Bacteriemia neumocócica en el adulto en un hospital de tercer nivel

M. A. GARCÍA ORDÓÑEZ, R. MOYA BENEDICTO,
J. J. LÓPEZ GONZÁLEZ¹, J. D. COLMENERO CASTILLO.

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna.

¹Servicio de Microbiología. Hospital Carlos Haya. Málaga

PNEUMOCOCCAL BACTEREMIA IN THE ADULT PATIENT IN A
UNIVERSITY HOSPITAL.

RESUMEN

Objetivos: describir la epidemiología y el espectro clínico, así como identificar factores pronósticos de la bacteriemia neumocócica (BN) en el paciente adulto.

Pacientes y método: se seleccionaron pacientes mayores de 14 años diagnosticados de bacteriemia neumocócica en el periodo 1995-2000. Se recogieron datos epidemiológicos, enfermedades subyacentes, variables clínicas y evolutivas. Para identificar factores pronósticos se realizó análisis multivariante por regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 123 casos de BN, con una edad media de 56,2±18,3 años, siendo el 71,5% varones. La incidencia anual media de BN fue de 5,5 casos/100.000 habitantes. Los factores predisponentes más frecuentes fueron EPOC (26%), etilismo (21,1%), cirrosis hepática (21,1%), infección por VIH (19,5%) y neoplasia (18,7%). El origen pulmonar fue la fuente de infección más frecuente (71,5%). En el 10,6% de los casos no se pudo determinar fuente de infección. La tasa de resistencia a penicilina fue del 36,6%. La mortalidad fue del 30,1%. Los factores pronósticos asociados a mortalidad de forma independiente en la BN del adulto fueron hipierazotemia, presencia de infiltrados pulmonares multilobares y shock.

Conclusiones: La BN es una entidad frecuente en pacientes con enfermedades debilitantes. El origen más común es pulmonar. Se asocia a una alta mortalidad. Se identifican factores pronósticos asociados a la severidad de la infección neumocócica y a la carga de enfermedades subyacentes del pacientes.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia. *Streptococcus pneumoniae*. Mortalidad. Factores pronósticos.

ABSTRACT

Objectives: to analyze the epidemiology, the clinical spectrum, and to identify prognostic factors for pneumococcal bacteremia (PB).

Patients and method: adult patients (age>14 years) diagnosed of PB in the "Carlos Haya" University Hospital at Malaga (Spain) were selected between 1995 and 2000. A protocol was drawn up for the collection of data which included epidemiological characteristics, underlying diseases, symptoms and findings on the physical examination at admission, laboratory values, chest radiography features, and patient evolution. To identify prognostic factors was carried out multivariate analysis by logistic regression.

Results: One hundred twenty-three cases of PB were included. The mean age was 56.2±18.3 years, 71.5% occurred in males. The overall annual incidence of PB was of 5.5 cases/100,000 population. Most common underlying diseases were chronic obstructive pulmonary disease (26%), alcoholism (21.1%), liver cirrhosis (21.1%), HIV infection (19.5%), and neoplasia (25%). Lungs were more frequent source of infection (71.5%). No source of bacteremia was identified in 13 (10.6%) cases. Resistance rate to penicilin was 36.6%. Mortality rate 30.1%. In the multivariate analysis, the independent prognostic factors for mortality were hyperazotemia, multi-lobe involvement, and presence of shock.

Conclusions: There is a high incidence of PB in patients with underlying diseases. Lung is the most common source of bacteremia. Mortality rate was high. Prognostic factors were identified.

KEY WORDS: Bacteremia. *Streptococcus pneumoniae*. Mortality. Prognostic factors.

García Ordóñez MA, Moya Benedicto R, López González JJ, Colmenero Castillo JD. Bacteriemia neumocócica en el adulto en un hospital de tercer nivel. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 563-568

INTRODUCCIÓN

A pesar de la amplia disponibilidad actual de antibioterapia, las infecciones neumocócicas continúan provocando una alta morbimortalidad (1). *Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales gérmenes implicados en las infec-

ciones adquiridas en la comunidad, siendo la causa más frecuente de neumonía en el adulto y cursando frecuentemente con bacteriemia (2). Determinados grupos poblacionales, sobre todo ancianos e individuos con enfermedades debilitantes subyacentes, padecen con mayor incidencia infecciones neumocócicas, presentándose frecuentemente

Trabajo aceptado: 16 de mayo de 2003

Correspondencia: Miguel Ángel García Ordóñez. Avda. Juan Sebastián Elcano, 46. 29017 Málaga. e-mail: magarcia@hantequera.sas.junta-andalucia.es

como formas invasivas y graves, con una elevada mortalidad (3,4).

En los últimos años se ha observado un aumento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y a otros agentes antimicrobianos en todo el mundo, lo que podría complicar el tratamiento y pronóstico de las infecciones neumocócicas (5).

En el presente trabajo se describen las características epidemiológicas y la expresividad clínica de la bacteriemia neumocócica en el adulto, así como se analizan factores pronósticos de la misma.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de casos. El estudio se realizó en el complejo hospitalario "Carlos Haya", hospital de tercer nivel de la provincia de Málaga que ofrece asistencia sanitaria a una población aproximada de 375.000 personas. Se incluyeron todos aquellos casos de bacteriemia por *S. pneumoniae* en pacientes con edad superior a 14 años durante el periodo comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 2000. Para el análisis cada episodio de bacteriemia por *S. pneumoniae* se consideró un caso.

Recogida de datos. Una vez seleccionados los pacientes, se revisaron sus historias clínicas y se recogieron los datos siguiendo un protocolo previamente diseñado que incluían variables epidemiológicas (edad, sexo, enfermedades debilitantes subyacentes, hospitalización previa, antibioterapia reciente), manifestaciones clínicas, características diagnósticas (analíticas y radiológicas), sensibilidad de la cepa a los antibióticos testados y variables evolutivas (curación, presencia de complicaciones, fallecimiento).

Estudio microbiológico. Un episodio de bacteriemia neumocócica fue definida como el crecimiento de *S. pneumoniae* en uno o más hemocultivos junto a datos clínicos de bacteriemia. *S. pneumoniae* fue identificado siguiendo métodos microbiológicos estándar: mediante la morfología típica de la bacteria en la tinción de Gram, características típicas de crecimiento de las colonias en placas de Mueller-Hinton suplementadas con un 5% de sangre de cordero, por su sensibilidad al disco de optoquina. La sensibilidad a los antimicrobianos del *S. pneumoniae* fue determinada, siguiendo las recomendaciones de *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (6), mediante el método cuantitativo de difusión en agar utilizando tiras de E-test®, obteniendo CMI que muestran una buena correlación con las que resultan del método de microdilución (7).

Definiciones. La fuente de bacteriemia y la presencia de otros microorganismos junto a *S. pneumoniae* en sangre fueron registradas. La neumonía fue considerada como origen de la bacteriemia, cuando el paciente tenía evidencia clínica de infección del tracto respiratorio inferior y un infiltrado en la radiografía de tórax. Si el líquido cefalorraquídeo (LCR) fue el único foco de infección, las meninges fueron consideradas como fuente de bacteriemia. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) fue definida como origen de la bacteriemia, cuando *S. pneumoniae* se aisló en el líquido ascítico o si los síntomas clínicos y los hallazgos en él eran compatibles con el diagnóstico. Cualquier otra fuente donde se aisló *S. pneumoniae*, además de la sangre, fue considerada origen de la bacteriemia. Por último, se consideró bacteriemia primaria cuando no se encontró el origen de la misma. Bacteriemia recurrente fue

definida como la aparición de un segundo episodio de bacteriemia, aislandose *S. pneumoniae* en sangre, al menos, 1 mes después del primer episodio y tras seguir tratamiento antibiótico adecuado. Los episodios de bacteriemia fueron clasificados como de adquisición comunitaria o nosocomial siguiendo definiciones estandarizadas (8). Se consideró shock como la presencia de una tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg y/o excreción urinaria de menos de 40 ml/hora con necesidad de drogas inotrópicas. Taquicardia fue definida como una frecuencia cardíaca superior a 100 latidos/minuto y taquipnea a una frecuencia respiratoria por encima de 25 respiraciones/minuto. Se consideró confusión a la disminución del nivel de conciencia no conocida previamente. Se definió mortalidad atribuible cuando el fallecimiento ocurría en la fase activa de la infección y estaba directamente relacionada con la misma.

Análisis estadístico. Se realizó el test de la chi cuadrado con corrección de Yates y el test exacto de Fisher para la comparación de proporciones y el test de Student o de Mann-Whitney para la comparación de medias. Para analizar los factores pronósticos de mortalidad se realizó un análisis multivariante de regresión logística siguiendo una estrategia de pasos "hacia atrás", introduciendo inicialmente todas las variables independientes consideradas, calculando la "odds ratio" (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y excluyendo progresivamente del modelo aquellas con una $p > 0,05$ en el test de la razón de máxima verosimilitud (LR). La utilidad diagnóstica del modelo generado se evaluó mediante sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), y cociente de probabilidad positivo (CCP) y negativo (CCN). Los datos se recogieron y fueron analizados con los paquetes estadísticos EPI-Info 6.0 (CDC, Atlanta) y SPSS 7.0 (SPSS Inc., Chicago)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron incluidos 123 episodios de bacteriemia por *S. pneumoniae* en 117 pacientes (hubo 6 bacteriemias recurrentes). Eran 88 (71,5%) varones y 35 (28,5%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de $56,2 \pm 18,3$ años (rango: 14-95 años). La distribución etaria de los casos se muestra en la figura 1, mostrando dos picos en los

Fig. 1. Distribución etaria de bacteriemia por *S. Pneumoniae* en adultos.

segmentos de edad comprendidos entre los 35-44 años y en los mayores de 65 años. La distribución anual de los episodios de bacteriemias neumocócicas se mantuvo homogénea durante el periodo de estudio (Fig. 2). La incidencia media fue de 5,5/100.000 habitantes/año (rango: 4,5-6,9).

Fig. 2. Distribución anual de las bacteriemias por *S. pneumoniae* en adultos.

El 91,9% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad o enfermedad predisponente (Tabla I) destacando: EPOC (26%), etilismo crónico (21,1%), cirrosis hepática (21,1%), infección por VIH (19,5%) y presencia de neoplasia sólida o hematológica (18,7%). El origen pulmonar fue el foco primario de la bacteriemia más frecuente (71,5%). En 13 (10,6%) de los casos no se pudo determinar la fuente de bacteriemia (Tabla II). El 8,9% de las bacteriemias fueron de adquisición intrahospitalaria. Seis (4,8%) de las bacteriemias neumocócicas fueron recurrentes, 3 en pacientes con neoplasia hematológica, 2 con cirrosis hepática y 1 con infección por VIH.

TABLA I

ENFERMEDADES SUBYACENTES DE PACIENTES ADULTOS CON BACTERIEMIA POR *S. PNEUMONIAE*

	Total n (%)	Fallecidos n (%)
EPOC	32 (26)	5 (13,7)
Alcoholismo (> 80g/día)	26 (21,1)	9 (24,3)
Cirrosis hepática	26 (21,1)	7 (18,9)
Infección VIH	24 (19,5)	9 (24,3)
Neoplasia	23 (18,7)	9 (24,3)
Diabetes mellitus	17 (13,8)	7 (18,9)
Insuficiencia cardiaca	10 (8,1)	3 (8,1)
Insuficiencia renal crónica	8 (6,5)	2 (5,4)
Conectivopatía	7 (5,7)	4 (10,8)
Esplenectomía	3 (2,4)	1 (2,7)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA II

ORIGEN DE LA BACTERIEMIA POR *S. PNEUMONIAE*

	n (%)	IC95%
Pulmonar	88 (71,5)	62,5-79,1
Meníngeo	13 (10,6)	5,9-17,7
ORL	4 (3,3)	1,1-8,6
PBE	5 (4,1)	1,5-9,7
Primaria	13 (10,6)	5,9-17,7
Nosocomial	11 (8,9)	4,8-15,8
Recurrente	6 (4,9)	1,9-10,7

ORL: área otorrinolaringológica.

PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

De los 88 pacientes con foco primario pulmonar, en el 31,8% el infiltrado radiológico afectaba a más de lóbulo, en el 26,1% la extensión era bilateral y en el 22,7% se apreciaba derrame pleural.

En el 18,7% de los casos habían recibido antibioterapia previa a su ingreso hospitalario. En 5 (4,1%) casos el hemocultivo fue polimicrobiano (2 *Escherichia coli*, 2 *Klebsiella pneumoniae* y 1 *Pseudomona aeruginosa*), de los cuales 4 fueron de adquisición nosocomial. El 36,6% (IC95%: 27,5-44,9) de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas presentaban algún tipo de resistencia a la penicilina.

Los pacientes con infección por VIH con bacteriemia neumocócica eran mayoritariamente varones (91,7%), con una edad media de 36,5±7,9 años. Quince (12,1%) pacientes tenían criterios diagnósticos de SIDA. El recuento medio de linfocitos CD4 fue de 241,2±182,9 células/mm³. La fuente de infección fue similar a la de pacientes sin infección por VIH, siendo predominantemente pulmonar (83,3%), seguido de meníngeo (8,3%) e indeterminada (8,3%). No hubo diferencias en cuanto a resistencia a penicilina de las cepas aisladas de *S. pneumoniae* en pacientes con y sin infección por VIH (37,4% por 33,3% respectivamente, p>0,05).

Treinta y siete pacientes fallecieron (30,1%; IC95%:22,3-39,1). De los pacientes fallecidos, 11 (29,7%) lo hicieron en las primeras 48 horas. Ninguna de las enfermedades predisponentes fue significativamente más frecuente en los pacientes fallecidos que en los supervivientes. En la tabla III se muestran, mediante análisis univariante, las variables relacionadas con la mortalidad. Ulteriormente se construyó un modelo por análisis multivariante que incluía dichas variables. La presencia de hiperazotemia, afección radiológica multilobar y shock en el ingreso hospitalario fueron los factores pronósticos identificados de forma independiente (Tabla IV).

DISCUSIÓN

En la última década se ha venido observando un aumento de incidencia de bacteriemia neumocócica (9,10), que se ha relacionado con el envejecimiento progresivo de la población, al aumento de esperanza de vida de pacientes con enfermedades debilitantes con la aparición de nuevas terapias y al impacto ejercido por la infección por VIH (11-17).

TABLA III

ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON BACTERIEMIA POR *S. PNEUMONIAE*

	Fallecidos n (%)	Supervivientes n (%)	Significación p	OR (IC95%)
Edad (> 64 años)	19 (51,4)	33 (38,4)	NS	-
Sexo				
Varón	27 (73)	61 (70,9)		
Mujer	10 (27)	25 (29,1)	NS	-
Fuente de Infección				
Pulmonar	25 (67,6)	63 (73,3)		
Meningeo	5 (13,5)	8 (9,3)		
Primario	6 (16,2)	7 (8,1)	NS	-
Antibióterápia previa	9 (24,3)	14 (16,3)	NS	-
Fiebre (T ^a ≥ 38°C)	30 (81,1)	82 (95,3)	< 0,03	0,2 (0,04-0,9)
Escalofríos	11 (29,7)	32 (37,2)	NS	-
Shock	6 (16,2)	2 (2,3)	< 0,01	8,1 (1,3-84,8)
Taquicardia	19 (51,3)	27 (31,4)	0,05	2,3 (0,9-5,5)
Taquipnea	13 (35,1)	27 (31,4)	NS	-
Confusión	18 (48,6)	20 (23,3)	< 0,01	3,1 (1,3-7,7)
Afección radiológica				
multilobar	14 (37,8)	14 (16,3)	< 0,01	3,2 (1,2-8,2)
Hipoxemia (pO ₂ ≤ 60 mmHg)	25 (67,6)	40 (46,5)	< 0,05	2,4 (1,0-5,9)
Hipoalbuminemia (< 25 g/L)	16 (43,2)	20 (23,3)	< 0,05	2,5 (1,1-6,1)
Hiperazotemia (urea > 45 mg/dL)	24 (64,9)	32 (37,2)	< 0,01	3,1 (1,4-7,6)
Leucopenia (< 5000 células/μL)	12 (32,4)	13 (15,1)	< 0,05	2,7 (0,9-7,3)
Resistencia a penicilina	14 (37,8)	31 (36,1)	NS	-

TABLA IV

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON BACTERIEMIA POR *S. PNEUMONIAE*

	β	OR (IC95%)
Hiperazotemia	1,0811	2,9 (1,2-7,5)
Afección radiológica multilobar	1,2889	3,6 (1,4-9,7)
Shock	1,7156	5,6 (1,1-33,4)

La incidencia anual de bacteriemia neumocócica se estima en 15-35 casos/100.000 habitantes (9,18-20), existiendo claras diferencias por grupos de edad. Así, mientras en la población no anciana la incidencia es de 4,6-9,6/100.000 habitantes (21,22) y 8,1-26 casos/10.000 admisiones hospitalarias (23,24), la incidencia en población geriátrica es de 20,1-83 casos/100.000 habitantes (21,22,25). En nuestro estudio la incidencia anual media fue 5,5 casos/100.000 habitantes, manteniéndose homogénea durante el periodo de estudio, entre 4,5-6,9/100.000 habitantes. No obstante, esta cifra probablemente esté infraestimada, dado que en la práctica clínica

no a todos los pacientes se les realiza hemocultivos, siendo tratados, en muchos casos, los cuadros febriles con antibióterápia empírica ambulatoria. En cuanto a la distribución etaria, hemos encontrado una mayor incidencia en los pacientes mayores de 65 años y en el segmento de 35-44 años, en probable relación con una mayor tasa de infección por VIH a estas edades.

La bacteriemia neumocócica acontece frecuentemente en individuos con alguna comorbilidad o enfermedad debilitante (26-29). En nuestro estudio la gran mayoría de pacientes (91,9%) presentaban alguna enfermedad subyacente predisponente siendo las más frecuentes EPOC, etilismo crónico, cirrosis hepática, neoplasias e infección por VIH. Seis (4,8%) pacientes tuvieron más de un episodio de bacteriemia neumocócica. La bacteriemia recurrente por *S. pneumoniae* ha sido descrita con mayor frecuencia en pacientes que padecen neoplasias, sobre todo hematológicas, cirrosis hepática e infección por VIH (30-33), en concordancia a la encontrada en nuestro estudio. A pesar de que *S. pneumoniae* es un germen de adquisición fundamentalmente comunitaria, ha sido descrito como patógeno implicado en infecciones nosocomiales (34,35). En nuestro estudio, un 8,9% de las bacteriemias neumocócicas eran de origen nosocomial, porcentaje similar al descrito por otros autores (23,24).

La principal fuente de bacteriemia en nuestra serie fue pulmonar (71,5%). En un 10,6% no se pudo determinar el origen de la bacteriemia. Estos datos son superponibles con los descritos por otros autores (23,24,36). En nuestra serie, la afectación radiológica, en los casos de fuente de infección pulmonar, fue más severa, con una mayor presencia de infiltrados multilobares y bilaterales, así como de derrame pleural, que la descrita para los casos de neumonía neumocócica no bacteriémica (28,29). Este hecho pudiera explicarse por el elevado porcentaje de pacientes con infección por VIH así como de otras condiciones y enfermedades debilitantes e inmunodepresoras que conllevan formas más graves de enfermedad y serían causa, a su vez, de la propia bacteriemia.

Diversos estudios han apuntado una serie de factores asociados a infección neumocócica por cepas resistentes, como son el tratamiento previo con betalactámicos, hospitalización reciente, inmunodepresión severa y deterioro clínico y nutricional (37). En nuestro país el porcentaje de cepas invasivas resistentes a penicilina en la población general varía entre el 19-45% (38-42). En nuestro estudio, el 36,6% de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas presentó algún tipo de resistencia a la penicilina, cifra similar a las referida en la literatura. Sin embargo, no encontramos diferencias de resistencia a penicilina en las cepas aisladas de pacientes con infección VIH de aquellos no coinfectados, a diferencia de los descrito por determinados autores (16,17). Esto podría deberse a la situación inmunológica de dichos pacientes, que en nuestra serie no presentaban inmunodepresión severa, con un recuento medio de linfocitos CD4 superior a 200 células/mm³.

La mortalidad por bacteriemia neumocócica varía del 13-16%, siendo superior en determinados grupos poblacionales como en los pacientes ancianos, con porcentajes del 22-51% (21-25,36,43). La alta mortalidad encontrada en nuestro estudio (30,1%) puede deberse a la elevada representación de pacientes ancianos en nuestra serie. Por otro lado, no encontramos diferencias, en cuanto a mortalidad, entre pacientes con y sin infección por VIH, siendo superponible a lo descrito en la literatura (15-17).

Varios trabajos han identificado factores predictivos de mortalidad asociados a bacteriemia neumocócica (22-24,43). En nuestra serie la presencia de hiperazotemia, infiltrados pulmonares multilobares y shock fueron factores pronósticos independientes identificados tras análisis multivariante. Estos factores traducen, en nuestra opinión, que la mortalidad de la bacteriemia por *S. pneumoniae* depende, por una lado, de la carga de comorbilidades y enfermedades subyacentes, y por otro, de la severidad de la enfermedad.

Especial atención merece la vacunación neumocócica, dado que es la medida preventiva más importante para evitar

la enfermedad invasiva y bacteriemia. La vacuna neumocócica está compuesta de antígenos polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos de *S. pneumoniae*, representando el 85-90% de las infecciones neumocócicas. Su uso es recomendado en personas con enfermedades crónicas debilitadoras, ancianos e infección por VIH sin profundo deterioro inmunológico (44,45). Sin embargo, a pesar de su contrastado beneficio, existen datos que sugieren que la vacuna neumocócica es infrautilizada (46). Un uso más extensivo de la vacuna neumocócica en aquellos casos en los que esté indicado reduciría drásticamente la morbilidad de la enfermedad invasiva.

Bibliografía

1. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 345-51.
2. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia: N Engl J Med 1995; 333: 1618-24.
3. Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteriemia in Monroe County, New York. *Am J Public Health* 1992; 82: 1513-6.
4. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1401-5.
5. CDC. Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults $\geq$ 65 years-United States, 1997. *JAMA* 1998; 280: 1818-9.
6. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1997; 46 (RR-8): 1-24.
7. Coccia MR, Facklam RR, Saravolatz LD, Manzor O. Recurrent pneumococcal bacteremia: 34 episodes in 15 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 982-5.
8. Corredoira JC, Casariego E, Alonso P, Coira A, Varela J, López MJ et al. Bacteriemia en ancianos. Aspectos clínicos y factores pronósticos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 165-70.
9. Fariñas-Alvarez C, Fariñas MC, García-Palomo JD, González Ruiz M, Fernández-Mazarrasa C, Parra JA et al. Prognostic factors for pneumococcal bacteremia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 733-41.
10. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, Mahomed AG, Kaka S, Cassel M et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest* 1999; 116: 107-14.
11. Fenoll A, Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 56-60.
12. Font B, Llimiñana C, Fontanals D, Pineda V. Eleven-year study of recurrent pneumococcal bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 636-8.
13. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, Altice FL, Friedland G. Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 577-84.
14. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377-82.
15. García-Leoni ME, Cercenado E, Rodeño P, Bernaldo de Quiros J, Martínez-Hernández D, Bouza E. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 427-35.
16. Garnett JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. Centers for Diseases Control (CDC) definitions for nosocomial infection. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
17. Giesecke J, Fredlund H. Increase in pneumococcal bacteraemia in Sweden. *Lancet* 1997; 349: 699-700.
18. Hibbs JR, Douglas JM, Judson FN, McGill WL, Rietmeijer CA, Janoff EN. Prevalence of human immunodeficiency virus infection, mortality rate, and serogroup distribution among patients with pneumococcal bacteremia at Denver general hospital, 1984-1994. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 195-9.
19. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Elliott JA et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 333: 471-6.
20. Istre GR, Tarpay M, Anderson M, Pryor A, Welch D. Invasive disease due *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987; 156: 732-5.
21. Jorgensen JH, Ferraro MJ, McElmeel ML, Spargo J, Swenson JM, Tenover JC. Detection of penicillin and extended-spectrum cephalosporin resistance by use of the E Test. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 159-163.
22. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudíol F et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105.
23. McKenzie H, Reid N, Dijkhuizen RS. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *L Med Microbiol* 2000; 49: 361-6.
24. Meyers BR, Sherman E, Mendelson MH, Velasquez G, Srulovitch-Chin E, Hubbard M et al. Bloodstream infections in the elderly. *Am J Med* 1989; 86: 379-84.
25. Mirzanejad Y, Roman S, Talbot J, Nicolle L. Pneumococcal bacteremia in two tertiary care hospitals in Winnipeg, Canada. *Chest* 1996; 109: 173-8.
26. Musher DM, Alexandri I, Graviss EA, Yarbely N, Eid A, Inderias LA et al. Bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Medicine* 2000; 79: 210-21.
27. Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 801-7.
28. Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill & Livingstone; 2000; p. 2128-47.
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M100-S9. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Ninth informational supplement. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne 1999.
30. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C et al. Predictive factors for invasive disease due penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 884-90.
31. Núñez Fernández MJ, Ojea 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.
32. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF et al. Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-80.
33. Paradisi F, Corti G. Is *Streptococcus pneumoniae* a nosocomially acquired pathogen?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 578-80.
34. Pazos Añón R, Fernández Rodríguez R, Paz Vidal I, Tinajas A, Cantón I, Abel V et al. Factores pronósticos de la bacteriemia: estudio prospectivo. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 415-20.
35. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. *JAMA* 1996; 275: 194-8.

36. Rodriguez-Créixems M, Muñoz P, Miranda E, Peláez T, Alonso R, Bouza E. Recurrent pneumococcal bacteremia. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1429-34.
37. Rubins JB, Cheung S, Carson P, Janoff EN. Identification of clinical risk factors for nosocomial pneumococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 178-83.
38. Rubio FS, Aznar R, Martín I, Egido M, Ferrero M, Mairal P et al. Bacteriemia en el anciano: factores asociados y pronósticos. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 7-10.
39. Sankilampi U, Herva E, Haikala R, Liimatainen O, Renkonen OV, Leinonen M. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in adults in Finland. *Epidemiol Infect* 1997; 118: 7-15.
40. Sims RV, Boyko EJ, Maislin G, Lipsky BA, Schwartz JS. The role of age in susceptibility to pneumococcal infections. *Age Ageing* 1992; 21: 357-61.
41. Soriano F. Lectura farmacodinámica de la sensibilidad antibiótica a *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:103-8.
42. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe sobre vacuna neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 383-6.
43. Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, Schlossberg D. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in a community hospital. *Chest* 1998; 113: 387-90.
44. Turett G, Blum S, Telzak E. Recurrent pneumococcal bacteremia: risk factors and outcomes. *Arch Intern Med* 2001; 16: 2141-4.
45. Vaqueiro M, Sampere M, Font B, Serrate G, Fontanals D, Segura F. Bacteriemia neumocócica en pacientes mayores de 65 años. Estudio de 161 casos. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 241-5.
46. Watanakunakorn C, Bailey TA. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community teaching hospital, 1992-1996. A detailed analysis of 108 cases. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1965-71.