33	0,448
Urea, mg/dL	65,7 ± 39,81	59,4 ± 33,9	0,38
Creatinina, mg/dL	1,53 ± 0,75	1,11 ± 0,73	0,009
Sodio, mEq/L	133,9 ± 6,06	137,1 ± 5,5	0,005
Potasio, mEq/L	3,8 ± 0,5	3,8 ± 0,6	0,977
Hallazgo radiológico de derrame pleural ^c	5 (10)	2 (3)	0,078

NNB: neumonía neumocócica bacteriémica; NNNB: neumonía neumocócica no bacteriémica; M: masculino; y F: femenino.

^aResultados expresados en media ± DE. ^bResultados expresados en n/n. ^cResultados expresados en n (%).

cardíaca ó renal crónica, o la enfermedad neurológica; así como la presencia de más de una comorbilidad se relacionaron con mayor mortalidad. La internación en la UTI, la presencia de CURB-65 ≥ 2 ó PSI IV-V se asociaron también a mal pronóstico. Sin embargo, al analizar estas características de acuerdo a si tenían bacteriemia

ó no, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 4).

Se realizó una regresión logística para evaluar el impacto de una serie de variables en la mortalidad de los pacientes con neumonía neumocócica. Como se muestra en la Tabla 5, sólo tres de las variables consideradas mostraron estar independientemente relacionadas

Tabla 2 – Variables asociadas a mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica.

Criterios de severidad	Grupos		p
	NNB (n = 47)	NNNB (n = 71)	
Internación ^a	44 (97,8)	51 (77,4)	0,005
Días de internación ^b	6,6 ± 4,5	8,12 ± 8,56	0,27
Internación en UTI ^a	20 (42,5)	16 (22,5)	0,028
Según PSI, n	46	70	
PSI (prueba de T) ^b	130 ± 36	105 ± 45	0,002
Clase PSI ^a			
I	0 (0,0)	13 (18,6)	0,016*
II	0 (0,0)	3 (4,3)	
III	8 (17,4)	9 (12,9)	
IV	18 (39,1)	22 (31,4)	
V	20 (43,5)	23 (32,9)	
Según APACHE II ^b	16,38 ± 4,63	14,00 ± 6,50	0,031
Según CURB-65 ^b	2,65 ± 0,70	2,12 ± 1,20	0,012
0 ^a	0 (0,0)	10 (14,9)	0,048
1 ^a	2 (5,0)	9 (13,4)	
2 ^a	13 (32,5)	16 (23,9)	
3 ^a	22 (55)	27 (40,3)	
4 ^a	3 (7,5)	5 (7,5)	
Mortalidad			
Muerte por todas las causas ^a	14 (29,8)	20 (28,2)	0,849
Muerte precoz ^a	12 (26,1)	13 (18,3)	0,316

NNB: neumonía neumocócica bacteriémica; NNNB: neumonía neumocócica no bacteriémica.; PSI: *pneumonia severity index*; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; y CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65 years*. ^aResultados expresados en n (%). ^bResultados expresados en media ± DE. *Test de chi-cuadrado.

Tabla 3 – Rendimiento de métodos diagnósticos.

Métodos diagnósticos	Grupos		p
	NNB (n = 47)	NNNB (n = 71)	
BINAX - Antígeno urinario ^a	11/15 (73,3)	28/41 (68,3)	0,716
Hallazgo microbiológico en esputo ^b	7 (14,9)	45 (63,4)	0,001
Resistencia a neumococo ^b	4 (11,1)	6 (18,2)	0,405

NNB: neumonía neumocócica bacteriémica; y NNNB: neumonía neumocócica no bacteriémica. ^aResultados expresados en n/N (%). ^bResultados expresados en n (%).

con la mortalidad en forma significativa en estos pacientes, la presencia de más de una comorbilidad (OR: 8,14), el requerimiento de internación en la UTI (OR: 4,85) y la presencia de enfermedad neurológica (OR: 4,53).

Discusión

La enfermedad invasiva provoca una alta morbi-mortalidad particularmente en pacientes de riesgo y en adultos mayores; con más alta incidencia en enfermos pulmonares,

cardíacos y diabéticos. La incidencia de infección en sitios estériles, fundamentalmente bacteriemia, empiema y meningitis varía según la región geográfica y sería de 21 a 33 casos por 100.000 habitantes.⁽¹²⁾ En Argentina, un estudio realizado en la ciudad de Tandil sugiere que la incidencia de NNB podría ser de 2,8 casos por 1.000 admisiones ó 17 casos/100.000 habitantes/año.⁽¹³⁾ Con la introducción de la vacuna conjugada infantil 7-valente (PCV-7), en el 2002, la tasa de enfermedad invasiva se redujo notablemente en

Tabla 4 – Variables asociadas a mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica.

Variables	Pacientes, n	Mortalidad, %	p
Edad > 65 años	30	33,7	0,042
Sexo masculino	14	25,5	0,452
Residente geriátrico	7	54,0	0,049
Vacunación	2	22,0	0,65
Bacteriemia	14	30,0	0,049
Temperatura > 38°C	16	24,0	0,220
Frecuencia cardíaca > 120 bpm	12	54,0	0,003
Tensión arterial sistólica < 90 mmHg	3	50,0	0,230
Tensión arterial diastólica < 60 mmHg	10	50,0	0,019
Frecuencia respiratoria > 24 ciclos/min	28	33,0	0,140
Leucocitosis	20	28,0	0,524
Leucopenia	3	50,0	0,466
Hematocrito < 30%	8	61,5	0,010
PAFI < 250	16	50,0	0,012
PAFI < 200	8	50,0	0,109
Urea > 50 mg/dl	20	32,0	0,780
Creatinina > 1,5 mg/dl	14	35,0	0,653
Glucemia > 120 mg/dl	18	34,0	0,570
Natremia < 130 mEq/l	3	33,0	0,860
PO ₂ < 60 mm Hg	22	40,7	0,051
Saturación < 90%	26	50,0	0,001
Presencia de comorbilidades	33	36,0	0,002
Presencia de > 1 comorbilidad	31	55,0	< 0,001
Enfermedad cardíaca crónica	26	52,0	< 0,001
Insuficiencia renal crónica	10	53,0	0,012
Enfermedad neurológica	17	65,0	< 0,001
Enfermedad neoplásica	3	37,0	0,574
Enfermedad pulmonar crónica	15	37,0	0,136
Enfermedad hepática	1	33,0	0,860
Diabetes	5	33,3	0,679
Internación	34	35,8	0,001
Internación en UTI	21	58,0	< 0,001
PSI (clase IV-V)	33	97,0	0,001
CURB-65 ≥ 2	29	96,6	0,001

PAFI: relación PaO₂/FiO₂; PSI: *pneumonia severity index*; y CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65 years*.

Tabla 5 – Regresión logística predictora de la probabilidad de muerte en pacientes con neumonía neumocócica.

Variables	OR	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Internación en UTI	4,85	1,57	14,92	0,006
Enfermedad neurológica	4,53	1,33	15,39	0,015
Más de 1 comorbilidad	8,14	1,82	36,22	0,006

los EUA, según informó el *Center for Disease Control and Prevention*. Tal reducción no solo se operó en los niños vacunados, sino que también se observó en adultos y en mayores de 65 años no vacunados por el denominado “efecto rebaño”.⁽¹⁴⁾

En este estudio hallamos que la NNB y NNNB difieren en algunas características. A diferencia de algunos trabajos previos, la NNB ocurrió más en aquellos de mayor edad comparados con NNNB.^(15,16) No pudimos comparar la incidencia de NNB y NNNB en pacientes HIV y drogadictos

endovenosos versus pacientes que no tenían estas características dada nula incidencia de estas situaciones en nuestra población hospitalaria. Un tercio de nuestra población presentaba diagnóstico de EPOC, y esta comorbilidad tendió a presentarse más frecuentemente en NNNB ($p = NS$). Hallamos una predominancia de NNB en pacientes con enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca y renal, tal cual está descrito, particularmente en ancianos que suelen presentar disfunción neutrofílica, disminución de la producción de inmunoglobulinas y desnutrición.⁽¹⁷⁾

Respecto de las manifestaciones clínicas, la única diferencia significativa hallada fue que los pacientes con NNB se encontraban más taquipneicos, si bien en el grupo NNB predominaron los ancianos, en los cuales es más frecuente la taquipnea,⁽¹⁸⁾ este signo también es un conocido indicador de gravedad como un elemento presente en muchos pacientes con bacteriemia.

Entre los exámenes de laboratorio, encontramos que los pacientes con NNB presentaron un hematocrito más bajo, creatinina alta e hiponatremia, coincidente con descripciones previas por parte de otros autores.⁽¹⁹⁻²²⁾ Aunque vimos solo una tendencia a encontrar más frecuentemente evidencia radiológica de derrame pleural, este hallazgo ha sido descrito asociado a NNB anteriormente.^(19,20)

La bacteriemia se ha asociado tradicionalmente con malos resultados en los pacientes con NAC. En un estudio de la NAC en la era preantibiótica, Tilghman et al. llamaron la atención acerca de la notable mortalidad (78%) en adultos con NNB mientras que solo lo hacía el 28% de aquellos con NNNB.⁽⁶⁾ Más recientemente Austrian y Gold informaron de un 17% de mortalidad en adultos con NNB tratados con penicilina.⁽⁷⁾

En un estudio reciente sobre 1.154 pacientes con enfermedad neumocócica invasiva realizado en Canadá, Marrie et al. encontraron que se asociaron a menor mortalidad la edad entre 18 y 40 años y el tratamiento con 2 antibióticos en forma concurrente.⁽²³⁾ Esta última observación acerca de tratar con 2 antibióticos las formas graves de NNB está en línea con las observaciones de Baddour et al.⁽²⁴⁾ y las recomendaciones de las normativas de manejo de las NAC de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic*

Society.⁽²⁵⁾ Además observaron que la mortalidad temprana no se asoció a comorbilidades; pero si se asoció con la misma, la presencia de las complicaciones como alteración del estado mental, requerimiento de oxígeno o de ventilación mecánica y paro cardíaco, todos elementos indicadores de gravedad de la infección misma.⁽²³⁾ La mortalidad hallada por Marrie et al. en el trabajo recién mencionado fue de 14,1%, muy similar al 17% descrito en 1964 por Austrian y Gold, respaldando la hipótesis de Austrian y Gold acerca de que la enfermedad neumocócica invasiva, aún siendo tratada con un antibiótico apropiado sigue teniendo una elevada mortalidad que ocurre durante los primeros 3 días en los cuales parece ser que el efecto de los antibióticos para revertir este resultado fatal, pueda ser nulo.^(7,23)

Siendo que existe una proporción de pacientes que puede morir los primeros días sin importar el uso de antibióticos, es claro que este grupo de pacientes solo podría ser beneficiado con la prevención. En países de América Latina, la vacuna polisacárida está indicada en mayores de 65 años, en personas de 2 a 64 años con comorbilidades, en personas que son asistidas en asilos y en inmunocomprometidos según distintas normativas.^(26,27) La vacuna polisacárida 23-valente (PPV-23) es bien tolerada al administrarla por primera vez y es muy poco aplicada en la región aún en pacientes con indicación clínica.⁽²⁸⁾ En este estudio confirmamos la capacidad de la vacuna PPV-23 de prevenir significativamente el desarrollo de NNB, mientras que 9 pacientes vacunados sufrieron igual NNNB. Un metaanálisis que discriminó la efectividad de la PPV-23 en función de la edad y el nivel de riesgo de los pacientes, concluyó que la vacuna podría ser efectiva para prevenir la bacteriemia neumocócica en los ancianos en general (65%), y menos efectiva en ancianos de alto riesgo (20%); asimismo que la vacuna podría tener baja o nula efectividad para prevenir la neumonía, e incluso podría ser perjudicial (-16%) en grupos de alto riesgo.⁽²⁹⁾ Aunque recientemente se publicó un estudio aleatorizado y controlado realizado en Japón en ancianos (edad media > 84) residentes en geriátricos que demostró la utilidad de la vacuna PPV-23 en la prevención de la NNNB.⁽³⁰⁾ Siendo *S. pneumoniae* la causa más común de neumonía (25-50%), sería muy importante contar con una vacuna que protegiera también

contra toda forma de enfermedad neumocócica. Por debajo de la edad de 2 años la respuesta a la vacuna PPV-23 no es satisfactoria y está indicada la aplicación de la vacuna conjugada PCV-7. En ese sentido se ha demostrado que la vacuna PCV-7 podría reducir tanto la incidencia tanto de enfermedad invasiva como no invasiva, e incluso reducir la colonización orofaríngea en niños.⁽¹⁶⁾ Existe expectativa acerca de la potencial utilidad que en ese sentido podrían tener vacunas conjugadas para un número mayor de serotipos que están en un estadio cercano de ser aprobadas para su uso en adultos.

En conclusión la NNB se presenta en pacientes mayores y más gravemente enfermos, pero no encontramos diferencias significativas en el tiempo de estadía hospitalaria y la mortalidad entre NNB y NNNB. Concluimos que la bacteriemia es más común en pacientes más graves, pero no es causa de gravedad, sino un efecto de la misma. La vacuna polisacárida previene la NNB, pero los niveles de protección alcanzados no previenen la NNNB ni la colonización.

Referencias

- Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. p. 2623-42.
- Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group. *JAMA*. 1996;275(3):194-8.
- Balakrishnan I, Crook P, Morris R, Gillespie SH. Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *J Infect*. 2000;40(3):256-61.
- Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis*. 1995;21(2):345-51.
- Scott JA. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine*. 2007;25(13):2398-405.
- Tilghman RC, Finland M. Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 1937;59(4):602-19.
- Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964;60:759-76.
- Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(5):307-16.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50.
- Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA*. 2001;285(13):1729-35.
- 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)*. 2003;63(1):9-14.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-46.
- Marrie TJ, Low DE, De Carolis E; Canadian Community-Acquired Pneumonia Investigators. A comparison of bacteremic pneumococcal pneumonia with nonbacteremic community-acquired pneumonia of any etiology--results from a Canadian multicentre study. *Can Respir J*. 2003;10(7):368-74.
- Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: a comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):1004-8.
- Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med*. 1986;146(11):2179-85.
- Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997;157(13):1453-9.
- Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbey N, Eid A, Inderias LA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):210-21.
- Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Martínez S, Cañizares R, de la Tabla VO, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2008;19(1):15-21.
- Brandenburg JA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2000;15(9):638-46.
- Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, Schlossberg D. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in a community hospital. *Chest*. 1998;113(2):387-90.
- Marrie TJ, Tyrrell GJ, Garg S, Vanderkooi OG. Factors predicting mortality in invasive pneumococcal disease in adults in Alberta. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(3):171-9.
- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Orqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with

- pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):440-4.
25. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
 26. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol.* 2009;35(6):574-601.
 27. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O, Gentile J, Valentini R, Ciruzzi J, et al. Pneumonia acquired in the community. Practical guide elaborated by a committee intersocieties [Article in Spanish]. *Medicina (B Aires).* 2003;63(4):319-43.
 28. Donalisio MR, Rodrigues SM, Mendes ET, Krutman M. Adverse events after pneumococcal vaccination. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):51-6.
 29. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(4):353-63.
 30. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c1004.

Acerca de los autores

Ileana Palma

Jefe de Residentes de Neumología. División de Neumología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Ricardo Mosquera

Residente de Neumología. División de Neumología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Carmen Demier

Staff de la División de Bacteriología. Departamento de Bioquímica, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Carlos Vay

Jefe de la División de Bacteriología. Departamento de Bioquímica, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Angela Famiglietti

Profesora Titular. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Carlos M Luna

Profesor Titular y Jefe de División Neumonología. Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.