



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente

Antoni Payeras^{a,*}, Aroa Villoslada^b, Margarita Garau^c, María Borrás^c, Antonio Pareja^d, David Beíngolea^b, Mercedes García-Gasalla^b, M. del Carmen Gallegos^c y Carlos José Alonso-Villaverde^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^d Unidad de Epidemiología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de junio de 2010

Aceptado el 2 de septiembre de 2010

On-line el 20 de febrero de 2011

Palabras clave:

Neumonía neumocócica

Neumonía adquirida en la comunidad

Streptococcus pneumoniae

Vacuna neumocócica conjugada

R E S U M E N

Introducción: Describir las características clínicas, las complicaciones, los serotipos y las resistencias antibióticas en la neumonía neumocócica en nuestro medio tras la generalización de la vacuna conjugada heptavalente (VNC-7) en pediatría.

Material y métodos: Estudio prospectivo de los episodios de neumonía neumocócica, con cultivos positivos, en pacientes atendidos en urgencias desde enero de 2006 hasta febrero de 2010.

Resultados: Se estudiaron 346 episodios en 320 pacientes; 335 correspondían a 309 pacientes adultos, 221 (71,5%) varones, mediana de edad 68 años (rango: 16-94) y 11 episodios a pacientes < 15 años. Fueron de adquisición comunitaria 237 episodios (68,5%). Presentaron bacteriemia 130 (37,6%) casos, evidenciando una tendencia al aumento de riesgo en los pacientes < 65 años (OR = 1,56; IC del 95%, 0,96-2,56; $p = 0,07$). Desarrollaron empiema 13 (3,8%) y shock séptico 33 (9,5%). La media de edad de los pacientes con empiema fue menor ($p = 0,03$). En el análisis multivariante se relacionaron con la presencia de bacteriemia: antecedente de patología respiratoria crónica (OR = 0,45; IC del 95%, 0,25-0,81; $p = 0,008$), antigenuria positiva (OR = 2,02; IC del 95%, 1,13-3,62; $p = 0,01$) y derrame pleural (OR = 3,86; IC del 95%, 1,79-8,35; $p = 0,001$). El shock se asoció con estadio de Fine IV-V (OR = 23,6; IC del 95%, 4,96-112,82; $p < 0,001$), edad < 65 años (OR = 4,47; IC del 95%, 1,75-11,39; $p = 0,002$) y derrame pleural (OR = 4,15; IC del 95%, 1,65-10,41; $p = 0,002$).

Se observó un mayor riesgo de mortalidad ante la presencia de cualquier complicación (OR = 6,6; IC del 95%, 1,5-27,2; $p = 0,009$) y específicamente el shock séptico (OR = 3,3; IC del 95%, 1,06-10,3; $p = 0,04$). La mayoría de los serotipos obtenidos no estaban incluidos en la VNC-7.

Conclusiones: La neumonía neumocócica tras la generalización de la VCN-7 se relaciona principalmente con serotipos no vacunales. Los pacientes más jóvenes y sin patología respiratoria presentan mayor riesgo de bacteriemia, empiema y shock séptico; este último se asocia con una mayor mortalidad.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pneumococcal pneumonia in the era of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine

A B S T R A C T

Introduction: To describe clinical features, complications, serotypes and antibiotic resistance in pneumococcal pneumonia in our environment after the generalization of the heptavalent conjugate vaccine (PCV-7) in paediatrics.

Material and methods: Prospective study of episodes of pneumococcal pneumonia, with positive cultures in patients treated in the emergency department from January 2006 to February 2010.

Results: We studied 346 episodes in 320 patients, 335 belonged to 309 adult patients, 221 (71.5%) males, median age 68 years (range 16-94), and 11 episodes to patients < 15 years. Two-hundred and thirty seven (68.5%) episodes were community acquired. Bacteraemia was present in 130 (37.6%) cases, with a tendency towards an increased risk in patients < 65 years (OR = 1.56, 95% CI 0.96- 2.56, $P = .07$). Thirteen

Keywords:

Pneumococcal pneumonia

Community-acquired pneumonia

Streptococcus pneumoniae

Pneumococcal conjugate vaccine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apayeras@hsl.es (A. Payeras).

(3.8%) patients developed empyema and 33 (9.5%) septic shock. The mean age of patients with empyema was lower ($P=.03$). In the multivariate analysis were related to the presence of bacteraemia: a history of chronic respiratory disease (OR=0.45, 95% CI 0.25–0.81, $P=.008$), positive urinary antigen (OR 2.02, 95% CI 1.13–3.62, $P=.01$) and pleural effusion (OR=3.86, 95% CI 1.79–8.35, $P=.001$). Shock was associated with Fine IV–V stage (OR=23.6, 95% CI 4.96–112.82, $P<.001$), age < 65 years (OR=4.47, 95% CI 1.75–11.39, $P=.002$) and pleural effusion (OR=4.15, 95% CI 1.65 to 10.41, $P=.002$).

Increased mortality risk was associated with presence of any complication (OR=6.6, 95% CI 1.5–27.2, $P=.009$) and specifically septic shock (OR=3.3, 95% CI 1.06–10.3, $P=.04$). Most serotypes obtained were not included in the VNC-7.

Conclusions: Pneumococcal pneumonia after generalisation of PCV-7 is mainly related to non-vaccine serotypes. Younger patients without respiratory disease are at increased risk of bacteraemia, empyema, and septic shock, the latter being associated with a higher mortality.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) es el principal agente causante de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. A partir de la aprobación en Estados Unidos de la VNC-7 en el año 2000, la vacunación masiva de la población pediátrica ha condicionado un cambio en la epidemiología de las infecciones por neumococo, con un descenso de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), sobre todo neumonías y meningitis, tanto en niños como en adultos^{1–6}. Estos mismos cambios epidemiológicos se han descrito en otras áreas como Canadá, Francia o España, pueden modificar la forma de presentación clínica de la enfermedad y se relacionan con una reducción de las tasas de infección por serotipos contenidos en la VNC-7 y su sustitución por serotipos invasivos no incluidos^{7–12}. Actualmente, *S. pneumoniae* es causante de hasta el 40% de las hospitalizaciones por neumonías en adultos y la causa más frecuente de mortalidad^{13,14}. El papel de *S. pneumoniae* en la enfermedad invasiva depende tanto de la capacidad virulenta del patógeno, determinada por los más de 90 serotipos descritos, como de la interacción huésped-patógeno, que permite que cepas de baja virulencia puedan invadir a huéspedes inmunocomprometidos^{15–18}. Existen algunos factores de riesgo reconocidos en niños y adultos para la adquisición de infección por neumococo, como asplenia, alcoholismo, diabetes mellitus, edad > 65 años, enfermedad pulmonar subyacente, enfermedad hepática grave, infección previa por virus respiratorios, déficits de inmunoglobulinas o complemento, y otros estados de inmunodepresión, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha visto incluso que la exposición previa a antibióticos podría actuar como factor de riesgo adicional, induciendo la aparición de cepas resistentes^{18,19}. Tradicionalmente, la neumonía neumocócica con bacteriemia, que representa entre el 25–45% de todos los casos^{20–22}, se ha asociado a un peor pronóstico, y la mortalidad es 3 veces superior a la forma no bacteriémica^{22,23}.

A pesar de los cambios descritos, todavía existen pocos datos en nuestro entorno sobre la magnitud de estas variaciones, principalmente en lo que hace referencia a los cambios en la forma de presentación clínica de la neumonía neumocócica. El objetivo de este trabajo fue profundizar en el conocimiento de las características clínicas, los factores relacionados con el desarrollo de complicaciones, serotipos más frecuentes y perfiles de resistencia antibiótica en los episodios de neumonía neumocócica, atendidos en nuestra área de influencia, tras la generalización de la administración de la VNC-7 en pediatría.

Material y métodos

Ámbito

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca, centro que cuenta con un total de 350 camas

y que atiende a un sector de población de 220.000 habitantes.

Pacientes

Se estudiaron prospectivamente todos los episodios de neumonía neumocócica, con cultivos microbiológicos positivos, en pacientes adultos y pediátricos atendidos en Urgencias del Hospital Son Llàtzer desde el 1 de enero de 2006 hasta el 28 de febrero de 2010.

El diagnóstico de neumonía neumocócica se basó en datos clínicos (presencia de síntomas como fiebre, disnea, tos con expectoración purulenta o dolor pleurítico) junto con la documentación de un infiltrado radiológico.

Para el diagnóstico microbiológico se valoró la presencia de *S. pneumoniae* en: a) muestras no estériles: muestras de esputo representativas del tracto respiratorio inferior, siguiendo los criterios de Murray, y muestras de broncoscopia con recuentos cuantitativos significativos, y b) muestras estériles: hemocultivos y líquido pleural.

Variables de estudio

En cada episodio se recogieron las siguientes variables: a) demográficas: sexo, edad, fecha de ingreso y fecha del alta o fallecimiento; b) clínico-epidemiológicas: tabaquismo, enolismo, uso de drogas por vía parenteral, antecedente vacunación frente a neumococo, origen de la neumonía, tratamiento antibiótico previo, comorbilidad y cálculo del índice de Charlson, así como tratamiento corticoideo crónico; c) exploraciones complementarias: radiografía simple de tórax, antigenuria, hemocultivos, gram y cultivo de esputo, muestras de broncoscopia y de líquido pleural; d) evolución y complicaciones: cálculo del índice de gravedad de Fine, derrame pleural, empiema, shock séptico, necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, metástasis a distancia, endocarditis u otras, mortalidad global y relacionada, y e) datos microbiológicos de cada aislamiento: antibiograma y serotipificado (desde enero de 2009 todos los aislamientos de *S. pneumoniae* se remiten de forma rutinaria al Laboratorio de Referencia de Neumococos, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III).

Identificación

La identificación de *S. pneumoniae* se realizó mediante la observación en agar sangre de colonias alfa hemolíticas, catalasa negativa y sensibles a optoquina; en los casos dudosos se recurrió a la prueba de aglutinación con partículas de látex revestidas de antisuero específico (Slidex® pneumo-kit, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

Antibiograma

Se estudió la sensibilidad a penicilina, amoxicilina y cefotaxima mediante E-test (AB-Biodisk, Solna, Suecia) utilizando puntos de corte para aislamientos no meningéos y a eritromicina, tetraciclina, cotrimoxazol y levofloxacino mediante disco-placa (Oxoid), siguiendo los criterios de CLSI-2010²⁴.

Definiciones

- Hábitos tóxicos: se consideró consumo activo de cualquier tóxico siempre que el periodo de abstinencia fuera inferior a 1 año.
- Origen de la neumonía: 1) comunitaria si no existía contacto previo con el ámbito sanitario; 2) nosohusial siempre que presentara cualquiera de los siguientes criterios de riesgo: a) tratamiento intravenoso domiciliario, autoadministrado o no, cuidado de heridas o úlceras por personal especializado, en los 30 días previos; b) atención hospitalaria, hemodiálisis o quimioterapia por vía intravenosa en los 30 días previos; c) hospitalizaciones previas de dos o más días, durante los 90 días anteriores al episodio de neumonía; d) vivir en una residencia asistida u hospital de larga estancia, y 3) nosocomial: diagnóstico de la neumonía después de un mínimo de 48 h desde el ingreso hospitalario. En caso de un traslado desde otro hospital, se consideró el tiempo desde el día del ingreso en el primer centro.
- Tratamiento antibiótico: si el paciente refería o existía constancia escrita en la historia clínica de haber recibido algún tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses.
- Comorbilidad: enfermedad respiratoria crónica (enfermedades crónicas de las vías respiratorias u otras estructuras pulmonares que cursaran con disminución del flujo aéreo con o sin causa específica); sida (infección por el VIH con alguna de las enfermedades indicadoras de sida según clasificación del CDC 1987); hepatopatía crónica (enfermedad difusa hepática de etiología variada en la que se detectara o sospechara que las alteraciones superaran los 6 meses); diabetes con complicaciones (microvasculares y/o macrovasculares según documentación en la historia clínica); enfermedad renal crónica (a partir del estadio III, cuando el filtrado glomerular era $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); tratamiento corticoideo crónico (haber estado, como mínimo, el mes previo con $> 20 \text{ mg/día}$ de prednisona o equivalente).
- Paciente no inmunodeprimido: se valoró la ausencia de antecedentes en la historia clínica de infección por el VIH, neoplasia sólida y/o hematológica con o sin metástasis, enfermedad autoinmunitaria o tratamiento con $> 20 \text{ mg/día}$ de prednisona o equivalente durante el mes previo.
- Shock séptico: definido como presión sistólica $< 90 \text{ mmHg}$ e hipoperfusión periférica con necesidad de fármacos vasopresores durante un periodo mayor a 4 h, después de haber administrado sueroterapia al ingreso.
- Defunción relacionada: se consideró la mortalidad durante el ingreso hospitalario asociada directamente con el episodio de neumonía neumocócica, según valoración de los investigadores.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de toda la población del estudio. A continuación, se llevó a cabo un análisis bivalente de las variables relacionadas con el riesgo de bacteriemia, shock séptico y mortalidad relacionada. Para este último análisis se excluyó a los pacientes pediátricos (< 15 años), puesto que el número limitado de episodios de neumonía neumocócica en este subgrupo especial de población no permitió realizar un análisis detallado de los factores relacionados con el riesgo de presentar complicaciones. El grado de asociación entre dos variables cualitativas se investigó mediante la prueba de la chi al cuadrado, aplicando la prueba exacta de Fisher

Tabla 1

Principales variables demográficas y clínicas en los episodios de neumonía neumocócica en el total de pacientes adultos (> 15 años) incluidos en el estudio y en el grupo de pacientes adultos sin inmunodepresión.

Variable	Adultos (global) (%)	Adultos sin inmunodepresión (%)
Varón/mujer	221 (71,5)/88 (28,5)	163 (69,7)/71 (30,3)
Mediana edad (rango)	68 (16-94)	68 (16-94)
Fumador	122 (36,4)	88 (34,6)
Enolismo	46 (13,7)	37 (14,6)
UDVP	8 (2,4)	3 (1,2)
Enfermedad respiratoria crónica	159 (47,5)	128 (50,4)
Infección VIH	27 (8,1)	NA
Sida	17 (5,1)	NA
Esplenectomía	4 (1,2)	NA
Hepatopatía crónica	5 (1,5)	NA
Cáncer con metástasis	11 (3,3)	NA
Neoplasia hematológica	9 (2,7)	NA
Enfermedad renal crónica	25 (7,5)	NA
Diabetes	64 (19,1)	NA
Diabetes (complicaciones)	29 (8,7)	NA
Corticoides crónicos	13 (3,9)	NA

NA: no aplicable.

cuando fue necesario. En cada caso, se calcularon los valores de *p* y las *odds ratio* (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Las variables cuantitativas se analizaron utilizando la prueba de la *t* de Student. Tanto para la bacteriemia, shock séptico y mortalidad relacionada, se realizó un análisis multivariante utilizando un modelo de regresión logística.

Este mismo análisis se repitió para el grupo de pacientes adultos no inmunodeprimidos. En este caso, también se excluyó a los pacientes pediátricos y a aquellos con alguna causa de inmunodepresión según los parámetros definidos anteriormente.

Todo análisis de los datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS-PC versión 12.0.

Resultados

Características generales de los episodios de neumonía neumocócica

Se estudiaron un total de 346 episodios de neumonía en 320 pacientes. Once episodios correspondían a pacientes pediátricos (< 15 años), 8 (72,7%) varones y 3 (27,3%) mujeres, con una mediana de edad de 1 año (rango 0-5). Los 335 episodios restantes correspondían a 309 pacientes adultos, 221 (71,5%) varones y 88 (28,5%) mujeres, con una mediana de edad de 68 años (rango: 16-94). Del total de los 335 episodios de neumonía neumocócica contabilizados en adultos, 150 (44,8%) se presentaron en pacientes < 65 años y en 234 pacientes (que desarrollaron un total de 254 episodios) no existía ninguna causa de inmunodepresión aparente. En 326 (94,2%) neumonías se cursó ingreso hospitalario.

La mayoría de los episodios se consideraron de adquisición comunitaria, 237 (68,5%); el resto se relacionó con la asistencia sanitaria, 69 (19,9%) nosohusiales y 40 (11,6%) nosocomiales. La distribución de los episodios según su origen en el grupo de pacientes adultos no inmunodeprimidos fue similar: 192 (75,6%) comunitarios y 62 (24,4%) relacionados con la asistencia sanitaria (nosocomiales y nosohusiales).

La mediana del índice de Charlson de toda la población adulta fue de 2 (rango: 0-12), siendo menor en el grupo de pacientes adultos no inmunodeprimidos, 1,66 (rango: 0-8). En la [tabla 1](#) se muestran las principales características demográficas y clínicas en el total de neumonías en pacientes adultos y en el grupo de no inmunodeprimidos.

Tabla 2

Complicaciones por grupos de edad y estado inmunitario del paciente.

Complicación	Pediatría < 15 años (%)	Adultos < 65 años (%)	Adultos > 65 años (%)	Adultos sin inmunodepresión (%)
Derrame pleural	5 (45,5)	34 (22,7)	28 (15,1)	51 (19,8)
Empiema	1 (9,1)	8 (5,3)	4 (2,2)	9 (3,5)
Intubación VM	1 (9,1)	19 (12,7)	21 (11,4)	32 (12,5)
Shock séptico	1 (9,1)	18 (12)	14 (7,6)	26 (10,1)
Otros	–	1 (0,7) ^a	1 (0,5) ^b	–

VM: ventilación mecánica.

^a Un caso de endocarditis.^b Un caso de artritis séptica.

En 94 (27,2%) episodios se recogió el antecedente de tratamiento previo con antibióticos en los últimos 6 meses, siendo los más frecuentes levofloxacino en 54 (15,6%) casos y penicilinas en 36 (10,4%). Sólo en 7 casos constaba en la historia clínica el antecedente de vacunación previa frente a neumococo (3 pacientes pediátricos, 3 infectados por VIH y 1 con enfermedad respiratoria crónica).

El patrón radiológico más frecuente fue la condensación lobar en 191 (55,2%) casos y 67 (19,4%) neumonías cursaron con derrame pleural. Según el resultado del índice de Fine, la mayoría se clasificaron en las categorías III, IV y V con 59 (20%), 101 (34,2%) y 67 (22,7%) casos, respectivamente. Del mismo modo, en el grupo de pacientes adultos sin inmunodepresión 128 (56,1%) episodios se clasificaron como categorías IV y V de Fine.

En 107 (30,9%) neumonías el esputo fue la única muestra positiva para *S. pneumoniae*, mientras que en otros 90 (26%) casos el esputo se acompañó de algún otro cultivo de distinta localización o de una determinación de antígeno de neumococo con resultado positivo. En 41 (11,8%) episodios se realizó alguna técnica broncoscópica y el cultivo de líquido pleural fue diagnóstico en 9 pacientes. Cursaron con bacteriemia 130 (37,6%) episodios, aunque en el grupo de pacientes pediátricos, en 10 de los 11 casos en que se extrajeron hemocultivos resultaron positivos. La antigenuria fue positiva en 161 (53,8%) de los 299 casos en que se realizó. El antígeno en el líquido pleural se realizó en 26 casos, y fue positivo en 17 (65,3%).

Del total de pacientes adultos, 110 (32,8%) desarrollaron alguna complicación, proporción similar a la de los adultos no inmunodeprimidos, 88 (34,2%). De los pacientes pediátricos, 6 (54,5%) presentaron complicaciones. El porcentaje de empiemas se mantuvo estable durante los 4 años del estudio (2,2% en 2006, 6% en 2007, 1,5% en 2008 y 5,8% en 2009). La media de edad de los pacientes que desarrollaron empiema fue significativamente menor que la de los que no presentaron esta complicación (50,3 vs 62,3 años, respectivamente; $p=0,03$), manteniéndose incluso estas diferencias al eliminar del análisis los pacientes pediátricos. En la [tabla 2](#) se muestran las complicaciones por grupos de edad y según la presencia o no de inmunodepresión.

Fallecieron durante el ingreso 31 (9,3%) pacientes y en 23 (6,9%) casos la defunción se consideró relacionada con la neumonía. De los 18 (7,1%) adultos no inmunodeprimidos que fallecieron durante el ingreso, en 12 (4,7%) se relacionó directamente con el episodio de neumonía. Ninguno de los pacientes pediátricos falleció durante el ingreso.

Variables asociadas con el riesgo de bacteriemia, shock séptico y fallecimiento

La mediana de edad de los pacientes con bacteriemia fue menor que la de aquellos con hemocultivos negativos, $61,7 \pm 18,5$ vs $64,5 \pm 16,4$ años, respectivamente, con una tendencia a aumentar el riesgo de bacteriemia en los pacientes < 65 años (OR = 1,56; IC del 95%, 0,96–2,56; $p=0,07$), aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. Además, la bacteriemia fue menos frecuente en los individuos que habían recibido tratamiento antibiótico previo

Tabla 3

Variables relacionadas con la presencia de bacteriemia en el análisis multivariante, para toda la población de pacientes adultos y específicamente para aquellos no inmunodeprimidos.

Variable	OR (IC del 95%)	P
<i>Población global</i>		
Patología respiratoria crónica	0,45 (0,25–0,81)	0,008
Antigenuria positiva	2,02 (1,13–3,62)	0,01
Derrame pleural	3,86 (1,79–8,35)	0,001
<i>Adultos sin inmunodepresión</i>		
Patología respiratoria crónica	0,50 (0,25–0,98)	0,04
Antigenuria positiva	2,05 (1,05–3,97)	0,03
Derrame pleural	3,19 (1,41–7,22)	0,005

en los últimos 6 meses (OR = 0,53; IC del 95%, 0,3–0,94; $p=0,03$), así como en los pacientes con patología respiratoria crónica (OR = 0,37; IC del 95%, 0,22–0,61; $p<0,001$). La bacteriemia se relacionó con la antigenuria positiva (OR = 2,14; IC del 95%, 1,26–3,63; $p=0,004$) o el desarrollo de complicaciones (OR = 2,06; IC del 95%, 1,23–3,44; $p=0,005$), sobre todo derrame pleural (OR = 4,04; IC del 95%, 2,09–7,8; $p<0,001$), empiema (OR = 5,63; IC del 95%, 1,19–26,61; $p=0,02$) y shock séptico (OR = 2,46; IC del 95%, 1,09–5,53; $p=0,02$). En la [tabla 3](#) se muestran las variables relacionadas con la presencia de bacteriemia en el análisis multivariante para toda la población de pacientes adultos incluidos en el estudio y, específicamente, para los no inmunodeprimidos.

El porcentaje de pacientes < 65 años que desarrollaron shock séptico fue mayor que en el grupo de más edad (12% vs 7,6%). En el análisis bivariente, se asociaron con el shock séptico: estadio de Fine IV–V (OR = 13,04; IC del 95%, 3,04–55,76; $p<0,001$), el antecedente de esplenectomía (OR = 10,03; IC del 95%, 1,36–73,8; $p=0,04$), la bacteriemia (OR = 2,46; IC del 95%, 1,09–5,53; $p=0,02$) y el derrame pleural (OR = 4,8; IC del 95%, 2,24–10,28; $p<0,001$). En la [tabla 4](#) se muestran las variables asociadas con el shock séptico en el análisis multivariante, tanto para toda la población de pacientes adultos del estudio como para el subgrupo de pacientes no inmunodeprimidos.

En el análisis bivariente, se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad: un índice de Fine IV–V (OR = 22,02; IC del 95%, 2,94–164,9; $p<0,001$) y la presentación de cualquier complicación

Tabla 4

Variables relacionadas con la presencia de shock séptico en el análisis multivariante, para toda la población de pacientes adultos y específicamente para los no inmunodeprimidos.

Variable	OR (IC del 95%)	P
<i>Población global</i>		
Fine IV–V	23,6 (4,96–112,82)	< 0,001
Edad < 65 años	4,47 (1,75–11,39)	0,002
Derrame pleural	4,15 (1,65–10,41)	0,002
<i>Adultos sin inmunodepresión</i>		
Fine IV–V	25,07 (4,85–129,43)	< 0,001
Edad < 65 años	6,21 (2,06–18,7)	0,001
Derrame pleural	3,35 (1,17–9,57)	0,02

Tabla 5

Porcentaje de cepas (invasivas, no invasivas y total) con resistencia a diferentes antibióticos, según criterios del CLSI-2010 para aislamientos no meningéneos.

Antibiótico	Invasivas (%)	No invasivas (%)	Total (%)
Penicilina	0,0	0,9	0,5
Amoxicilina	2,2	0,9	1,4
Cefotaxima	1,4	1,8	1,7
Eritromicina	20,5	19,9	20,1
Tetraciclinas	15,7	15,6	15,7
Cotrimoxazol	28,4	26,1	27
Levofloxacino	1,5	2,8	2,3

(OR = 13,61; IC del 95%, 5,06-36,63; $p < 0,001$). Al analizar las complicaciones de forma individual los pacientes con shock séptico tuvieron un riesgo mayor de fallecer en relación con el episodio de neumonía (OR = 13,08; IC del 95%, 5,57-30,69; $p < 0,001$). En el subgrupo de pacientes adultos no inmunodeprimidos la media del índice de Charlson fue más elevada para los que fallecieron en relación con la neumonía ($3,08 \pm 2,81$) frente a los que sobrevivieron ($0,83 \pm 0,75$), aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. En el análisis multivariante las variables relacionadas con mayor riesgo de mortalidad fueron la presencia de cualquier complicación (OR = 6,6; IC del 95%, 1,5-27,2; $p = 0,009$) y específicamente el shock séptico (OR = 3,3; IC del 95%, 1,06-10,3; $p = 0,04$).

Serotipos y porcentajes de resistencias antibióticas

Se serotipificaron un total de 71 cepas de neumococo en pacientes adultos. Los serotipos más frecuentes procedentes de muestras no estériles fueron principalmente los no incluidos en la VNC-7: serotipo 3 (12 aislamientos), 11A y 17F (3 aislamientos cada uno); de los serotipos vacunales el más frecuente fue el 19F (2 aislamientos). En muestras estériles, entre los serotipos no vacunales destacaban el 7F (6 aislamientos), 1 y 3 (4 y 3 aislamientos respectivamente); entre los serotipos vacunales, el más frecuente en este caso fue el 14 (2 aislamientos).

De los 11 episodios de neumonía en pacientes pediátricos sólo se obtuvo el serotipo en 3 (7F en 2 casos y 38 en otro).

De los 5 empiemas con serotipo conocido, 4 se produjeron en pacientes adultos (serotipo 1: 2 casos, y serotipos 3 y 19A: 1 caso cada uno) y 1 en pediatría (serotipo 7F).

En la tabla 5 se muestran los porcentajes de cepas resistentes a diferentes antibióticos, según los criterios mencionados, en el total de la serie, así como entre las cepas invasivas y no invasivas. Todas las cepas aisladas en pacientes pediátricos fueron sensibles a penicilina, amoxicilina, cefotaxima y quinolonas, y mostraron resistencia a eritromicina, tetraciclinas y cotrimoxazol, 4, 3 y 1 aislamientos, respectivamente.

Discusión

El estudio presentado aporta información sobre las características epidemiológicas y sobre todo clínicas de la neumonía neumocócica en nuestro entorno y los factores relacionados con el desarrollo de complicaciones tras la generalización de la administración de la VNC-7.

A pesar del desarrollo de diferentes vacunas neumocócicas y de la mejora en las técnicas diagnósticas y tratamientos antibióticos, se siguen observando formas de presentación clínica grave de la neumonía neumocócica²⁵. En una publicación que relacionó la etiología de la neumonía con la escala pronóstica de Fine, se observó que los microorganismos «típicos», sobre todo *S. pneumoniae*, fueron causantes de los episodios incluidos en las categorías más altas²⁶. En nuestra serie, la práctica totalidad de los episodios (94%) precisaron ingreso hospitalario; la mayoría de ellos se clasificaron en las categorías III-V de la escala de Fine. Destaca además

el elevado porcentaje de complicaciones, presentes principalmente en los individuos más jóvenes.

Cabe resaltar de nuestros resultados que, tanto en pacientes inmunodeprimidos como inmunocompetentes, un 20% de los episodios se consideraron de adquisición nosohusial. Desde que Friedman et al²⁷ describieran el término de nosohusial asociado a las bacteriemias, varios autores han pretendido validar dicha terminología para las neumonías. Carratala et al²⁸ observaron un aumento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, eritromicina y quinolonas en neumonías de adquisición nosohusial, por lo que queda remarcada así la importancia de este nuevo término y de su identificación en la clínica.

Al igual que en otros estudios^{29,30}, el tabaquismo y la patología respiratoria de base, mayoritariamente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fueron los antecedentes tóxicos y patológicos más frecuentes en nuestra serie. Se ha descrito que el tabaquismo podría ser no sólo un factor de riesgo para la adquisición de neumonía neumocócica, sino también un factor pronóstico, al incrementar de forma significativa el riesgo de shock séptico³¹, asociación que no encontramos en nuestro caso.

En los últimos años, se ha detectado un incremento en el diagnóstico de neumonía neumocócica bacteriémica³². En nuestro estudio, más de la tercera parte de los casos tuvieron hemocultivos positivos y, en concordancia con datos anteriores a la introducción de la VNC-7, la neumonía bacteriémica mostró una tendencia a predominar en pacientes con edad < 65 años³³. Además, observamos que el riesgo de desarrollar bacteriemia fue menor en los pacientes con patología respiratoria de base, como también se describe en algún trabajo previo³⁴. En el mismo sentido, la antibioterapia en los 6 meses previos al episodio fue más frecuente en los pacientes con neumonía no bacteriémica. Sin duda, ambas circunstancias están relacionadas, puesto que los pacientes con patología respiratoria crónica son más susceptibles de presentar agudizaciones y por ello de haber recibido terapia antibiótica. Podría especularse que una menor exposición a los serotipos patógenos en aquellos pacientes más jóvenes, inmunocompetentes y sin patología respiratoria crónica favorecería el desarrollo de bacteriemia debido a una falta de inmunización previa frente a estos serotipos. Como previamente se ha publicado en la literatura, también observamos una asociación entre la bacteriemia y el desarrollo de derrame pleural y antigenuria positiva³⁵.

En otros estudios, coincidiendo con nuestros datos, el porcentaje de pacientes que presentaron shock séptico osciló entre el 7,5 y 10,9%^{31,36}. Sin embargo, al contrario de lo descrito por García-Vidal et al³¹, el tratamiento corticoideo crónico no fue un factor de riesgo para el desarrollo de shock séptico siendo la edad < 65 años, la presencia de derrame pleural y un índice de Fine IV-V los factores que se relacionaron con dicha complicación. Como era de esperar, la presencia de complicaciones se relacionó con un mayor riesgo de mortalidad, sobre todo el shock séptico, como ya se ha descrito con anterioridad³¹.

La reducción de la incidencia de ENI observada en Estados Unidos se ha debido no sólo a un descenso del número de infecciones producidas por serotipos vacunales, sobre todo en adultos jóvenes, sino también, aunque en menor grado, a un descenso de las infecciones por serotipos no vacunales¹. En Francia se ha descrito un descenso de la incidencia de ENI tras la introducción de la VNC-7 en niños < 2 años, principalmente debido a un descenso del número de infecciones por serotipos vacunales, aunque en niños > 2 años y adultos se ha evidenciado un incremento de la incidencia de meningitis o bacteriemia, tendencia que no se puede atribuir directamente a la vacuna, puesto que entre 1998 y 2002 se había descrito una tendencia similar⁹. En España, la VNC-7 se comercializó en junio de 2001 y, a pesar de las indicaciones financiadas por el Sistema Nacional de Salud, muchos pediatras la recomiendan de forma sistemática³⁷. En un estudio¹² que incluyó a pacientes

adultos de Barcelona, se observó un aumento de la tasa de ENI entre 2005 y 2007, coincidiendo con la expansión clonal de serotipos no vacunales, permaneciendo estables las infecciones por serotipos vacunales, con la excepción del grupo de pacientes > 65 años, en que las infecciones por serotipos vacunales se redujeron un 37%. Nuestros resultados evidencian que, tanto en los aislamientos obtenidos de muestras estériles como no estériles, existe un claro predominio de los serotipos no incluidos en la VNC-7. Los serotipos no vacunales más frecuentes fueron el 3, 1 y 7F; estos dos últimos se sitúan entre los serotipos que más se han incrementado durante los últimos años en nuestro medio (el 126 y el 462%, respectivamente)¹². En estudios de nuestro entorno se ha descrito un incremento de la tasa de empiemas en población pediátrica desde la introducción de la VNC-7^{7,10}. Los serotipos que se han relacionado con el desarrollo de empiema paraneumónico en pacientes pediátricos han sido el 3, 5, 7F, 19A y especialmente el serotipo 1³⁸. Aunque en nuestra serie el número de empiemas paraneumónicos con serotipo conocido se redujo a 5 episodios, todos ellos se han relacionado con el desarrollo de esta complicación. A diferencia de García-Vidal et al³¹, no hemos evidenciado una asociación entre el aislamiento del serotipo 3 y el riesgo de shock séptico o muerte relacionada. El motivo de esta discordancia podría ser que la mayoría de infecciones por serotipo 3 de nuestra serie, serotipo con un bajo potencial invasivo^{39,40}, se aislaron de muestras de esputo y broncoscopia, y sólo en 3 casos de muestras estériles. Otra justificación, como los autores citados previamente apuntan en su trabajo, podría ser la diferencia de genotipos del propio serotipo 3 entre las diferentes series³¹.

Desde la introducción de la VNC-7, las tasas de infección neumocócica por cepas con resistencia antibiótica, tanto en poblaciones pediátricas como en adultos, han disminuido, principalmente a costa de los serotipos incluidos en esta vacuna^{7,10,12,41–43}. Nuestros resultados concuerdan con lo descrito, evidenciando tasas de resistencia muy bajas a los antibióticos betalactámicos al utilizar los puntos de corte para aislamientos no meníngeos. Los porcentajes de resistencia a macrólidos, tetraciclinas y cotrimoxazol se mantienen más elevados, aunque en algún caso son menores que los descritos en otros trabajos^{6,7,10}. El porcentaje de cepas resistentes a levofloxacino es bajo, manteniéndose estable a lo largo del periodo del estudio y siendo más frecuente en los pacientes que han recibido tratamiento con quinolonas en los 6 meses previos al episodio de neumonía⁴⁴.

Entre las limitaciones de nuestro trabajo destacan que se trata de un estudio realizado en un solo centro hospitalario y, por tanto, no podemos extrapolar los datos a la ciudad de Palma de Mallorca, ni por supuesto a toda la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares. El Hospital Son Llàtzer fue inaugurado en enero de 2002, por lo que no disponemos de datos del periodo anterior a la comercialización de la VNC-7 ni de información de los serotipos causantes de los episodios de neumonía anteriores a 2009. Además, se trata de un estudio realizado en el ámbito hospitalario y basado en la recogida de los aislamientos de neumococo, lo que supone un sesgo de selección, al no haber incluido los episodios de neumonía neumocócica atendidos ambulatoriamente en atención primaria, aquellas neumonías atendidas en urgencias en las que no se realizaron pruebas de diagnóstico microbiológico o las que tenían una antigenuria positiva como única prueba diagnóstica. No disponemos de datos sobre la tasa de niños vacunados en nuestro entorno, donde el sistema sanitario privado tiene una importante implantación. Sin embargo, según datos facilitados por la Direcció General de Farmàcia, Conselleria de Salut i Consum (Govern Balear) se estima que, en función del número de dosis de vacunas vendidas y el porcentaje de población pediátrica < 5 años, la tasa de vacunación en el periodo 2000–2007 fue de 112,3 vacunas/1.000 niños, con un aumento progresivo hasta 246/1.000 al final de dicho periodo. En algunas variables, el número de casos es reducido, lo que puede

influir en la interpretación de los resultados. A pesar de todas estas limitaciones, nuestros resultados concuerdan con lo descrito hasta el momento en la literatura y creemos que aportan una información válida, principalmente en relación con los cambios en la forma de presentación clínica y las complicaciones de la neumonía neumocócica en adultos desde la introducción de la VNC-7, aspecto menos estudiado en los grandes estudios de base epidemiológica. Será interesante continuar recogiendo datos de forma prospectiva con el fin de valorar los cambios epidemiológicos a los que asistiremos en los próximos años a partir de la comercialización de la vacuna conjugada 13-valente.

Como conclusiones destacamos que, tras introducción de la VNC-7 en pediatría, la neumonía neumocócica en nuestro medio se relaciona principalmente con serotipos no incluidos en la VNC-7. Los adultos jóvenes y sin patología respiratoria de base presentan un mayor riesgo de bacteriemia y complicaciones como empiema y shock séptico. La presencia de shock séptico se asocia a una mayor mortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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;348:1737–46.
- Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1569–76.
- Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:10–6.
- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammit LL, Zulz T, Debby A, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297:1784–92.
- Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction eight states, 1998–2005. *MMWR*. 2008;57:144–8.
- Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1388–95.
- Calbo E, Díaz A, Cañadell E, Fábrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: Early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:867–72.
- Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination 1998–2004. *J Infect Dis*. 2007;196:1346–54.
- Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006. *Euro Surveill*. 2008;13:18962.
- Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174–82.
- Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998–2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:205–12.
- Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:57–64.
- Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144–54.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2000;31:347–82.
- Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nature Rev Microbiol*. 2008;6:288–301.
- Orihuela CJ, Gao G, Francis KP, Yu J, Tuomanen EI. Tissue-specific contributions of pneumococcal virulence factors to pathogenesis. *J Infect Dis*. 2004;190:1661–9.

17. Zhang Q, Bagrade L, Bernatoniene J, Clarke E, Paton JC, Mitchell TJ, et al. Low CD4 T cell immunity to pneumolysin is associated with nasopharyngeal carriage of pneumococci in children. *J Infect Dis.* 2007;195:1194–202.
18. Tom van der Poll, Opal Steven M. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet.* 2009;374:1543–56.
19. Metlay JP, Hoffmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Whitney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2000;30:520–8.
20. Pachón Díaz J, Caballero Granado FJ. Neumonías por bacterias grampositivas. *Rev Clin Esp.* 1994;194 Monograf 4:839–46.
21. Torné Cachot J, García Flores A, Broquetes J, Drobnic L. Neumonía bacteriémica por *Streptococcus pneumoniae*: estudio prospectivo de 31 casos. *Med Clin (Barc).* 1987;69:1–8.
22. Tilghman RC, Finland M. Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 1937;59:602–19.
23. Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD, Herring W, Gordon M. Bacteremic pneumococcal pneumonia. A community hospital experience. *Chest.* 1995;108:1608–13.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. M100-S20. January. 2010;29:88–91.
25. Sabtier C, Peredo R, Villagrà A, Bacelar N, Mariscal D, Ferrer R, et al. Community-acquired pneumonia: A 7-year descriptive study. Usefulness of the IDSA/ATS 2007 in the assessment of ICU admission. *Med Intensiva.* 2010;34:237–45.
26. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, Ruiz-González A, García M, Manonelles A, et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med.* 2001;161:1866–72.
27. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137:791–7.
28. Carratalà J, Mykietiuik A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguier R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1393–9.
29. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine.* 2007;86:103–11.
30. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Granacho J, Blanquer J, et al. Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: Impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1709–16.
31. García-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax.* 2010;65:77–81.
32. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med.* 1995;333:474–80.
33. Núñez Fernández MJ, Ojea de Castro R, Lueiro Lores F, Pulian Morais MV, Hernández Blanco M, Núñez Fernández M, et al. Neumonía neumocócica con bacteriemia en adultos: estudio descriptivo en el noroeste de España. *An Med Interna (Madrid).* 2002;19:612–20.
34. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Martínez S, Cañizares R, Ortiz de la Tabla V. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2008;19:15–21.
35. Mushar DM, Bartlett JC, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. *Arch Intern Med.* 2001;161:2538–44.
36. Fine M, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Wiessfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243–50.
37. Comité Asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr.* 2002;56:79–90.
38. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1390–7.
39. Alanee SR, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, et al., International Pneumococcal Study Group. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:46–51.
40. Jansen AG, Rodenburg GD, Van der Ende A, Van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 2009;49:e23–9.
41. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Georgia Emerging Infections Program. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet.* 2005;365:855–63.
42. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455–63.
43. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006;295:1668–74.
44. Payeras A, Garau M, Villoslada A, Beigolea D, Sevillano A, Borrás M, et al. Prevalencia, evolución y factores clínicos relacionados con infecciones por *Streptococcus pneumoniae* con resistencia a quinolonas. XIV Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 19–22 mayo 2010; Barcelona, España. p 186–7.