

ORIGINAL

Aspectos clínicos y microbiológicos de la neumonía aguda comunitaria a *Streptococcus pneumoniae*

P. Cardinal-Fernández^{a,*}, G. García Gabarrot^b, P. Echeverría^c, G. Zum^d, J. Hurtado^e
y G. Rieppi^f

^a Departamento de Medicina Intensiva, CASMU- IAMPP, Montevideo, Uruguay

^b Departamento de Laboratorios, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay

^c Servicio de Microbiología, HCFFAA, Montevideo, Uruguay

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Policial, Montevideo, Uruguay

^e Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Español «Dr. Juan José Crottogini», Montevideo, Uruguay

^f Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela», Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Recibido el 23 de mayo de 2012; aceptado el 25 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 22 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Neumonía;
Streptococcus pneumoniae;
Epidemiología;
Mortalidad;
Serotipos;
Neumonía adquirida en la comunidad

Resumen

Introducción: Los objetivos fueron: *a*) describir la mortalidad y sus variables asociadas en la neumonía aguda comunitaria (NAC) a *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*); *b*) identificar aspectos terapéuticos a mejorar; *c*) identificar los principales serotipos de *S. pneumoniae*, y *d*) conocer la cobertura potencial de la vacuna antineumocócica 23 valente.

Material y método: Criterio de inclusión: NAC en pacientes mayores de 16 años. Se consideró NAC neumocócica si al ingreso hospitalario se aisló *S. pneumoniae* desde la sangre y/o se detectó la presencia de antígeno neumocócico capsular en orina. Criterios de exclusión: negativa al consentimiento informado o infección neumocócica en el mes previo al ingreso.

Resultados: Se identificaron 192 pacientes con edad promedio de $54,6 \pm 19,2$ años. Comorbilidades más frecuentes: diabetes, EPOC e inmunodepresión. Se detectaron bacteriemias en 147 pacientes. Los serotipos más frecuentes fueron: 7F, 1 y 3. Ninguna cepa fue resistente a los betalactámicos y 8 (5,4%) a la eritromicina. Cobertura potencial de la vacuna antineumocócica 23 valente: 93%. Fallecieron 37 pacientes. Variables asociadas a la mortalidad: shock en las primeras 72 h desde el ingreso al hospital (OR: 7,51; IC 95%: 2,94-19,17) y demora en el inicio de la antibioticoterapia ≥ 6 h (OR: 2,47; IC 95%: 1,00-6,17).

Conclusiones: La mortalidad de la NAC neumocócica fue del 19,3%; las únicas 2 variables asociadas a ella fueron el shock séptico y la demora ≥ 6 h en el inicio de la antibioticoterapia. Adicionalmente el mencionado retraso constituye el principal factor terapéutico a mejorarse en el futuro. El serotipo más frecuente fue el 7F. La cobertura potencial de la vacuna 23 valente es cercana al 90%.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablocardinal@hotmail.com (P. Cardinal-Fernández).

KEYWORDS

Pneumonia;
Streptococcus pneumoniae;
Epidemiology;
Mortality;
Serotypes;
Community-acquired pneumonia

Clinical and microbiological aspects of acute community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae***Abstract**

Introduction: The objectives of the present study were: a) to describe the mortality rate and its associated variables in community-acquired pneumoniae (CAP) due to *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), b) to identify therapeutic issues to improve and c) to describe the main serotypes of *S. pneumoniae* and d) to know the potential coverage of antipneumococcal 23-valent vaccine.

Materials and methods: Inclusion criteria were age >16 years-old hospitalized due to PAC. Pneumococcal PAC etiology was considered if *S. pneumoniae* was isolated from blood culture and/or positive capsular urinary antigen detected at hospital admission. Exclusion criteria were patients who refused participation and/or pneumococcal infection diagnosis was made within the last month before hospital admission.

Results: A total of 192 patients were included, mean age 54.6 ± 19.2 years. The most frequent comorbidities were diabetes, COPD and immunosuppression. There were 147 patients with bacteremia. The most frequent serotypes were 7F, 1 and 3. Beta-lactamic resistant microorganisms were not identified and only 8 (5.4%) strains were erythromycin-resistant. Potential anti-pneumococcal 23-valent vaccine coverage was 93%. Thirty seven patients died. Variables associated with mortality were shock within the first 72 h of hospital admission (OR: 7.51; 95% CI: 2.94-19.17) and antibiotic delay ≥ 6 h (OR: 2.47; 95% CI: 1.00-6.17).

Conclusions: Pneumococcal pneumonia mortality was 19.3%. Septic shock and antibiotic delay ≥ 6 h since hospital admission were associated with hospital mortality. The most frequent serotype was 7F. The potential anti-pneumococcal vaccine coverage is almost 90%.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

¿Qué sabíamos?

La neumonía neumocócica supone un elevado número de hospitalizaciones y gasto sanitario en nuestro entorno. Sin embargo, no se dispone de datos sobre lo que representa esta infección en términos de mortalidad, serotipos más frecuentemente implicados o resistencia antibiótica en países iberoamericanos.

¿Qué aporta este estudio?

En este estudio se recogen las características sobre la mortalidad, los serotipos más frecuentes y la resistencia a antibióticos de la neumonía neumocócica en Uruguay a lo largo de 2 años. Se incluyeron pacientes con ingreso en UCI o bacteriemias positivas y quizás más graves, pero el trabajo es uno de los escasos que nos presenta la realidad de esta frecuente infección en el continente suramericano.

Los editores

Introducción

En el siglo XIX el destacado médico canadiense Sir William Osler consideró a la neumonía neumocócica como «El capitán de los hombres de la muerte» (en inglés, «Captain of the Men of Death»). Más de un siglo después, tras haberse realizado numerosas investigaciones, importantes avances

tecnológicos e inversiones de enormes cantidades de dinero, la mencionada frase mantiene totalmente su vigencia. En España se estima que al año existen 1,6 casos de neumonía aguda comunitaria (NAC) por cada 1.000 habitantes, lo cual determina unas 53.000 hospitalizaciones y un coste de 114,8 millones de euros solo en el tratamiento¹. En Uruguay, lamentablemente no se dispone de información específicamente relacionada a la NAC, sin embargo, los últimos datos oficiales disponibles corresponden al año 2008 y muestran que las infecciones respiratorias fueron la tercera causa de muerte en la población general y supusieron 2.890 (9,21%) de las 31.363 muertes registradas².

La importancia del *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) como agente etiológico de la NAC radica en: a) es el microorganismo etiológico más frecuente^{3,4}; b) el aislamiento de cepas resistentes a los antibióticos está en aumento en varias partes del mundo^{5,6}; c) existen vacunas de demostrada eficacia, y d) la morbilidad y mortalidad de la neumonía neumocócica es elevada⁷.

Desde el punto de vista poblacional, la prevención de las infecciones es uno de los principales objetivos de prácticamente todos los sistemas de salud. Entre los grandes éxitos de la inmunoprofilaxis se encuentran la erradicación de la viruela en el mundo y de la poliomielitis en las Américas y en Europa⁸. Uruguay, que es un país con 3.368.595 habitantes distribuidos en una superficie de 176.215 km², fue el primero de América del Sur en incorporar la vacunación antineumocócica de forma universal a los niños menores de 5 años^{2,9}. En el año 2008 se comenzó la administración de la vacuna heptavalente (PCV7), sin embargo, debido a su baja cobertura potencial (49% de los serotipos causantes de la enfermedad neumocócica invasiva¹⁰) en

el año 2010 fue sustituida por la 13 valente (PCV13). En los adultos, de forma no obligatoria, las recomendaciones del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Uruguay incluyen vacunar con la 23 valente a los mayores de 65 años o pertenecientes a grupos de riesgo (inmunocomprometidos, esplenectomizados, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], diabetes, hepatopatías, insuficiencia cardiaca o alcohólicos)^{2,11}. La vacunación, además de tener un efecto individual sobre quien la recibe, puede impactar a nivel poblacional. Fenoll et al.¹², en un reciente trabajo analizaron el impacto que tuvo la introducción de la PCV7 en los niños de España en la prevalencia de los serotipos *S. pneumoniae* no invasivo en adultos. Compararon 2 grupos de muestras recibidas en el laboratorio español de referencia para neumococo, la primera correspondió al periodo 2000-2001 (previo PCV7) y la segunda al periodo 2010-2011 (posterior PCV7). Encontraron una significativa disminución de los serotipos contenidos en la vacuna, pero un aumento del 50% de los serotipos no contenidos en ella, en especial del 19A (incremento del 294%) y del 15A (incremento del 180%), así como la aparición de 2 nuevos serotipos (6C y 11A). Adicionalmente objetivaron cambios en el perfil de sensibilidad a los antibióticos con un significativo descenso de las cepas resistentes a la penicilina o a la cefuroxima. Al evaluar particularmente las cepas no incluidas en la PCV7 los resultados son diferentes, y se apreció un aumento en la proporción de cepas resistentes a la penicilina y/o a la eritromicina.

Los objetivos del presente estudio fueron: *a)* describir la mortalidad y sus variables asociadas en la NAC a *S. pneumoniae*; *b)* identificar aspectos terapéuticos a mejorar; *c)* identificar cuáles son los principales serotipos de *S. pneumoniae*, y *d)* conocer la cobertura potencial de la vacuna antineumocócica 23 valente.

Pacientes y método

El presente estudio se incluye en el marco del Proyecto de Investigación Clínico y Genético en Neumonía Aguda Comunitaria a Neumococo (PICGENN), el cual ha sido aprobado por el Comité de Ética de cada centro participante.

Diseño

Estudio prospectivo, observacional y de cohorte. Los pacientes fueron reclutados durante el periodo 1 de enero 2008 al 31 de diciembre del 2010 en el Hospital Policial «Inspector General Uruguay Genta», Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela», Hospital Español «Dr. Juan José Crottogini», Hospital Central de las Fuerzas Armadas y en el CASMU-IAMPP.

Se incluyeron pacientes ingresados en planta y/o en la unidad de cuidados intensivos (UCI) mayores de 16 años con diagnóstico de NAC. Se consideró NAC a *S. pneumoniae* si al ingreso hospitalario se aisló *S. pneumoniae* de la sangre y/o se detectó la presencia de antígeno neumocócico capsular en orina.

Se excluyeron a los pacientes que no dieron el consentimiento informado y/o presentaron una infección neumocócica en el mes previo al ingreso.

Identificación de los pacientes

Se utilizaron 2 estrategias para captar a los pacientes: *a)* el laboratorio de microbiología de cada centro reportó al equipo coordinador del estudio el aislamiento de cada cepa de *S. pneumoniae* desde la sangre, y *b)* se visitó diariamente a cada UCI con el objetivo de identificar a los pacientes con NAC, antígeno urinario positivo y hemocultivos estériles.

Por razones de logística no fue posible evaluar a los pacientes que ingresaron en planta por NAC, y que presentaron exclusivamente antígeno urinario positivo (hemocultivos estériles).

Al identificarse un posible candidato, al menos uno de los médicos intensivistas responsables de la investigación, confirmó el diagnóstico de NAC, solicitó el consentimiento y recolectó los datos según formularios predefinidos.

Se consideró día 0 al día de ingreso en el hospital. El seguimiento fue diario hasta el día 28 desde el ingreso en el servicio de urgencias o en la UCI (si el paciente ingresó directamente desde la comunidad) o al alta hospitalaria.

Análisis microbiológico

Las cepas de *S. pneumoniae* fueron identificadas por el laboratorio de microbiología de cada centro participante desde hemocultivos obtenidos al momento del ingreso hospitalario. Las cepas aisladas fueron trasladadas al Departamento de Laboratorios del MSP, centro de referencia nacional, donde se realizó la confirmación, las pruebas de sensibilidad a los antibióticos y la serotipificación mediante la técnica de Quellung con antisueros del Statens Serum Institut (Copenhague, Dinamarca). La mayor parte de las cepas se serotipificaron hasta definir el serotipo (ejemplo 6B); en algunos casos no fue posible dado que no se disponía de sueros específicos (i.e. pool G).

Según las recomendaciones y protocolos del *Clinical Laboratory Standards Institute* se consideró *S. pneumoniae* penicilina sensible si la concentración inhibitoria mínima (CIM) era $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ y eritromicina sensible si la CIM era $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ ¹³.

Definiciones

- NAC: historia clínica y examen físico compatible con el diagnóstico de neumonía asociado a la presencia de infiltrado/s en la radiología de tórax en ausencia de ingreso hospitalario en las 2 semanas previas¹⁴.
- Asistencia ventilatoria mecánica (AVM), fue definida por la necesidad de soporte ventilatorio artificial (invasivo o no) en cualquier momento durante la hospitalización y por al menos 12 h. El límite de 12 h fue arbitrariamente elegido *a priori* con el objetivo de excluir aquellos pacientes en los cuales el sostén ventilatorio fue transitorio u obedeció a alguna situación puntual. La AVM siempre fue realizada en la UCI e indicada por médicos intensivistas según las recomendaciones internacionales¹⁵.
- Shock séptico fue definido según la recomendación de Conferencia de Consenso del ACCP/SCCM¹⁶, cuando la presión arterial sistólica permaneció por debajo de 90 mmHg a pesar de la administración de 20 ml/kg de fluidos, y se acompañó de alteraciones de la perfusión

periférica y/o se necesitó de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial sistólica por encima del valor mencionado. El shock séptico solo fue considerado si se diagnosticó en las primeras 72 h desde el ingreso del paciente en el servicio de urgencia o a la UCI en caso que el paciente fuese enviado directamente desde la comunidad.

- Escala CURB65¹⁷; es una clasificación de severidad aplicable a la NAC compuesta por las siguientes variables: confusión, urea > 7 mmol/l, polipnea ≥ 30 respiraciones por minuto, hipotensión con tensión arterial sistólica < 90 mmHg o diastólica < 60 mmHg y edad ≥ 65 años. A cada variable, de estar presente, se le asigna un punto; la puntuación final está definida por la suma de todos los puntos en cada paciente.
- Hipoxemia refractaria como causa de muerte se definió por la presencia, en las 6 h previas al fallecimiento de una relación presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaFiO_2) ≤ 100 (con una presión positiva al final de la inspiración ≥ 10), y que no mejoraba con las maniobras de reclutamiento alveolar y/o decúbito prono. Si el paciente presentó hipoxemia refractaria y alguna otra disfunción, incluyendo shock, se consideró que la causa de muerte fue el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).
- Tiempo en el inicio de la antibioticoterapia se consideró al periodo de tiempo, en horas, transcurrido entre el ingreso en el servicio de urgencias o en la UCI, si el paciente ingresó directamente desde la comunidad, y la administración de la primera dosis del plan antibiótico. La asociación de ampicilina y sulfactam se consideró un solo antibiótico.
- Inmunoprofilaxis; se consideró vacunado al paciente si recibió la vacuna antigripal en el año previo o la anti-neumocócica en los 5 años previos a la hospitalización actual.

Antecedentes patológicos: a) alcoholismo: consumo diario de alcohol superior a 50 g; b) hepatopatía crónica: presencia de hipertensión portal y/o diagnóstico anatomo-patológico o imagenológico (tomografía computarizada o ecografía) de cirrosis o esteatosis hepática; c) inmunodepresión: quimioterapia, radioterapia, tratamiento con corticoides a una dosis superior a 20 mg de prednisona día (o sus equivalentes) en el mes previo al ingreso, serología para el virus de la inmunodeficiencia humana positiva; esplenectomía y embarazo; d) cáncer, se consideró si al momento del ingreso o durante el ingreso se demostró la presencia de un proceso neoplásico maligno; e) cardiopatía isquémica: antecedente de síndrome coronario agudo y/o procedimiento de revascularización miocárdica; f) insuficiencia renal crónica: creatinina previa a la enfermedad actual ≥ 1,40 mg/dl o tratamiento dialítico crónico; por último, se consideró presencia de EPOC o diabetes si el paciente, su médico tratante o en la historia clínica se consignó la mencionada patología.

En Uruguay no existen guías nacionales para el tratamiento de la NAC, por lo cual, la gran mayoría de los médicos se adhieren a las recomendaciones de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) del año 2007¹⁴.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como número de casos y porcentaje, las continuas como media y desviación estándar. Las horas de demora antibiótica fueron dicotomizadas en función del valor que se asoció a la máxima sensibilidad y especificidad en la curva ROC. El CURB65 también fue dicotomizado entre 0-1 y 2 o más puntos. La edad, dado que integra la escala CURB65, no fue considerada de forma independiente para análisis estadístico.

Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher y las continuas mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Se comparó el grupo de pacientes vivos respecto a los fallecidos al alta del hospital o día 28 desde el ingreso en el servicio de urgencias o en la UCI si ingresó directamente desde la comunidad.

A priori se decidió: a) no considerar ingreso en la UCI como desenlace o episodio de análisis dado que los criterios de admisión a ella en Uruguay son heterogéneos dependiendo del centro asistencial, y b) dado que la influencia de la bacteriemia en el pronóstico de la NAC es desconocido¹⁸ y se utilizaron 2 estrategias distintas para la captación de los pacientes en el presente estudio, se decidió considerar a la bacteriemia en toda la población solo con fines descriptivos y no pronósticos. Adicionalmente se decidió realizar un análisis específico de las variables asociadas a la mortalidad en el subgrupo de pacientes bacterémicos.

Para cada comparación se realizó un análisis univariante incluyendo las primeras variables clínicas y analíticas disponibles; aquellas con una $p \leq 0,1$ se incluyeron en un modelo estimativo de remisión logística. Se consideró un umbral para el valor de p de 2 colas, menor de 0,05. La asociación entre las variables y el episodio de estudio se estimó mediante el odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95%.

Resultados

Se analizaron 192 pacientes con NAC por *S. pneumoniae*, no hubo excluidos. El CASMU-IAMPP fue el centro sanitario que más pacientes aportó al estudio con 98 (51%) seguido por el Hospital Militar con 35 (18%), el Hospital de Clínicas con 31 (16%), el Hospital Español con 21 (11%) y el Hospital Policial con 7 (4%). La edad promedio de toda la población fue $54,6 \pm 19,2$ años. Ciento seis (55%) fueron varones. Las comorbilidades y la gravedad al ingreso hospitalario valorada según la escala CURB65 se muestran en las tablas 1 y 2 respectivamente.

En las primeras 72 h desde la admisión al hospital, 52 (13%) pacientes presentaron un shock séptico y 80 (42%) requirieron asistencia respiratoria mecánica invasiva.

Microbiología y tratamiento

La toma de al menos un hemocultivo al ingreso hospitalario permitió el aislamiento de 147 (76,6%) cepas de *S. pneumoniae*. En 141 pacientes se realizaron hemocultivos más detección de antígenos capsulares en orina; de ellos: 45 presentaron hemocultivo negativo, pero antígeno positivo,

Tabla 1 Antecedentes patológicos de la población general y análisis univariante según el desenlace al alta o al día 28 desde el ingreso al hospital

	Población general (n = 192)	Al alta hospitalaria o día 28		Valor de p
		Muerte (n = 37)	Vivo (n = 155)	
Alcoholismo, n (%)	35 (18,2)	7 (18,9)	28 (18,1)	0,90
Hepatopatía crónica, n (%)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,9)	0,39
Inmunodepresión, n (%)	25 (13,0)	4 (10,8)	21 (13,5)	0,66
Cáncer, n (%)	8 (4,2)	2 (5,4)	6 (3,9)	0,68
Cardiopatía isquémica, n (%)	5 (4,2)	3 (8,1)	5 (3,2)	0,18
Insuficiencia renal crónica, n (%)	3 (1,6)	3 (8,1)	0 (0,0)	< 0,01
EPOC, n (%)	42 (21,9)	12 (32,4)	30 (19,4)	0,08
Diabetes mellitus, n (%)	16 (8,3)	4 (10,8)	12 (7,7)	0,54

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

75 hemocultivo y antígeno positivo, y en 21 hemocultivo positivo y antígeno negativo.

Dieciocho cepas no pudieron ser enviadas para su serotipificación y otra fue definida como perteneciente al pool I. Los serotipos más frecuentes entre los 128 restantes fueron el 7F, el 1 y el 3 (tabla 3). Todas las cepas presentaron una CIM para la penicilina $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (sensibles); sin embargo 8 (5%) casos presentaron una CIM para eritromicina $> 0,25 \mu\text{g/ml}$ (resistente).

El porcentaje de cepas que correspondían a los serotipos incluidos en la vacuna antineumocócica 23 valente fue

del 93% (119/128). Los serotipos no incluidos en la vacuna fueron: 6A, 13, 16F, 18F, 22, 23B, 24F y 34.

El número de pacientes que recibió la vacuna antigripal en el año que presentó la NAC (que determinó su ingreso en el presente estudio) o contra el neumococo en el periodo de 5 años previo a la adquisición de la infección fue de 19 (10%) y 7 (4%) respectivamente. De los 4 pacientes que estaban vacunados con vacuna antineumocócica se identificaron los serotipos: 7F (varón de 62 años y mujer de 55; ambos sobrevivieron), 8 (mujer de 73 años, sobrevivió) y 23F (mujer de 82 años, falleció). Todos eran sensibles a macrólidos.

Tabla 2 Características basales y análisis univariante para el episodio muerte al alta hospitalaria o al día 28 desde el ingreso al hospital

	Población general (n = 192)	Al alta hospitalaria o día 28		Valor de p
		Muerte (n = 37)	Vivo (n = 155)	
Sexo varón, n (%)	106 (55,2)	21 (56,8)	85 (54,8)	0,83
Días de ingreso	13,5 \pm 10,6	7,0 \pm 7,8	16,9 \pm 12,0	< 0,01
Ingreso a la unidad de cuidados intensivos, n (%)	124 (64,6)	34 (91,1)	90 (58,1)	< 0,01
<i>Al ingreso hospitalario</i>				
Bacteriemia, n (%)	145 (75,5)	29 (76,1)	118 (78,4)	0,77
Afectación radiológica bilateral, n (%)	59 (30,7)	17 (45,9)	42 (27,1)	0,03
Derrame pleural, n (%)	31 (16,1)	6 (16,2)	25 (16,1)	0,99
Hemoglobina (g/dl)	12,7 \pm 2,0	12,2 \pm 2,7	12,8 \pm 1,8	0,19
Leucocitosis (mm^3)	17.712 \pm 19.486	15.109 \pm 12.419	14.726 \pm 8.133	0,60
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	220 \pm 101	220 \pm 121	214 \pm 91	0,91
Exceso de base	-3,6 \pm 5,6	-6,6 \pm 8,9	-3,1 \pm 4,4	0,11
Antibioticoterapia combinada, n (%)	123 (64,1)	20 (54,1)	103 (66,5)	0,16
Demora ≥ 6 h en el inicio de la antibioticoterapia, n (%) ^a	96 (51,6)	22 (64,7)	74 (48,7)	0,09
CURB65 -0, n (%)	34 (17,7)	3 (8,1)	31 (20,0)	< 0,01
CURB65 -1, n (%)	66 (34,4)	8 (21,6)	58 (37,4)	
CURB65 -2, n (%)	51 (26,6)	10 (27,0)	41 (26,5)	
CURB65 -3, n (%)	27 (14,1)	8 (21,6)	19 (12,3)	
CURB65 -4, n (%)	14 (7,3)	8 (21,6)	6 (3,9)	
CURB65 ≥ 2 , n (%)	92 (47,9)	26 (70,3)	66 (43,6)	< 0,01
<i>Durante las primeras 72 h del ingreso al hospital</i>				
Ventilación mecánica	88 (45,8)	30 (81,1)	58 (37,4)	< 0,01
Shock séptico	52 (27,1)	24 (64,9)	28 (18,1)	< 0,01

^a El número de pacientes en los cuales se dispuso este dato fue de 186, de ellos, murieron 34.

Tabla 3 Frecuencia absoluta y porcentual de cada serotipo identificado

Serotipo	Frecuencia absoluta	Porcentaje del total	Serotipo	Frecuencia absoluta	Porcentaje del total
7F	23	18	23B	2	2
1	20	16	17F	2	2
3	13	10	9N	1	1
14	11	9	11A	1	1
8	10	8	16F	1	1
12F	9	7	18	1	1
23F	6	5	6B	1	1
4	4	3	22	1	1
9V	4	3	22F	1	1
19A	4	3	24F	1	1
5	3	2	34	1	1
6A	2	2	18C	1	1
13	2	2	15B	1	1
19F	2	2	pool	1	1

En 186 pacientes se registró el tiempo medio entre el ingreso hospitalario y la administración de la primera dosis de antibióticos que fue de $7,1 \pm 7,0$ h. Mediante la curva ROC se identificó al valor de 6 h de demora en el inicio de la antibioticoterapia como el que mayor sensibilidad y especificidad presentó para discriminar el episodio muerte al alta o día 28 de hospitalización. En aproximadamente 6 de cada 10 pacientes fallecidos la antibioticoterapia se inició posteriormente al mencionado periodo de tiempo (tabla 2).

El tratamiento antibiótico incluyó un solo antibiótico en 69 (36%) pacientes y 2 o más antibióticos en 123 (64%) participantes. En el grupo de monoterapia antibiótica se administró ampicilina/sulbactam en 41 (59%) pacientes, ceftriaxona en 26 (38%) pacientes, ampicilina en uno (2%) paciente y ciprofloxacino en uno (1%) paciente. En el grupo de antibioticoterapia combinada todos recibieron al menos un betalactámico el cual se asoció a un macrólido en 115 pacientes (en 112 fue claritromicina), a un aminoglucósido (amikacina) en 2, a una quinolona (ciprofloxacino) en 2, a una lincosamida (clindamicina) en 3 y a un segundo betalactámico (ceftriaxona) en un paciente.

Mortalidad

Durante el periodo de seguimiento fallecieron 37 pacientes (19%). El rango etario de presentación de la neumonía fue muy amplio; sin embargo, la muerte asociada a ella fue excepcional antes de los 40 años (fig. 1).

La muerte se produjo en las primeras 72 h en 17 enfermos debido a: SDMO en 12, hipoxemia refractaria en uno, arritmia en uno, limitación del esfuerzo terapéutico en uno y no se determinó la causa en 2. El resto de los fallecimientos ocurrió tras el mencionado periodo y se debió a: SDMO en 9 casos, hipoxemia refractaria en 2, causa no determinada en 7 y limitación del esfuerzo terapéutico en 2 pacientes.

El análisis univariado para muerte se aprecia en las tablas 1 y 2. El shock séptico que se presentó en las primeras 72 h fue más frecuente en los pacientes que fallecieron respecto al resto (24/37 respecto a 28/155 pacientes, $p \leq 0,01$). De forma parecida, los pacientes que requirieron ventilación

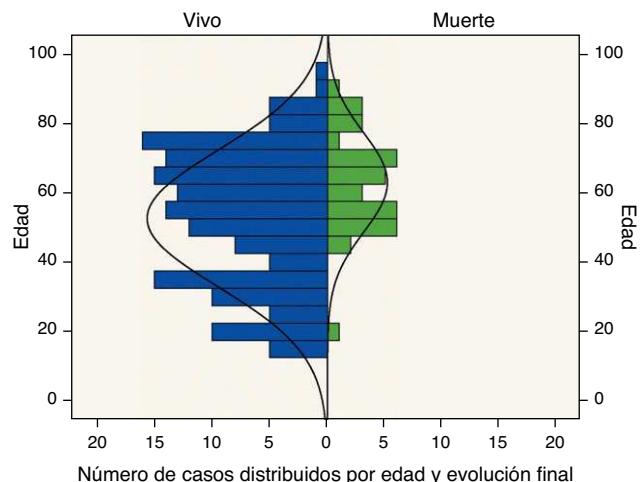


Figura 1 Número de casos de pacientes distribuidos en función de la edad y la evolución al día 28 o al alta hospitalaria.

mecánica invasiva en el mencionado periodo de tiempo fue superior en el grupo que falleció en comparación con el que sobrevivió (27/37 respecto a 53/155, $p \leq 0,01$).

El modelo logístico máximo multivariante incluyó las siguientes variables: afectación radiológica bilateral, demora en la administración de la primera dosis de antibiótico ≥ 6 h, puntuación CURB65 ≥ 2 , shock en las primeras 72 h desde la admisión hospitalaria, insuficiencia renal crónica y EPOC. Las variables independientemente asociadas a la mortalidad fueron presencia de shock en las primeras 72 h desde la admisión hospitalaria (OR: 7,51; IC 95%: 2,94-19,17; $p \leq 0,01$) y demora en el inicio de los antibióticos igual o mayor a 6 h (OR: 2,47; IC 95%: 1,00-6,17; $p = 0,05$).

Mortalidad en el subgrupo de pacientes bacteriémicos

Se registraron 29 (20%) muertes durante el periodo de seguimiento en el subgrupo de pacientes con bacteriemia. En

143 pacientes se registró el tiempo entre el ingreso hospitalario y la administración de la primera dosis de antibióticos.

La presencia de afectación radiológica bilateral, antibioticoterapia combinada, puntuación CURB65 ≥ 2 , shock en las primeras 72 h desde la admisión hospitalaria e insuficiencia renal crónica tuvieron una $p < 0,1$ en el análisis univariante (datos no mostrados), por lo cual fueron incorporadas en el modelo logístico máximo multivariante. Las variables independientemente asociadas a la mortalidad en este subgrupo de pacientes con bacteriemia fueron presencia de shock en las primeras 72 h desde la admisión hospitalaria (OR: 16,72; IC 95%: 4,33-64,60; $p \leq 0,01$ y antibioticoterapia combinada (OR: 0,15; IC 95%: 0,04-0,58; $p \leq 0,15$).

Discusión

Los principales hallazgos del presente estudio son: *a)* la mortalidad de la NAC neumocócica en Montevideo-Uruguay es cercana al 20% y las 2 variables asociadas a ella fueron presencia de shock durante las primeras 72 h del ingreso hospitalario y demora superior o igual a 6 h en el inicio de la antibioticoterapia; *b)* los principales aspectos a optimizar del tratamiento consisten en la reducción en el tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y la primera dosis de antibióticos y el estímulo al uso combinado de drogas antimicrobianas; *c)* los principales serotipos de *S. pneumoniae* fueron el 7F, 1 y 3, y *d)* la cobertura potencial de la vacuna antineumocócica 23 valente es del 93%.

La mortalidad en la presente serie fue elevada y supera a las cifras publicadas por otros grupos^{7,19,20} lo cual podría ser explicado, al menos parcialmente, por la mayor gravedad de la población (presencia de shock séptico en el 13%, necesidad de ventilación mecánica en el 41,7% y CURB65 ≥ 2 en el 47,9%). Independientemente de lo anterior, el factor corregible más importante que se identificó en el presente trabajo y que también podría contribuir a explicar al menos parcialmente la mayor mortalidad, es la demora en el inicio de la antibioticoterapia. La precocidad en el inicio de la terapia antimicrobiana y la adherencia a guías son 2 acciones fácilmente implementables, de muy bajo coste y que han demostrado ser capaces de mejorar el pronóstico de la NAC^{21,22}. El hecho de que más del 50% de los pacientes reciban la primera dosis del antibiótico más allá de las 6 h es prácticamente inaceptable y constituye indudablemente uno de los aspectos más importantes a mejorar. Un segundo aspecto a considerar es el efecto beneficioso de la administración de antibioticoterapia combinada, especialmente en el subgrupo de pacientes con bacteriemia, en los cuales constituyó un factor protector independiente para la mortalidad. Los beneficios de la terapia antimicrobiana combinada (betalactámicos y macrólidos o fluorquinolonas) fue propuesta inicialmente en virtud de los resultados de algunos estudios retrospectivos^{23,24}. Recientemente 2 estudios observacionales han encontrado que la combinación de macrólidos con betalactámicos es capaz de mejorar la mortalidad cuando son comparados con la administración aislada de betalactámicos en la NAC que requiere hospitalización²⁵ o con la combinación de betalactámicos y quinolonas en la NAC grave, que requiere intubación orotraqueal²⁶. La razón por la cual los macrólidos podrían mejorar el pronóstico se desconoce fehacientemente, sin embargo, se especula que

podría estar vinculado a su alta concentración en células fagocíticas y/o a sus efectos inmunomodulatorios²⁷⁻³². En el presente estudio encontramos que prácticamente todos los pacientes recibieron un betalactámico, sin embargo, menos del 60% recibió macrólidos pudiendo constituir otro potencial factor a corregir.

En referencia a la causas de muerte de la NAC, García-Vidal et al.³³ analizaron los fallecimientos de 181 neumonías, y encontraron que el 70% que falleció en las primeras 48 h se diferenciaba del resto por tener una mayor edad y una presentación clínica inicial más grave. Los fallecidos tardíamente presentaban un mayor número de comorbilidades, especialmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica. Las principales causas de muerte, al igual que en nuestra serie, fueron SDMO y la disfunción respiratoria, sin embargo, los porcentajes relativos a cada etiología fueron diferentes pudiéndose explicar por las distintas definiciones empleadas en cada trabajo.

El *S. pneumoniae* es un microorganismo grampositivo, anaerobio facultativo con una cápsula polisacárida cuyos抗ígenos permiten subclásificarlo en 46 serogrupos y en más de 90 serotipos distintos³⁴. Un grupo internacional para el estudio del *S. pneumoniae* analizó 796 cepas de adultos procedentes de 10 países diferentes (Sudáfrica, EE. UU., Suecia, España, Nueva Zelanda, Taiwán, Argentina, Brasil, Hong Kong y Francia)¹⁸. Reportaron que los principales serotipos fueron el 1, 14, 4 y 3; la mortalidad global del estudio fue del 17%, sin asociarse con ningún serotipo en particular. En España, Viciiana et al.¹⁹ en cultivos procedentes de un heterogéneo grupo de enfermedades neumocócicas (93 neumonías, 60 infecciones respiratorias sin condensación, 6 meningitis, 5 bacteriemias sin foco aparente y 6 a otras causas menos frecuentes) comunicaron 31 cepas distintas, los serotipos más frecuentes fueron el 19, 3 y 6B. En Uruguay, Hortal et al.³⁵ en un grupo de niños mayores de 5 años y adultos encontraron que los principales serotipos circulantes eran el 5, 1, 7/7F y el 14.

En el mencionado estudio de Viciiana et al.¹⁹ se encontró que el 43,4% de las cepas de *S. pneumoniae* fue resistente a la penicilina. En España la primera cepa de neumococo resistente a la penicilina fue aislada desde la sangre de un paciente adulto procedente de un hospital de Barcelona en 1979; posteriormente, experimentaron un notable ascenso llegando a constituir el 40% aproximadamente durante la década de 1990. Actualmente, esta proporción ha descendido al 22,3%³⁶. La ausencia de identificación de cepas de penicilina resistentes en nuestro medio es un aspecto relevante que brinda una gran ventaja dado que reduce el riesgo de antibioticoterapia inadecuada, restringe el arsenal de antibiótico necesario, disminuye los costes y facilita la implementación de protocolos a nivel nacional. La resistencia a los macrólidos en nuestro estudio fue cercana al 5%; su influencia en el pronóstico de la neumonía también es controvertida, sin embargo, podría ser importante su búsqueda en los individuos que estén lo suficientemente enfermos como para requerir ingreso hospitalario.

En el momento actual el único método demostrado capaz de disminuir el riesgo de tener una infección neumocócica es la vacunación. Los resultados de la aplicación de una campaña universal de inmunoprofilaxis antineumocócica en niños procedentes de Uruguay han sido presentados

recientemente por el grupo de la Dra. Hortal³⁷. La administración de la PCV7 y después la PCV 13 determinó una reducción cercana al 50% en el número de hospitalizaciones por neumonías en menores de 2 años, al tiempo que también influyó en los serotipos circulantes, fundamentalmente con una disminución extrema del 14 e irrupción del 1 como el más frecuente. En los adultos se recomienda la vacuna antineumocócica 23 valente, la cual está compuesta por 25 µg de antígenos polisacáridos capsulares procedentes de 23 serotipos distintos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F; adicionalmente están demostradas las reacciones cruzadas protectoras frente a las cepas no incluidas en la vacuna como la 6B, 6A, 15B y la 15A); dado que en su composición no hay proteínas es capaz de inducir la respuesta de linfocitos B de forma independiente de los linfocitos T³⁸. Se estima que el 75 a 85% de los individuos presentarán una respuesta humorada ante la vacunación. En el presente trabajo encontramos que aproximadamente el 90% de los pacientes presentaron serotipos incluidos en la vacuna 23 valente, lo cual sugiere que una considerable proporción de los casos analizados podrían haber sido evitados si se hubiesen vacunado, especialmente considerando que la mayoría de la población analizada sufrió una enfermedad invasiva donde los beneficios son máximos³⁹. Todos los serotipos identificados en pacientes que habían recibido la vacuna 23 valente en los 5 años previos están incluidos en su cobertura potencial y podría reflejar la conocida pérdida de eficacia en la población mayor, la presencia de algún estado de inmunocompromiso no diagnosticado o la falta de respuesta a algunos de los antígenos específicos.

El presente trabajo tiene un serie de fortalezas de las cuales destacamos: *a)* fue realizado de forma prospectiva y multicéntrica con participación de los principales centros sanitarios del Uruguay; *b)* el diagnóstico de NAC fue realizado por médicos especialistas y refrendado por los hallazgos microbiológicos, y *c)* se consideraron de forma integrada factores clínicos y microbiológicos utilizando variables habitualmente disponibles en la práctica clínica.

La principal debilidad del presente estudio consiste en la utilización de 2 estrategias distintas para la identificación de pacientes, lo cual determinó que los pacientes ingresados a planta con diagnóstico etiológico de neumonía neumocócica por antígeno urinario no fueran incluidos.

En suma, el presente trabajo encontró que la NAC es una enfermedad grave, con elevada mortalidad, a pesar de que no se identificaron cepas de *S. pneumoniae* resistente a los betalactámicos. Se identificaron 2 factores terapéuticos (reducción en el tiempo de la administración de la primera dosis de antibiótico y el uso combinado de antibióticos), relativamente fáciles de corregir, cuyo impacto en el pronóstico de la enfermedad podría ser importante.

Financiación

El proyecto de investigación clínico y genético en la NAC fue financiado parcialmente por una donación del laboratorio ROEMMERS- Uruguay destinada exclusivamente a la compra de insumos de laboratorio. El dinero fue gestionado mediante la Fundación Manuel Pérez de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Ningún autor

recibió remuneración u otro tipo de beneficio por participar en el presente estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

En primer lugar, nos gustaría expresar nuestro agradecimiento a los pacientes y familiares que en difíciles momentos aceptaron participar en la presente investigación. Adicionalmente, a los licenciados y auxiliares de enfermería, técnicos en laboratorio clínico y microbiología, a los médicos, químicos y biólogos que han participado. Dado que las normas de publicación de *Revista Clínica Española* limitan el número de autores a un máximo de 6, deseamos reconocer a los siguientes colegas por su entusiasta y destacada participación en la presente investigación: Dra. Gabriela Bello, Hospital Policial «Inspector General Uruguay-Genta»; Dra. Claudia Bentancourd, Cátedra de Neumología, Facultad de Medicina, Universidad de la República; Dra. Teresa Camou, Departamentos de Laboratorios del MSP; Ex Prof. Dra. Cristina Bazet, Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República; Dr. Walter Pedreira, Jefe de Microbiología, Hospital Maciel; Dr. N. Zeffirino, Ex jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Central de las Fuerzas Armadas; Dr. Jorge Gerez, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Policial «Inspector General Uruguay Genta», y al Dr. Alberto Deicas, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, CASMU-IAMPP.

Bibliografía

1. Monge V, San-Martín VM, González A. The burden of community-acquired pneumonia in spain. Eur J Public Health. 2001;11:362-4.
2. Ministerio de Salud Pública [consultado 10 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy>
3. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R, et al. Aetiology of community acquired pneumonia in valencia, spain: a multicentre prospective study. Thorax. 1991;46:508-11.
4. Feldman C, Ross S, Mahomed AG, Omar J, Smith C. The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial chemotherapy. Respir Med. 1995;89:187-92.
5. Carlavilla AB, López-Medrano F, Chaves F, Villena V, Echave-Sustaeta J, Aguado JM. Failure of levofloxacin therapy in two cases of community-acquired pneumonia caused by fluoroquinolone-resistant streptococcus pneumoniae and complicated with empyema. Enferm Infect Microbiol Clin. 2005;23:270-3.
6. Wang H, Chen M, Xu Y, Sun H, Yang Q, Hu Y, et al. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections in asia: Report from the community-acquired respiratory tract infection pathogen surveillance (cartips) study, 2009-2010. Int J Antimicrob Agents. 2011;38:376-83.
7. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health. 2000;90:223-9.

8. Gentile A, Bazan V. Prevention of pneumococcal disease through vaccination. *Vaccine*. 2011;29 Suppl. 3:S15–25.
9. Instituto Nacional de Estadística [consultado 22 May 2012]. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy>
10. Camou T, Palacio R, di Fabio JL, Hortal M. Invasive pneumococcal diseases in uruguayan children: comparison between serotype distribution and conjugate vaccine formulations. *Vaccine*. 2003;21:2093–6.
11. Polverino E, Torres Martí A. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiol*. 2011;77:196–211.
12. Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ, et al. Variations in serotypes and susceptibility of adult non-invasive streptococcus pneumoniae isolates between the periods before (may 2000-may 2001) and 10 years after (may 2010-may 2011) introduction of conjugate vaccines for child immunisation in spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:18–23.
13. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement [consultado 15 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.rsu.ac.th/medtech/files/CLSI%202011.pdf>
14. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC. 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.
15. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med*. 2004;32:250–5.
16. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The accp-sccm consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101:1481–3.
17. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377–82.
18. Alanee SR, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, 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.
19. Viciana ML, García-López MV, Mariscal A, Sánchez-Bernal MA, Clavijo E, Martín E, et al. Mmicrobiological, clinical and epidemiological aspects of streptococcus pneumoniae isolates recovered over two years. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:13–7.
20. Gil-Prieto R, García-García L, Àlvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (cap) and pneumococcal pneumonia in adults in spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29:412–6.
21. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:637–44.
22. Menendez R, Torres A, Reyes S, Zalacaín R, Capelastegui A, Aspa J, et al. Initial management of pneumonia and sepsis: factors associated with improved outcome. *Eur Respir J*. 2012;39:156–62.
23. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161:1837–42.
24. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:389–95.
25. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:1025–33.
26. Martín-Loches I, Lisboa T, Rodríguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36:612–20.
27. Ikegaya S, Inai K, Iwasaki H, Naiki H, Ueda T. Azithromycin reduces tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated thp-1 monocytic cells by modification of stress response and p38 mapk pathway. *J Chemother*. 2009;21:396–402.
28. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, et al. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through ap-1 and nf-kappa b transcription factors. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:745–55.
29. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, Remington JS. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11:121–32.
30. Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara K. Leukotriene b4 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest*. 1995;108:116–22.
31. Kusano S, Kadota J, Kohno S, Iida K, Kawakami K, Morikawa T, et al. Effect of roxithromycin on peripheral neutrophil adhesion molecules in patients with chronic lower respiratory tract disease. *Respiration*. 1995;62:217–22.
32. Gorriñi M, Lupi A, Viglio S, Pamparana F, Cetta G, Iadarola P, et al. Inhibition of human neutrophil elastase by erythromycin and flurythromycin, two macrolide antibiotics. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25:492–9.
33. García-Vidal C, Fernández-Sabe N, Carratala J, Díaz V, Verdaguer R, Dorca J, et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J*. 2008;32:733–9.
34. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83–93.
35. Hortal M, Camou T, Palacio R, Dibarbouré H, García A. Ten-year review of invasive pneumococcal diseases in children and adults from uruguay: clinical spectrum, serotypes, and antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2000;4:91–5.
36. Linares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in streptococcus pneumoniae over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:402–10.
37. Hortal M, Estevan M, Laurani H, Iraola I, Meny M. Hospitalized children with pneumonia in uruguay: pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the national immunization program. *Vaccine*. 2012;30:4934–8.
38. Braido F, Bellotti M, de María A, Cazzola M, Canonica GW. The role of pneumococcal vaccine. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:608–15.
39. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000422.