Universitat de Lleida

ELABORACIÓN DE UN MODELO DE PREDICCIÓN DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON NEUMONÍA COMUNITARIA

SÍLVIA CARO OROZCO

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSITAT DE LLEIDA

ELABORACIÓN DE UN MODELO DE PREDICCIÓN DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON NEUMONÍA COMUNITARIA

Tesis presentada por Dña. SÍLVIA CARO OROZCO para acceder al título de Doctor/a en Medicina y Cirugía.

Dirigida por el Dr. MIQUEL FALGUERA SACREST, Doctor en Medicina y Cirugía y profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida.

Lleida, Mayo del 2012

Dedico esta tesis a mis padres, Juan y Mª Carmen, que a pesar de la distancia siempre están a mi lado, gracias por vuestro incondicional apoyo y por enseñarme valores como la perseverancia y el trabajo.

A mi esposo, Jordi, mi incansable compañero de viaje, gracias por potenciar siempre lo mejor de mi.

A mis hijos, Emma y Pau, que son la luz de mi vida y la música en el camino.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mis suegros, en especial a “l’Angelina”, que me han regalado tiempo para poder terminar esta tesis.

A mi tolerante, comprensivo y paciente director de tesis, Miquel Falguera, que ha sabido esperar, animarme y motivarme para ver finalizada dicha tesis.

A mis compañeros de trabajo, Olga Vilà, Manolo Jiménez, Eugeni Jové; y a mi Jefe, Xavi Abardia, por creer en mí y animarme a continuar.

A mi tutora de residencia, Teresa Puig, por enseñarme los principios básicos de la medicina interna que no están en los libros, como aprender a escuchar al paciente.

A mis adjuntos durante la residencia, Isabel Gázquez, Carmina Vicente de Vera, Agustín Ruiz y Carlos Galindo. Por haber aprendido de ellos todo lo necesario para continuar aprendiendo más. Y a mi exjefe, José Manuel Porcel, por enseñarme lo que significa la excelencia en la medicina.

A mi compañero de residencia, Pepe Chordá, por hacer más agradables y confortables mis cinco años de especialidad.

Al Servicio de Microbiología Clínica, en especial a Mercè Garcia, sin ella y sus hemocultivos este trabajo no se hubiera podido llevar a término.

A Javier Trujillano, por compartir con nosotros sus habilidades clínicas y estadísticas haciendo más fácil lo complicado.

A todos mis pacientes, que gracias a ellos continúo aprendiendo y descubriendo todo aquello que desconocemos aún.

RESUMEN

OBJETIVOS

Identificar un subgrupo de variables clínicas y epidemiológicas que nos permitan estratificar a los pacientes con neumonía comunitaria en relación a la probabilidad de presentar hemocultivos positivos.

PACIENTES Y MÉTODOS

En una primera parte del estudio (estudio preliminar) analizamos una población de 707 pacientes incluidos en una base de datos de pacientes consecutivos con neumonía comunitaria ingresados en el Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Mediante análisis estadístico univariante y multivariante seleccionamos aquellas variables predictivas de bacteriemia. Atendiendo al poder predictivo de cada variable, elaboramos un score capaz de estratificar a los pacientes en grupos según el riesgo de bacteriemia. Finalmente, calculamos la fiabilidad del método mediante curva ROC.

En una segunda parte (estudio definitivo) analizamos una población de 3116 pacientes incluídos en las bases de datos del Hospital Universitari Arnau de Vilanova y del Hospital Universitari de Bellvitge. Al 60% de esta población (grupo de derivación) aplicamos la misma metodología empleada en el estudio preliminar (análisis estadístico univariante y multivariante, selección de variables, elaboración de un score predictivo de bacteriemia y estratificación de los pacientes en subgrupos de riesgo). La fiabilidad del score se comprobó mediante la aplicación del mismo al 40% de la población procedente restante (grupo de validación interna) y a una población independiente obtenida de forma prospectiva de 13 hospitales del país (grupo de validación externa)

RESULTADOS

La tasa de bacteriemia osciló entre el 11-16%. En el estudio preliminar se identificaron,5 variables independientes predictivas de bacteriemia, a las que se aplicó la siguiente puntuación: ausencia de tratamiento antibiótico previo (2 puntos), duración de la enfermedad (2 puntos), inmunodepresión (6 puntos), taquicardia (3 puntos) y taquipnea (2 puntos). La aplicación del score estratificó a los pacientes en: riesgo bajo (0-3 puntos, 3% de bacteriemias), riesgo medio (4-9 puntos, 18% de bacteriemias) y riesgo alto (10-15 puntos, 38% de bacteriemias). El valor de la curva ROC fue de 0.76 (IC 95%: 0.70-0.82).

En el estudio definitivo se identificaron 6 variables predictivas: ausencia de tratamiento antibiótico previo, hepatopatía crónica, dolor pleurítico, taquicardia, taquipnea e hipotensión sistólica. Dado que el poder predictivo de cada variable era similar, se asignó un punto a cada variable. La aplicación del score permitió estratificar a los pacientes en: pacientes con 0 puntos (riesgo de bacteriemia del 3%), 1 punto (riesgo 8%), 2 puntos (riesgo 15%), 3 puntos (riesgo 24%) y 4 puntos o más (riesgo 38%). El valor de la curva ROC fue de 0.70 (IC 95%: 0.66-0.74). La aplicación del score a los grupos de validación interna y validación externa premitió obtener resultados similares.

En todos los grupos, el score permitió clasificar al 40-50% de los pacientes como de bajo riesgo, comprendiendo alrededor del 10% de las bacteriemias; por el contrario, en el 50-60% restante, de riesgo medio o alto, se concentraron el 90% de las bacteriemias.

CONCLUSIÓN

La presencia de bacteriemia en la neumonía comunitaria es un hecho parcialmente predecible. Determinadas variables epidemiológicas (inmunodepresión, uso previo de antibióticos y hepatopatía crónica) y clínicas (dolor pleurítico, duración de la enfermedad, taquicardia, taquipnea e hipotensión sistólica) permiten calcular, mediante la aplicación de un score, el riesgo de desarrollar bacteriemia. La estratificación de los pacientes en

grupos de riesgo permite elaborar recomendaciones relativas a los beneficios potenciales que se derivarán de la práctica de hemocultivos.

RESUM

OBJETIUS

Identificar un subgrup de variables clíniques i epidemiològiques que ens permetin estratificar als pacients amb pneumònia comunitària en relació a la probabilitat de presentar hemocultius positius.

PACIENTS I MÈTODES

En una primera part de l' estudi (estudi preliminar) analitzem una població de 707 pacients inclosos en una base de dades de pacients consecutius amb pneumònia comunitària ingressats a l' Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Mitjançant l' anàlisi estadístic univariant i multivariant seleccionem les variables predictives de bacterièmia. Tenint en compte el poder predictiu de cada variable, confeccionem un score capaç d'estratificar als pacients en grups segons el risc de bacterièmia. Finalment, calculem la fiabilitat del mètode amb la corba ROC.

En una segona part (estudi definitiu) analitzem 3116 pacients inclosos en les bases de dades de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova y de l'Hospital Universitari de Bellvitge. Al 60% d'aquesta població (grup de derivació) apliquem la mateixa metodologia utilitzada a l'estudi preliminar (anàlisis estadístic univariant i multivariant, selecció de variables, elaboració d' un score predictiu de bacterièmia i estratificació dels pacients en subgrups de risc). La fiabilitat de l'score es va comprovar mitjançant l'aplicació del mateix al 40% de la població procedent restant (grup de validació interna) i a una població independent obtinguda de forma prospectiva de 13 hospitals del país (grup de validació externa).

RESULTATS

La tasa de bacterièmia va oscil·lar entre el 11-16%. En l' estudi preliminar es van identificar 5 variables independents predictives de bacterièmia, a les qual es va aplicar la següent puntuació: absència de tractament antibiòtic previ (2 punts), duració de la malaltia(2 punts), immunodepresió (6 punts), taquicàrdia (3 punts) i taquipnea (2 punts). L' aplicació de l' score va estratificar als malalts en: risc baix (0-3 punts, 3% de bacterièmies), risc mitjà (4-9 punts, 18% de bacterièmies) i risc alt (10-15 punts, 38% de bacterièmies). El valor de la corba ROC va ser de 0.76 (IC 95%: 0.70-0.82).

En l' estudi definitiu es van identificar 6 variables predictives: absència de tractament antibiòtic previ, hepatopatia crònica, dolor pleurític, taquicàrdia, taquipnea i hipotensió sistòlica. Donat que el poder predictiu de cada variable era similar, es va assignar un punt a cada variable. L' aplicació de l' score va permetre estratificar als pacients en: pacients amb 0 punts (risc de bacterièmia del 3%), 1 punt (risc 8%), 2 punts (risc 15%), 3 punts (risc 24%) y 4 punts o més (risc 38%). El valor de la corba ROC va ser de 0.70 (IC 95%: 0.66-0.74). L' aplicació de l' score als grups de validació interna i validació externa va permetre obtenir resultats similars.

En tots els grups, l' score va permetre classificar al 40-50% de los pacients com de baix risc, englobant al voltat del 10% de las bacterièmies; pel contrari, en el 50-60% restant, de risc mitjà o alt, es van concentrar el 90% de las bacterièmies.

CONCLUSIÓ

La presència de bacterièmia a la pneumònia comunitària es un fet parcialment predicible. Determinades variables epidemiològiques (immunodepresió, ús previ d' antibiòtics i hepatopatia crònica) i clíniques (dolor pleurític, duració de la malaltia, taquicàrdia, taquipnea i hipotensió sistòlica) permeten calcular, mitjançant l' aplicació d' un score, el risc de desenvolupar bacterièmia. La estratificació dels pacients en grups de risc permet

elaborar recomanacions relacionades amb els beneficis potencials que esdevindran de la pràctica d' hemocultius.

SUMMARY

OBJECTIVES

Identify a subgroup of clinical and epidemiological variables that allow us to stratify patients with community acquired pneumonia in relation to the likelihood of positive blood cultures.

PATIENTS AND METHODS

In the first part of the study (preliminary study) analyzed a population of 707 patients included in a database of consecutive patients with community-acquired pneumonia admitted to the Hospital Universitari Arnau de Vilanova. By univariate and multivariate statistical analysis we selected those predictors of bacteremia. Considering the predictive power of each variable, we developed a score can stratify patients into groups according to the risk of bacteremia. Finally, we calculate the reliability of the method by ROC curve. In the second part (definitive study) analyzed a population of 3116 patients included in the databases of the Hospital Universitari Arnau de Vilanova University Hospital of Bellvitge. 60% of this population (derivation group) applied the same methodology used in the preliminary study (univariate and multivariate statistical analysis, variable selection, development of a predictive score of bacteremia and stratification of patients into subgroups of risk). The reliability score was found by applying the same 40% of the

population from remaining (validation group) and a separate population prospectively obtained from 13 hospitals in the country (external validation group)

RESULTS

The rate of bacteremia ranged from 11-16%. In the preliminary study were identified, 5 independent predictors of bacteremia, which was applied the following scores: absence of previous antibiotic treatment (2 points), duration of disease (2 points), immunosuppression (6 points), tachycardia (3 points) and tachypnea (2 points). The application of the score stratified patients into low risk (0-3 points, 3% of bacteremia), medium risk (4-9 points, 18% of bacteremia), and high risk (10-15 points, 38% of bacteremia .) The value of the ROC curve was 0.76 (95% CI 0.70 to 0.82). In the final study identified 6 predictors: absence of previous antibiotic treatment, chronic liver disease, pleuritic pain, tachycardia, tachypnea and systolic hypotension. Since the predictive power of each variable was similar, was assigned one point for each variable. The application allowed the score to stratify patients: patients with 0 points (risk of bacteremia was 3%), 1 point (risk 8%), 2 points (risk 15%), 3 points (risk 24%) and 4 points or more risk (38%). The value of the ROC curve was 0.70 (95% CI 0.66 to 0.74). Applying the score to the validation group and external validation premitió similar results. In all groups, the score to 40-50% allowed classification of patients as low risk, comprising about 10% of bacteremia, on the contrary, in the remaining 50-60%, medium risk or high, accounted for 90% of bacteremias.

CONCLUSION

The presence of bacteremia in community-acquired pneumonia is a fact partially predictable. Certain epidemiological variables (immunosuppression, previous use of antibiotics and chronic liver disease) and clinical (pleuritic pain, disease duration, tachycardia, tachypnea and hypotension systolic) to calculate, by applying a score, the risk of bacteremia. Stratification of patients into risk groups can make recommendations on the potential benefits to be derived from the practice of blood cultures.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES……1

1.1 Concepto de neumonía

1.1.1 Criterios clínicos

1.1.2 Criterios radiológicos

1.2 Concepto de neumonía comunitaria

1.3 Epidemiología

1.3.1 Incidencia y factores predisponentes

1.3.2 Morbilidad y mortalidad

1.3.3 Consecuencias económicas

1.4 Guías, recomendaciones y escalas predictivas.

2. ETIOLOGÍAS……19

2.1 Bacterias convencionales

2.2 Microorganismos atípicos

2.3 Legionella spp

2.4 Virus

2.5 Variaciones en función de factores epidemiológicos

3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO……. ...25

3.1 Examen de esputo

3.2 Estudio del líquido pleural

3.3 Serologías

3.4 Detección de antígenos

3.5 Hemocultivos

4. **LOS HEMOCULTIVOS COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN PATOLOGÍA INFECCIOSA…….....28**
   4.1 Procedimiento
   4.2 Rendimiento de la técnica en diversas enfermedades
   4.3 Factores predictivos de bacteriemia
5. **LOS HEMOCULTIVOS EN EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA……..38**
   5.1 Sensibilidad y especificidad de la técnica
   5.2 Factores predictivos de bacteriemia
   5.3 Recomendaciones de las guías

II. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO…….48

III. OBJETIVOS……...49

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. **COMPOSICIÓN DEL ESTUDIO……..50**
   A. Estudio preliminar
   B. Estudio definitivo
2. **METODOLOGÍA DEL ESTUDIO……55**
   A. Pacientes
   B. Variables recogidas
   C. Descripción de variables
3. **DEFINICIONES……...61**
4. **HEMOCULTIVOS……...62**
   A. Obtención de hemocultivos
   B. Procesamiento de la muestra
   C. Lectura de los resultados
   D. Método estadístico

V. RESULTADOS

A. ESTUDIO PRELIMINAR……65

1. Características basales de la población
2. Resultados microbiológicos
3. Resultados de los hemocultivos
4. Estudio estadístico univariante
5. Estudio estadístico multivariante
6. Realización y cálculo del score
7. Cálculo de la fiabilidad del método estadístico

B. ESTUDIO DEFINITIVO……78

a) Estudio retrospectivo de derivación

1. Características basales de la población
2. Resultados microbiológicos
3. Estudio estadístico univariante
4. Estudio estadístico multivariante
5. Realización y cálculo del score

b) Grupo de derivación interna

1. Aplicación del modelo predictivo al grupo de validación interna

c) Estudio de validación externa

1. Aplicación del modelo predictivo al grupo de validación externa

VI. DISCUSIÓN

A. CONTROVERSIAS QUE JUSTIFICAN EL PRESENTE ESTUDIO……...104

a) Sobre el empleo de técnicas de diagnóstico microbiológico en la neumonía adquirida en la comunidad

1. Detractores de la práctica de técnicas de diagnóstico etiológico
2. Defensores de la práctica de técnicas de diagnóstico etiológico
3. Estudios parciales refereidos a una técnica diagnóstica aislada

b) Sobre el empleo de los hemocultivos en el diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas y de la neumonía adquirida en la comunidad

1. Argumentos a favor

2. Argumentos en contra
3. La opinión de los expertos

B. NUESTRO ENFOQUE DEL PROBLEMA……..113

a) Modelos predictivos de bacteriemia en pacientes con fiebre

b) Modelos predictivos de bacteriemia en pacientes con otras infecciones

c) Modelos predictivos de bacteriemia en pacientes con neumonía comunitaria

C. LOS FACTORES PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA…….....117

a) Variables relacionadas con los antecedentes

b) Variables relacionadas con la enfermedad actual

c) Variables relativas a las constantes vitales

D. APLICACIÓN PRÁCTICA DEL MODELO DE PREDICCIÓN CLÍNICA DE BACTERIEMIA……...124

a) Un modelo práctico

b) Un modelo sencillo

c) Un modelo eficaz

d) Un modelo rentable

e) Un modelo contrastado

f) Un modelo con algunas limitaciones

VII. CONCLUSIONES…….130

VIII. BIBLIOGRAFÍA……...131

X. PUBLICACIONES……....141

I. INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

1.1 CONCEPTO DE NEUNONÍA

La neumonía se define como una infección aguda del parénquima pulmonar y de sus alvéolos [14].

Está caracterizada histológicamente por una inflamación dentro y alrededor de los espacios alveolares que impide su función normal de intercambio de gases generando los síntomas y signos característicos: disnea, tos, expectoración, crepitantes a la auscultación y matidez a la percusión. La inflamación puede dar lugar localmente a dolor torácico y sistémicamente a fiebre, anorexia y letargia.

El diagnóstico de neumonía como enfermedad en sí se basa en criterios clínicos y radiológicos.

Criterios clínicos

Los síntomas y signos nos permiten sospechar una neumonía pero no existen manifestaciones clínicas específicas, ya que los síntomas son en muchas ocasiones comunes a otras infecciones respiratorias (por ejemplo, una bronquitis aguda, una tuberculosis,…) e incluso pueden confundirse con enfermedades no infecciosas.

Debemos plantearnos el diagnóstico de neumonía cuando un paciente presenta un cuadro agudo o subagudo de fiebre, dolor pleurítico, tos, expectoración purulenta y una auscultación respiratoria anormal (crepitantes, hipofonesis, soplo tubárico). En los estudios de investigación, se considera que un paciente sufre una neumonía cuando, junto a los criterios radiológicos que después definiremos, presenta dos o más de los síntomas y signos antes referidos.

Estas manifestaciones clínicas se presentan de forma variable en los pacientes y se ven modificadas en varias circunstancias:

a) anomalías pulmonares estructurales como bronquiectasias, atelectasia subyacente o enfisema.

b) disminución de la respuesta inflamatoria normal por determinadas enfermedades de base o terapias inmunosupresoras asociadas.

c) pacientes de edad avanzada en los cuales no es inhabitual que una neumonía se presente con síntomas no respiratorios tales como confusión, anorexia o empeoramiento de una enfermedad crónica subyacente.

Aunque la distinción clásica entre "neumonía típica" y "neumonía atípica", con sus connotaciones etiológicas, está en entredicho, es indudable que existen pacientes que presentan un cuadro clínico poco expresivo y con escasos síntomas referidos al aparato respiratorio que se ha dado a conocer como "cuadro clínico atípico".

Criterios radiológicos

Junto a los criterios clínicos, la definición de neumonía debe incluir la aparición de una condensación pulmonar, supuestamente de aparición aguda y de resolución tras la curación del proceso, en un plazo de unas semanas.

La realización de una radiografía de tórax (postero-anterior y lateral estándar) se considera, por tanto, imprescindible en el paciente con sospecha de neumonía. Varias razones justifican esta afirmación:

1. Sólo el 3% de los pacientes que acuden con síntomas respiratorios agudos a una consulta ambulatoria y el 28% de los que lo hacen a un servicio de urgencias hospitalario presentan realmente una neumonía confirmada radiológicamente [15,16].
2. La radiografía permite valorar la extensión radiológica y la presencia de complicaciones (derrame pleural, absceso de pulmón), hallazgos que tener un valor pronóstico y condicionar, en ocasiones, un manejo clínico diferenciado.

3. Finalmente, la radiografía puede ser útil para diferenciar una neumonía de otras patologías pulmonares (neoplasia de pulmón, tuberculosis pulmonar).

La sensibilidad de la radiografía de tórax para detectar infiltrados pulmonares en pacientes con neumonía es elevada; sin embargo, la radiografía puede ser normal en algunas situaciones, entre las que cabe destacar [17]:

TABLA 1

NEUMONIA CON RX TÓRAX FALSAMENTE NORMAL
1. Fase precoz de la enfermedad
2. Inmunodepresión
3. Infiltrados de pequeño tamaño o difícil localización (retrocardiacos)
4. Mala calidad de la imagen

La situación contraria tampoco resulta excepcional, es decir, una imagen radiológica puede sugerir una neumonía en un paciente que en realidad no la sufre. Este hecho puede ser debido también a diferentes causas:

TABLA 2

FALSO DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA POR LA IMAGEN DE LA RX TORAX
1. Lesiones pleuropulmonares antiguas
2. Mala calidad de la imagen
3. Infiltrados pulmonares por otros procesos patológicos

1.2 CONCEPTO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

De acuerdo con la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y guías internacionales publicadas recientemente (ATS/IDSA), bajo el concepto de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se agrupan aquellas infecciones del parénquima pulmonar desarrolladas en el seno de la población general. Hay que tener en cuenta los siguientes matices que no estarían incluidos en este concepto [18,51]

TABLA 3

TIPOS DE NEUMONÍA NO INCLUIDAS EN EL CONCEPTO DE NAC	CONCEPTO
NEUMONIA NOSOCOMIAL	Neumonía que se manifiesta durante la hospitalización o los primeros 15 días después del alta hospitalaria.
NEUMONÍA DEL INMUNODEPRIMIDO	Neumonía que afecta a pacientes que presentan inmunodepresión severa: SIDA, neutropenia o neoplasias hematológicas. Los pacientes con inmunodepresión menor (tratamiento corticoideo a dosis bajas, pacientes con infección VIH sin criterios de SIDA) tienen un patrón etiológico más parecido a la población general y no suelen excluirse del concepto de NAC.
NEUMONÍAS ASOCIADAS A LOS CUIDADOS SANITARIOS	Neumonía que afecta a pacientes en estrecha relación con el medio sanitario: centros de diálisis, hospitalización a domicilio, tratamientos endovenosos, ancianos residentes en instituciones cerradas.
OTRAS INFECCIONES PULMONARES	Tuberculosis, infecciones causadas por otras micobacterias, hongos o agentes oportunistas.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y factores predisponentes

La neumonía adquirida en la comunidad es una infección frecuente. Se calcula que entre el 5 y el 12% de todas las infecciones del tracto respiratorio inferior (y el 3% de todas las infecciones respiratorias) que ven los médicos de atención primaria son neumonías. Sin embargo, su incidencia real es difícil de precisar ya que no se trata de una enfermedad de declaración obligatoria.

Estudios realizados en Finlandia y el Reino Unido han estimado una incidencia que oscila entre 4.7 y 9 casos por 1000 habitantes adultos y año [19] . En España, la incidencia parece algo menor que en el norte de Europa. Así, en dos estudios prospectivos en población adulta realizados en la zona del Maresme (Barcelona), la incidencia anual de neumonía comunitaria osciló entre 1.6 y 2.6 casos por 1000 habitantes [23,24]. De forma similar, en un estudio realizado en Palma de Mallorca, la incidencia acumulada para un periodo de dos años fue de 1.8 casos por 1000 habitantes/año [28].

La incidencia es discretamente superior en varones, y predomina en las edades extremas de la vida, cuando alcanza entre 12-20 casos/1000 habitantes [23,24,67]. En un estudio finlandés, la incidencia anual en niños menores de 5 años fue de 36/1000, en el grupo de edad entre 6 y 59 años fue de 6/1000, entre 60 y 74 años fue de 20/1000 y por encima de 74 años fue de 34/1000 [67].

Se considera que son factores predisponentes las edades extremas de la vida, el tabaquismo, el alcoholismo, la polución ambiental, las enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía congestiva, neoplasias y hepatopatía crónica), la malnutrición, la inmunodeficiencia y la utilización de terapias inmunosupresoras, la esplenectomía y el uso de drogas intravenosas.

Koivula y colaboradores, analizando pacientes adultos de 60 años o más, identificaron como factores de riesgo independientes los siguientes: el alcoholismo, el asma, la inmunosupresión y la edad superior a 70 años [67]. En un estudio similar, restringido a pacientes con neumonía neumocóccica, los factores de riesgo seleccionados fueron los siguientes: demencia, epilepsia, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Aplicando las recomendaciones de las guías y los resultados de las escalas pronosticas, se concluye que el ingreso hospitalario sería recomendable en el 22-51% de los casos y el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) sería necesario entre el 5 y el 10% de los episodios [98,99]. Los demás pacientes podrían tratarse de forma ambulatoria.

Morbilidad y mortalidad

A lo largo de la historia, la neumonía ha sido una de las principales causas de mortalidad. De hecho, a pesar de los avances médicos, las tasas de mortalidad la sitúan en quinto lugar como causa más frecuente de muerte en los países industrializados, tras las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias, las enfermedades cerebrovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [93,100,101] . En estudios poblacionales, la mortalidad varía de 0.1 al 0.7 por 1000 habitantes y año [102,103]. En los pacientes hospitalizados la mortalidad oscila notablemente según los estudios, entre el 3 y el 24%, y si consideramos solo el grupo de pacientes ingresados en la UCI alcanza entre el 22-54% [103,104,105].

La neumonía comunitaria provoca además una morbilidad significativa, ya que es causa de síntomas persistentes, a veces durante semanas o meses, y origina un alto número de días laborables perdidos. En un estudio poblacional reciente se observó que la desaparición de los síntomas requería una media de 5.4 días desde el diagnóstico, mientras que el tiempo medio para la reincorporación a la actividad habitual fue de 23 días.

Los múltiples factores asociados con la morbimortalidad se enunciaron en un meta análisis clásico y se distribuyeron en dos grupos fundamentales: a) dependientes del

paciente, como la edad, los hábitos tóxicos y la existencia de enfermedades asociadas, y b) dependientes del episodio de neumonía, como los hallazgos clínicos, analíticos y radiográficos [93]. Ningún factor pronóstico aislado es capaz de predecir la defunción con suficiente sensibilidad o especificidad, por lo que debemos recurrir a estudios multivariantes, que ofrecen la posibilidad de obtener factores de riesgo independientes.

Desde mediados de la década de los años 90, han aparecido estudios que proporcionan escalas pronosticas capaces de estimar la probabilidad de muerte de un paciente con neumonía comunitaria, a los cuales nos referiremos más adelante.

Consecuencias económicas

Los costes directos asociados a la neumonía comunitaria son altos y están relacionados sobre todo con la hospitalización. En Estados Unidos se calcula que el coste del tratamiento ambulatorio de un episodio de neumonía comunitaria es inferior a 200 dólares, mientras que el coste de un paciente ingresado en el hospital se sitúa aproximadamente en 6.000-7.000 dólares [104].

Bartolomé et al [63], realizaron un estudio prospectivo durante 2 años en el Maresme para determinar el coste que supone la neumonía comunitaria que precisa ingreso hospitalario, la que se puede tratar en su domicilio y la que innecesariamente ingresa. Se observó que el coste por paciente que ingresa ascendía a 1.553 euros de media, mientras que la neumonía tratada en su domicilio tan solo suponía 196 euros. Se objetivó que en el 15.7% de los pacientes que ingresaron, la hospitalización no era necesaria.

Coma y Gurgui [66], se plantearon la forma de ahorrar en el tratamiento de la neumonía comunitaria en nuestros centros asistenciales, destacando el elevado coste que se deriva del manejo de aquellas neumonías que ingresaron sin indicación. Concluyen recomendando la utilización de las guías de manejo de NAC, tanto en la selección del antibiótico como en la aplicación de los criterios de ingreso hospitalario. Para valorar la gravedad del paciente puede ser oportuno basarse en la escala Pneumonia Severity Index (PSI), pudiendose ahorrar recursos económicos con una buena selección del paciente que requiere ingreso. También recomiendan, para las neumonías que se tratan de forma

ambulatoria, administrar un antibiótico efectivo de entrada que minimice los días de enfermedad, los días de baja laboral y los ingresos por progresión clínica.

1.4 GUIAS, RECOMENDACIONES Y ESCALAS PREDICTIVAS

Los avances más significativos aparecidos en los últimos años derivan de la publicación de guías y recomendaciones, tanto nacionales como internacionales, que abarcan prácticamente todos los aspectos relativos al manejo de la neumonía comunitaria, y de la elaboración de escalas predictivas referidas fundamentalmente al pronóstico del paciente y el lugar donde el mismo debería ser atendido. Estas guías pretenden unificar criterios sobre diagnóstico y tratamiento de la neumonía comunitaria, particularmente útiles para médicos poco experimentados.

Entre las guías y recomendaciones cabe destacar las siguientes:

a) **Guía de ATS/IDSA**
b) **Guía de la SER**
c) **Guía de la BTS**
d) **Guía española de la SEPAR**

Mientras que entre las escalas predictivas destacaremos:

a) **La escala pronóstica PSI**
b) **El score CURB-65 y CRB-65**
c) **Factores de riesgo** referidos a ingreso en unidades de cuidados intensivos, estancia prolongada, reingreso, fracaso terapéutico y criterios para establecer estabilidad clínica.

Finalmente, debemos comentar que la aparición de estas guías y escalas predictivas ha fomentado la realización de numerosos estudios con la finalidad de evaluar la fiabilidad y reproducibilidad de las recomendaciones incluidas en ellas. Comentemos a continuación algunas de tales escalas predictivas:

a) PSI

Pronostic Severity Index (PSI) constituye uno de los índices pronósticos más empleados en la actualidad. Fue elaborado por Fine y colaboradores [69], mediante modelos basados en estudios estadísticos multivariables, los cuales obtuvieron una escala pronóstica que estratifica a los pacientes en 5 grupos según su riesgo de defunción.

Para la predicción de la mortalidad combina 20 variables con una asignación de puntos que permite estratificar a los pacientes en 5 categorías: clases I-III (con riesgo de muerte bajo, entre 0,1-2,8%), clase IV (riesgo de muerte moderado, entre 8,2-9,3%) y clase V (riesgo de muerte elevado, entre 27-31%).

En realidad, esta escala tenía como objetivo identificar a los pacientes con neumonía de poca gravedad tributarios de manejo ambulatorio (clases I, II y III). Posteriormente, numerosos estudios han intentado aplicar esta escala a los pacientes que se encuentran en el otro extremo, o sea, los más graves, con el fin de utilizar esta escala pronóstica para establecer criterios de gravedad o incluso de ingreso en UCI. (TABLA 4**)**

TABLA 4. ESCALA DE RIESGO DE FINE: PRONOSTIC SEVERETY INDEX (PSI)

Edad hombres	Años
Edad mujeres	Años - 10
Asilo o residencia	+ 10
Enfermedad neoplásica*	+ 30
Enfermedad hepática[$]	+ 20
Insuficiencia cardíaca congestiva[º]	+ 10
Enfermedad cerebrovascular	+ 10
Enfermedad renal	+ 10
Estado mental alterado[&]	+ 20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min	+ 20
TA sistólica < 90 mmHg	+ 20
Tª < 35 ºC ó > 40 ºC	+ 15
Pulso ≥ 125 l/min	+ 10
pH arterial < 7,35	+ 30
BUN ≥ 30 mg/dl	+ 20
Na < 130 mmol/l	+ 20
Glucosa > 250 mg/dl	+ 10
Hematocrito < 30%	+ 10
pO_2 < 60 mmHg	+ 10
Derrame pleural	+ 10

*Neoplasia se define como cualquier cáncer, excepto el basal o escamoso de piel, activo en el momento del diagnóstico de la neumonía o diagnosticado en el año previo.
[$]Enfermedad hepática se refiere a cirrosis u otras hepatopatías crónicas.
[º]Definida como disfunción ventricular documentada por hallazgos clínicos, radiológicos, ecocardiográficos o ventriculografía.
[&]Se define como desorientación en el tiempo, personal o en el espacio que no sea crónica.

Cálculo del grado de riesgo de Fine
La puntuación de cada paciente es la suma total obtenida según la escala.

Clase I: grupo con mínimo riesgo de complicaciones, definido por:
1. Pacientes ≤ 50 años, sin ninguna comorbilidad previa
2. Ausencia de los siguientes hallazgos físicos:
   Estado mental alterado
   Pulso ≥ 125 lpm
   Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min
   PA sistólica < 90 mmHg
   Tª < 35 ºC ó > 40 ºC

Clase II: puntuación < 70
Clase III: puntuación entre 71 y 90
Clase IV: puntuación entre 91 y 130
Clase V: puntuación > 130

b) CURB65/CRB65

Del mismo modo que la escala PSI, CURB65/CRB65 es una escala pronóstica elaborada para predecir el riesgo de mortalidad en los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad. Fue elaborada en Europa por Lime et al. CURB-65 es un acrónimo de: **C**onfusión, **U**rea, **R**espiración, Presión sanguínea (**B**lood pressure) y edad mayor a **65** años. La misma escala adaptada a nivel extrahospitalario se denomina **CRB-65**, eliminando la urea. Ambas han sido validadas y ofrecen una efectividad similar.

Dicha escala identifica 3 grupos de pacientes: los del grupo 1 (escala 0-1) tienen un bajo riesgo y serían candidatos a ser tratados de forma ambulatoria; los del grupo 2 (escala 2) tienen un riesgo intermedio y se debería considerar la posibilidad de ingreso hospitalario; y los del grupo 3 (escala >2), con un alto riesgo, serian pacientes de ingreso hospitalario y posibles candidatos a ser tratados en UCI [70].

La escala CURB-65/CRB-65, resulta fácil de memorizar y de utilizar tanto en el ámbito extrahospitalario como en un servicio de urgencias por presentar tan solo 4-5 variables fáciles de obtener y siendo consecuentemente poco laborioso el cálculo del riesgo de mortalidad [71,73]. ((TABLA 5)

TABLA 5. SCORES DE SEVERIDAD CURB-65 Y CRB-65 PARA NEUMONÍA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD

Factores clínicos	**Puntos**
Confusión	1
Urea nitrogenada sérica > 19 mg por dL	1
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto	1
Presión arterial sistólica < 90 mm Hg o Presión arterial diastólica ≤ 60 mm Hg	1
Edad ≥ 65 años	1
Puntuación Total	

Score CURB-65	**Mortalidad (%)**	**Recomendación**
0	0.6	Bajo riesgo; considerar tratamiento ambulatorio
1	2.7	
2	6.8	Corta hospitalización o tratamiento ambulatorio estrechamente supervisado
3	14.0	Neumonía severa; hospitalizar y considerar la admisión a cuidados intensivos
4 o 5	27.8	

Score CRB-65	**Mortalidad (%)**	**Recomendación**
0	0.9	Muy bajo riesgo de muerte; usualmente no requiere hospitalización
1	5.2	Riesgo Incrementado de muerte; considerar hospitalización
2	12.0	
3 o 4	31.2	Alto riesgo de muerte; hospitalización urgente

CURB-65 = Confusion (Confusión), Urea nitrogen (Urea nitrogenada), Respiratory rate (Frecuencia respiratoria), Blood pressure (Presión arterial), 65 years of age and older (65 años de edad o más).

CRB-65 = Confusion (Confusión), Respiratory rate (Frecuencia respiratoria), Blood pressure (Presión arterial), 65 years of age and older (65 años de edad o más).

En relación a las escalas pronósticas PSI y CURB-65 se ha comprobado reiteradamente la utilidad de éstas para identificar la gravedad del paciente en el momento del ingreso. Se ha podido constatar también que se correlacionan significativamente con otros aspectos importantes como la duración de la estancia hospitalaria, la decisión de ingreso, la readmisión en 30 días y la utilización de cuidados intensivos y/o la necesidad de ventilación mecánica. Con dichas escalas se pretende mejorar la práctica clínica, dada la constatación de gran variabilidad entre hospitales y entre países en relación al manejo de los pacientes con neumonía comunitaria, fundamentalmente acerca del lugar donde deben ser atendidos. Con la utilización de las escalas pronósticas se han detectado importantes mejoras en la duración de la estancia hospitalaria, la relación de pacientes ingresados y tratados ambulatoriamente, la duración del tratamiento endovenoso, el tipo de antibiótico y la precocidad de su administración, mortalidad y criterios de ingreso en Cuidados Intensivos, entre otros [71,72,73].

OTRAS ESCALAS PREDICIVAS

- **Predecir el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos**

La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) en 1998, elaboró unos criterios de ingreso en la UCI para aquellos pacientes con neumonía, y que se basaban en la presencia de insuficiencia respiratoria o de sepsis grave (TABLA 6).

De forma similar, la guía ATS/IDSA en el 2007, establece como criterios de ingreso en cuidados intensivos los siguientes:

TABLA 6. CRITERIOS DE GRAVEDAD EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC).

Criterios mayores

- Necesidad de ventilación mecánica invasiva
- Shock séptico con necesidad de fármacos vasopresores

Criterios menores

- Frecuencia respiratoria > 30 ciclos/minuto
- Insuficiencia respiratoria severa (PaO_2/FiO_2<250)
- Afectación radiológica multilobar
- Confusión/desorientación
- Urea (BUN) > 20 mg/dl

- **Predecir fracaso terapéutico**

Existen diferentes estudios, gran parte de ellos españoles, en los que se definen los factores de riesgo para presentar fracaso terapéutico en la neumonía comunitaria, el cual se considera en el paciente que tras 72 horas de ingreso de una neumonía correctamente tratada, no presenta la evolución esperada.

Menéndez et al [86,87], dedican diversos trabajos al estudio de este tema, observaron varias causas de fracaso terapéutico: microorganismos resistentes, microorganismos infrecuentes y causas no infecciosas. El principal objetivo de estos estudios es definir los factores de riesgo de presentar fracaso terapéutico para poder actuar sobre ellos y evitarlo. En estos estudios también se observan diferentes factores que disminuyen el riesgo de fracaso terapéutico, a los que denominaremos factores protectores. (TABLA 7).

Otros autores como Rosón B. et al [88], estudian las causas y los factores de riesgo de fracaso terapéutico en la neumonía comunitaria, apareciendo causas y factores nuevos y otros coincidentes con los de Menéndez et al. (TABLA 7).

Un estudio más reciente, realizado por García-Vidal C. y Carratalà J. [89] , pone de manifiesto que tanto el estudio de Menéndez como el de Rosón son complementarios, apareciendo un sumatorio casi perfecto de los factores de riesgo de ambos estudios. TABLA 7.

TABLA 7. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FRACASO TERAPÉUTICO Y FALLO PRECOZ

FACTORES DE RIESGO DE FRACASO TERAPÉUTICO	Menéndez et al.	Roson et al.	García Vidal et al.
Hepatopatía	x		x
Clases IV-V PSI	x	x	x
Leucopenia	x		x
Neumonía multilobar	x	x	x
Derrame pleural	x		x
Signos radiológicos de cavitación	x		x
Neumonía por *legionella*		x	x
Neumonía por gérmenes Gram Negativos		x	x
Terapia discordante a las guías		x	x

- **Predecir estancia hospitalaria**

Prácticamente los mismos autores que estudian el fracaso terapéutico han realizado trabajos en los que destacan factores relacionados con la estancia hospitalaria prolongada, como en el caso de García-Vidal et al [90]. Éstos factores son: edad avanzada, abuso del alcohol, gravedad de la neumonía, tratarse de neumonía aspirativa, presencia de derrame pleural complicado y tiempo hasta la estabilidad clínica.

Menéndez et al en el 2001 [91] estudió la estancia hospitalaria relacionada con las clases bajas (I,II,III) de Fine y las altas (IV-V), pudiendo diferenciar una estancia media de 5 días en las primeras y de 7 días en las segundas. Las causas se pueden estratificar en dos grupos: causas relacionadas con la neumonía, complicaciones, enfermedades de base o comorbilidades y factores no relacionados con la clínica. Las causas directamente relacionadas con la neumonía en todas las clases de riesgo sumaron un 32%. Las complicaciones y la inestabilidad clínica se observó en mayor proporción en las neumonías clasificadas como clase V de Fine. La aparición de hipoxemia, anemia, hipoalbuminemia y complicaciones durante las primeras 72 horas también se asocian con estancia prolongada. Los autores concluyeron que una estancia clínica prolongada es de causa multifactorial, dependiendo de la neumonía y de las comorbilidades asociadas, aunque también se puntualiza que en muchas ocasiones esta estancia hospitalaria prolongada se podría evitar con un mejor manejo clínico.

Menéndez et al en el 2003 [92], realizaron otro estudio, similar al anterior pero con una muestra más grande, 425 pacientes, pertenecientes a 4 hospitales diferentes. En las clases altas de Fine (III-V) se identificaron como factores predictores de estancia prolongada: hipoxemia, presión diastólica baja, derrame pleural, neumonía multilobar y hipoalbuminemia. Los factores predictores en las clases bajas de Fine (I-II) fueron tan solo hipoxemia y derrame pleural.

2. ETIOLOGÍAS

Podemos establecer dos grandes grupos de microorganismos causantes de neumonía adquirida en la comunidad, tanto desde un punto de vista clínico, como desde una visión puramente microbiológica, que es la que más nos interesa en el presente estudio.

2.1 BACTERIAS CONVENCIONALES

Clínicamente se caracterizan por producir un cuadro clínico más grave y con mayor profusión de síntomas y signos (cuadro clínico típico). Por otra parte, microbiológicamente, únicamente las bacterias convencionales pueden ser aisladas en los medios de cultivos convencionales, tales como esputo, líquido pleural o sangre. Por tanto, dado el interés que presentan para nuestro estudio, van a ser objeto de una mayor atención en este capítulo. Son las siguientes:

Streptococcus pneumoniae

Representa el patógeno identificado con mayor frecuencia. Su incidencia varía ampliamente de unos países a otros y entre los diferentes estudios epidemiológicos, pero se sitúa habitualmente entre el 30-50% de los casos de neumonía con diagnóstico microbiológico. Constituye el microorganismo responsable de neumonía comunitaria más común en todos los subgrupos de pacientes que puedan establecerse en función de cualquier variable epidemiológica, clínica o pronóstica.

Muchos autores creen que la verdadera incidencia de neumonía por *S. pneumoniae* está infraestimada, y no pocos autores piensan que es responsable de la mayoría de los casos en los que se desconoce el patógeno. Ruiz-González y colaboradores, en un trabajo

realizado en nuestro hospital, incorporando técnicas de detección de antígeno y PCR sobre muestras obtenidas por punción transtorácica, consiguieron atribuir a *S. pneumoniae* un tercio de los pacientes que permanecían sin etiología tras el empleo de las técnicas convencionales [108].

Haemophilus influenzae

Su incidencia resulta más constante en todos los estudios, oscilando entre el 2% y el 10% de los pacientes. Quizá esto se deba a que el método de detección más habitual, el aislamiento en esputo, utiliza una metodología idéntica en todos los estudios.

Generalmente afecta a pacientes mayores o con patología subyacente, fundamentalmente fumadores o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En un estudio multicéntrico español, entre pacientes con esta patología de base, *H. influenzae* resultó la tercera causa de neumonía, representando un 9% del total [109].

Bacilos Gram negativos

Diferentes bacilos Gran negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y particularmente *Pseudomonas aeruginosa* se describen con cierta frecuencia como causa de neumonía adquirida en la comunidad, habitualmente entre pacientes con enfermedad crónica subyacente, que han recibido tratamientos antibióticos prolongados y asociados a neumonías graves [110] . Su incidencia podría situarse entre el 2-5% de las neumonías comunitarias.

El aislamiento en el esputo o en secreciones respiratorias, la técnica más rentable, genera ciertas dudas sobre la especificidad de los resultados, al no poder discernir entre patógenos y colonizantes; por otra parte, aproximadamente el 20% de estas neumonías dan lugar a bacteriemia.

Anaerobios y flora de la cavidad oral

La aspiración es una causa importante de neumonía comunitaria, asociada al 3-14% de los casos, aunque este factor epidemiológico no está documentado en la mayoría de los estudios. En tales casos, los patógenos de la cavidad oral suelen ser los responsables de la infección pulmonar, entre los que pueden hallarse los microorganismos anaeróbicos. Por desgracia, habitualmente no disponemos de aislamientos microbiológicos y el diagnóstico se realiza en base a la sospecha clínica. Los hemocultivos resultan, casi siempre, negativos [111].

Staphylococcus aureus.

Su importancia real es un tema de controversia. Mientras en series europeas suele considerarse como un agente poco frecuente (menos del 5% de las neumonías), series norteamericanas le sitúan como un patógeno común, con porcentajes superiores al 10% del total de aislamientos, ocupando un segundo lugar por detrás de neumococo [32]. Se ha asociado a pacientes con infecciones respiratorias víricas previas, como el virus influenza [33,34].

La aparición de casos causados por cepas resistentes a oxacilina, constituye un tema preocupante para el futuro. En nuestro medio, debe considerarse en pacientes procedentes de residencias y aquellos englobados bajo el concepto de neumonía asociada a cuidados sanitarios [35].

2.2 MICROORGANISMOS ATÍPICOS

Como hemos señalado previamente, los microorganismos que aparecen a continuación no son detectables mediante los métodos tradicionales de cultivo, entre ellos, los hemocultivos. Suelen causar cuadros clínicos de evolución más subaguda y con sintomatología clínica menos aparente (cuadro clínico atípico).

Mycoplasma pneumoniae

Los casos de neumonía comunitaria debidos a *M. pneumoniae* aparecen de forma uniforme a lo largo de todo el año, aunque cíclicamente pueden aparecer brotes epidémicos. La mayor parte de casos aparecen de manera esporádica o en grupos familiares, afectando esencialmente a gente joven, normalmente de 40 años o menos, donde constituye uno de los agentes detectados con mayor frecuencia.

Chlamydophila pneumoniae

En 1986, se describió una cepa atípica de *Chlamydophila psittaci*, "*C. psittaci* variedad *TWAR*", tras aislarse en infecciones respiratorias de pacientes jóvenes. *C. pneumoniae* fue reconocida definitivamente como una nueva especie en 1989 mediante estudios genéticos [112,113]. Desde entonces, la mayoría de los estudios etiológicos recogen una incidencia de este patógeno cercana al 10%, habiéndose convertido en una de las principales causas de neumonía comunitaria [113]. La interpretación de los métodos diagnósticos, fundamentados en la serología, puede ofrecer resultados de difícil valoración, y algunos autores cuestionan su importancia real.

Coxiella burnetii

C. burnetii es el agente etiológico de la fiebre Q, una zoonosis endémica que como tal es más común en las áreas rurales que las urbanas. Las ovejas, las vacas y las cabras son el reservorio animal del germen. Es una causa rara en la mayoría de los estudios excepto en Nueva Escocia y el norte de España donde puede llegar a ser un agente relativamente común [114].

2.3 LEGIONELLA

Su transmisión a través de sistemas de refrigeración causa epidemias con decenas o centenares de afectados; no obstante, lo más habitual es el hallazgo de casos esporádicos, preferentemente durante periodos cálidos, oscilando entre el 2-6% del total de las etiologías. Alrededor del 55% o más de los casos son debidos al serogrupo 1 [115,116].

Se considera una infección más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, en los que puede causar neumonías graves. Debe sospecharse ante las siguientes situaciones: enfermedad severa, paciente hospitalizado sin otra etiología detectada, ausencia de respuesta a antibióticos Betalactámicos, paciente inmunodeprimido, evidencia de epidemia y presencia de rasgos clínicos sugestivos (diarrea, hiponatremia o manifestaciones neurológicas).

2.4 VIRUS

Los virus parecen ser importantes co-patógenos, llegando a estar presentes en alrededor del 10% de las neumonías de adquisición comunitaria. El virus influenza es sin duda el virus más frecuente y puede favorecer una infección bacteriana posterior por *S. pneumoniae* o *S. aureus*. [117]. La importancia de los virus como causa exclusiva de neumonía comunitaria sigue siendo un tema controvertido, pero indiscutible si atendemos a la descripción de casos con infección por la cepa H1N1 [118] , los casos que hemos presenciado recientemente en la pandemia de gripe A.

2.5 VARIACIONES ETIOLÓGICAS SEGÚN EL ÁMBITO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Las neumonías manejadas en el ámbito ambulatorio están ocasionadas fundamentalmente por *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae.* Son así mismo relativamente frecuentes los demás microorganismos atípicos y los virus; sin embargo, *Legionella spp*, los bacilos Gram negativos y *S. aureus* aparecen como patógenos raros o muy poco habituales [64].

En los estudios realizados entre pacientes ingresados en el hospital, *S. pneumoniae* es de forma destacada el patógeno identificado con mayor frecuencia. Los denominados patógenos "atípicos" y los virus mantienen cierto protagonismo, fundamentalmente *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae.* Entre el 5-10% de neumonías están causadas por *H. influenzae* y bacilos Gram negativos. Finalmente, la neumonía por aspiración y la neumonía por *Legionella spp* producirían, cada uno, alrededor de un 5% de los casos restantes [119,120,121].

En la mayoría de los estudios sobre pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, *S. pneumoniae* y *Legionella spp* causan alrededor del 50% de los casos de neumonía comunitaria grave. Los bacilos Gram negativos constituyen habitualmente la tercera causa, resultando menos frecuentes *S. aureus* y *H. influenzae*. Por el contrario, los gérmenes "atípicos" son menos habituales en las neumonías graves [122,123].

En cualquier ámbito, en alrededor del 5-10% de las neumonías se aisla más de un microorganismo (etiología múltiple).

3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El cultivo de orina, de líquido cefalorraquídeo o de líquido articular, constituyen las técnicas de elección en el diagnóstico de la pielonefritis, la meningitis o la artritis séptica, respectivamente. En tales infecciones, no existe controversia relativa a la indicación o no de dichas exploraciones microbiológicas.

Todo lo contrario ocurre en la neumonía. Disponemos de un elevado número de técnicas diagnósticas y su utilidad práctica está permanentemente en discusión. Ello demuestra que ninguna de ellas presenta niveles suficientes de sensibilidad y especificidad, hecho que aconseja buscar la forma de optimizar al máximo su rendimiento.

A continuación vamos a describir brevemente las ventajas y los inconvenientes de las técnicas utilizadas habitualmente en el diagnóstico etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad.

3.1 EXAMEN DE ESPUTO

Constituye la técnica más antigua pero, sin duda, la que genera mayor controversia [124,125]. La sensibilidad y la especificidad de los resultados son muy variables probablemente en relación con varios factores tales como las condiciones de recogida de la muestra, la rapidez en el procesamiento y la experiencia del microbiólogo que la examina. Cuando es posible cumplir las exigencias de este procesamiento, el examen de esputo puede ser una técnica eficaz.

3.2 ESTUDIO DEL LÍQUIDO PLEURAL

Solamente alrededor del 20% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tienen derrame pleural. Todas las guías recomiendan la práctica de una toracocentesis diagnóstica en aquellos enfermos con derrame superior a 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral ya que la existencia de un empiema inadvertido supone uno de los factores más importantes de fracaso terapéutico en la neumonía comunitaria [51,127].

Junto al examen macroscópico y bioquímico del líquido (pH, glucosa, proteínas, LDH, recuento leucocitario), fundamental en la toma de decisiones inmediatas, debe realizarse una tinción de Gram y un cultivo para bacterias, y en ocasiones para hongos y micobacterias. La determinación de antígenos y la aplicación de las técnicas de PCR pueden proporcionar algunos diagnósticos adicionales a los obtenidos por la tinción y el cultivo [128,129].

3.3 SEROLOGIAS

Permiten únicamente disponer de información retrospectiva, de interés epidemiológico. Deben obtenerse sueros pareados, el primero en la fase aguda de la enfermedad y el segundo entre 4 y 6 semanas después, durante la fase de convalecencia, debiendo demostrarse un incremento de cuatro veces en los títulos iniciales de anticuerpos para aceptarse un diagnóstico firme (seroconversión). Son, desde hace mucho tiempo, las técnicas fundamentales para el diagnóstico de las denominadas neumonías "atípicas": *M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. burnetii,* y virus respiratorios.

3.4 DETECCION DE ANTIGENOS

Durante los últimos 10-15 años se han comercializado diversos tests rápidos de detección de determinados microorganismos tales como el virus respiratorio sincitial, el virus influenza, el plasmodium, *Streptococcus pyogenes* y, en relación a la neumonía comunitaria, *L. pneumophila* y *S. pneumoniae*.

El test de detección de antígeno de *Legionella* en orina ha constituido un gran avance en el diagnóstico de la neumonía causada por este microorganismo. Es un test de inmunocromatografía, rápido y sencillo de realizar, con una buena sensibilidad (80-90%) y una especificidad cercana al 100%, lo cual permite un diagnóstico precoz con una alta fiabilidad. El principal inconveniente radica en que sólo detectan *L. pneumophila* serogrupo I, agente que ocasiona menos del 5% de las neumonías comunitarias [130].

Por otra parte, disponemos de un test para detectar antígeno de neumococo en muestras de orina. En otras muestras tales como líquido cefalorraquídeo o líquido pleural, el test de detección de neumococo parece igualmente útil. Es un test de inmunocromatografía que detecta un polisacárido de la pared celular del neumococo, común a todos los serotipos. Sus principales ventajas son la rapidez (15 minutos utilizando muestras de orina sin concentrar) y su simplicidad. Su sensibilidad es del 50 al 80 %, y la especificidad aparentemente elevada [131,132], si bien se han descritos casos de falsos positivos debido a una infección previa (el antígeno se mantiene en la orina durante semanas tras una infección) o a la colonización orofaríngea por este patógeno. La incorporación de este método diagnóstico permite incrementar el porcentaje de diagnósticos etiológicos entre un 20-25%, pero la utilidad práctica de éste método parece muy escasa, e incluso según una publicación reciente, podría generar errores terapéuticos [65].

3.5 HEMOCULTIVOS

Constituyen la técnica diagnóstica fundamental en la presente tesis y será analizada en detalle en un apartado posterior de la presente introducción

4. LOS HEMOCULTIVOS COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN PATOLOGÍA INFECCIOSA

El hemocultivo es una técnica diagnóstica cuya finalidad es la detección de microorganismos en el torrente circulatorio. Así, la presencia de bacterias en sangre se define como bacteriemia, mientras que el término fungemia tiene el mismo significado pero aplicado a los hongos. De forma paralela, se utilizan los términos de viremia y parasitemia para definir respectivamente la presencia de virus y parásitos en sangre; sin embargo, estos microorganismos requieren sistemas de recogida de muestras y procesamiento de laboratorio específicos. Por tanto, en el concepto clásico, el término de hemocultivos positivos queda restringido al aislamiento de bacterias y hongos en sangre [94].

La presencia de bacteriemia permite definir a la infección respectiva como una enfermedad invasora y comporta consecuencias pronosticas [1,10].

El hemocultivo es una técnica sencilla y barata que no conlleva ningún riesgo para el paciente. En general, se considera útil realizar una toma de sangre destinada a cultivo a todo paciente febril o hipotérmico, con deterioro orgánico o en presencia de alteraciones biológicas (leucocitosis, leucopenia o trombopenia), particularmente cuando se sospecha una enfermedad bacteriana con elevado riesgo de bacteriemia o en ausencia de foco conocido, excluyendo aquellas situaciones donde el ascenso térmico puede fácilmente relacionarse con un proceso no infeccioso. Así, se recomienda la práctica de hemocultivos en pacientes con pielonefritis, infecciones intraabdominales u osteoarticulares, infecciones dérmicas graves, meningitis y neumonías graves, y especialmente en casos de endocarditis o pacientes con neutropenia y fiebre. Los hemocultivos constituyen también una técnica diagnóstica de elección en cuadros generalizados como brucelosis o fiebre tifoidea [94,95].

4.1 PROCEDIMIENTO [126]

Extracción y transporte de la muestra

Las muestras de sangre se obtienen mediante venopunción, en venas distintas, previamente desinfectada la zona con el antiséptico adecuado y siguiendo las técnicas estándar de asepsia.

Es aconsejable extraer la sangre antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano y, si eso nos lo permite, el momento más adecuado es aquel en el que existe un mayor número de bacterias en sangre, hecho que coincide con la aparición de los escalofríos.

Se recomienda obtener de 2 a 3 muestras en 24 horas con un intervalo entre ellas superior a una hora, pero este tiempo a menudo se ve acortado por la necesidad de iniciar el tratamiento antibiótico precozmente. Normalmente es suficiente con la extracción de 10 ml de sangre en cada punción que se reparten a partes iguales en dos frascos para cultivo aerobio y anaerobio, inoculando primero este último evitando la entrada de aire.

Los hemocultivos se enviarán al laboratorio de microbiología inmediatamente. Si ello no fuera posible se incubarían a 35-37 ºC, o se dejarían a temperatura ambiente, nunca en nevera.

Procesamiento inicial en el laboratorio de microbiología

Una vez recibida la muestra en el laboratorio de microbiología, se procede a la ventilación de ésta en condiciones de esterilidad, posteriormente se incuban los hemocultivos de 35 a 37ºC durante un periodo de 5 a 7 días, aunque en los 2 o 3 primeros días se detecta la mayoría de microorganismos que causan bacteriemia. Algunos patógenos necesitan un periodo de incubación más largo, como *Brucella sp.* y bacterias de difícil crecimiento que causan endocarditis, también los hongos necesitan prolongar la incubación.

En los días sucesivos, los frascos deben examinarse a diario durante el periodo que se mantengan en incubación. Este examen se realiza mediante inspección visual o de forma automatizada. Los signos macroscópicos que indican crecimiento bacteriano son la turbidez del caldo, la presencia de colonias bacterianas, la aparición de hemólisis o la producción de gas.

La primera inspección se realiza tras 18-24 horas de incubación. Los frascos con signos macroscópicos de crecimiento se separaran para su procesamiento ulterior. En los hemocultivos sin estos signos, con el fin de detectar lo antes posible la presencia de bacterias, se puede realizar una tinción de naranja de acridina o un subcultivo ciego en medios sólidos.

a. **Tinción Naranja de Acridina**. Permite la visualización de bacterias mediante el examen de la muestra teñida en el microscopio de fluorescencia. Se trata de una técnica sencilla de realizar, que proporciona una información rápida con una elevada sensibilidad y especificidad.

b. **Subcultivo ciego**. Se realiza en los casos en que no se lleva a cabo la tinción con naranja de acridina. Se extrae una muestra de los frascos de hemocultivo y se siembra en Agar chocolate, que se incuba a 35-37ºC en atmósfera del 5-10% de CO2 durante 72 horas. Se examinan las placas diariamente.

Procedimientos realizados cuando los hemocultivos son positivos

Los hemocultivos con signos de crecimiento bacteriano y aquellos en que la tinción con naranja de acridina revele la presencia de microorganismos se procesarán para obtener información sobre la identidad del microorganismo y la sensibilidad a los antimicrobianos.

En primer lugar, se extrae una muestra de los frascos con signos de crecimiento y se realiza una extensión en un porta para efectuar la tinción de Gram. También se realiza un subcultivo en agar sangre, agar chocolate y agar enriquecido. Todos ellos se incuban en medios aerobios y anaerobios.

Las extensiones teñidas con la técnica de Gram se examinan en el microscopio óptico con 1.000 aumentos. Las muestras en las que se haya visualizado algún microorganismo con dicha tinción se sembraran ulteriormente del tubo estéril en los medios adecuados según la información obtenida y se procesarán.

Interpretación de los resultados

La interpretación óptima de los resultados de los hemocultivos requiere en general el conocimiento de la situación clínica del paciente, su enfermedad de base, los factores predisponentes a la infección y los tratamientos antimicrobianos que le han sido administrados. En ausencia de dichas referencias clínicas, la interpretación de los resultados por parte del microbiólogo puede estar sujeta a errores, pero hay datos que pueden ayudarle, como la identidad del microorganismo y el número de frascos en los que ha crecido.

Al analizar los resultados de este método diagnóstico debemos excluir los falsos positivos, considerando como tales al aislamiento de un microorganismo que probablemente ha contaminado la muestra, procedente de la piel u otros medios ajenos al foco séptico, y que en realidad no tiene ninguna implicación en el proceso infeccioso que estamos tratando.

4.2 RENDIMIENTO DE LA TÉCNICA EN DIVERSAS ENFERMEDADES

Los hemocultivos se utilizan como método diagnóstico etiológico en múltiples enfermedades infecciosas que cursan con bacteriemia, siendo este método de gran utilidad para el correcto tratamiento e incluso criterio diagnóstico de determinadas infecciones.

En el caso de la endocarditis, los hemocultivos se utilizan como criterio diagnóstico y a la vez como guía fundamental en la selección del tratamiento. En la endocarditis, la bacteriemia es continua y de poca magnitud. Con dos hemocultivos se aísla el agente etiológico en más del 90% de los casos. Se recomienda obtener al menos 3 hemocultivos con un mínimo de 10 ml de sangre por cultivo. Existe un 10% de endocarditis con hemocultivos negativos, en la mayoría de los casos se debe a la administración previa de antibióticos, aunque también puede tratarse de gérmenes de crecimiento lento o intracelular o formas de infección no bacteriana como los hongos filamentosos (Aspergillus o Mucor) o microorganismos atípicos como *Coxiella burnetii* [20].

En el caso de las bacteriemias por catéter, la realización de hemocultivos y el cultivo de la punta de catéter son de vital importancia. En muchos casos, conocer la etiología y la sensibilidad a los antibióticos puede condicionar el pronóstico del paciente. Los hemocultivos en estos casos poseen una sensibilidad de entre el 72% y el 100% y una especificidad del 89-98% según los diferentes estudios [21,22] .

En las meningitis, los hemocultivos ocupan un segundo lugar entre las técnicas de diagnóstico etiológico, sólo por detrás del cultivo del líquido cefalorraquídeo. La práctica de hemocultivos en esta enfermedad puede ser muy útil ya que poseen una sensibilidad del 40% para el meningococo, 56% para el neumococo y entre 64-69% para otras etiologías [20].

En la artritis séptica esta técnica diagnóstica resulta de gran utilidad como complemento del cultivo del líquido sinovial; y en la pielonefritis como complemento del cultivo de orina. Los hemocultivos resultan positivos en ambos casos en el 50-70% de los casos [20].

En el caso de la fiebre tifoidea y la brucelosis, el hemocultivo constituye el método diagnóstico definitivo. Durante la primera semana tiene un alto índice de positividad para ambas, 80-90%. Posteriormente, la sensibilidad para la fiebre tifoidea disminuye de forma progresiva, pero se mantiene en la brucelosis si no se administra tratamiento correcto [20].

En todos los casos referidos previamente, la práctica de hemocultivos se contempla como una técnica de rutina, de utilidad indiscutible. Por el contrario, para otras muchas infecciones, el rendimiento de los hemocultivos es mucho menor, y la realización de hemocultivos se cuestiona o incluso se desestima completamente.

Una de ellas es la celulitis convencional, en la que los hemocultivos son positivos en tan solo un 4% de los casos[79]. Un caso completamente diferente es la celulitis periorbitaria en concreto la orbitaria postseptal, enfermedad potencialmente mortal, y en que los hemocultivos son positivos en un 40-50% de los pacientes [80].

En las infecciones del aparato digestivo, tan solo son rentables los hemocultivos en aquellas patologías con criterios de gravedad y donde existe una tanto por ciento de bacteriemia elevado, caso de la peritonitis bacteriana, donde hasta el 75% de los casos de peritonitis primaria y 25% de los casos de peirtonitis secundaria, tienen hemocultivos positivos. En comparación, en otros procesos abdominales, el rendimiento es tan bajo que no se contempla como parte del diagnóstico; por ejemplo, la colecistitis. En el caso de las gastroenteritis agudas, estaría indicado realizar hemocultivos en situaciones especiales en las que se sospechen gérmenes raros o procesos graves que precisen ingreso hospitalario, así como en pacientes inmunodeprimidos [81] .

En un estudio realizado por Torras-Comamala et al [68] sobre hemocultivos realizados en un servicio de urgencias, se evaluó la probabilidad de bacteriemia en diferentes enfermedades infecciosas, a partir de los hemocultivos solicitados por los facultativos (TABLA 8).

TABLA 8. PORCENTAJES DE BACTERIEMIA EN DIFERENTES PROCESOS INFECCIOSOS

PROCESOS INFECCIOSOS	BACTERIEMIA (%)
Pielonefritis	47/113 (42%)
Neumonía	23/164 (14%)
Proceso séptico abdominal	18/50 (36%)
Fiebre sin foco en paciente neutropénico	4/27 (15%)
Celulitis	2/10 (20%)
Meningitis	4/8 (50%)
Endocarditis	6/6 (100%)
Infecciones de vías respiratorias	1/109 (1%)
Infecciones de vías urinarias bajas	0/12 (0%)

4.3 FACTORES PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA

Debido a la variabilidad en el rendimiento de los hemocultivos, y debido a la existencia de enfermedades no infecciosas o de infecciones no bacteriémicas como responsables de cuadros febriles sugestivos de infección bacteriana, se ha intentado elaborar varios modelos de predicción clínica de bacteriemia en pacientes con sospecha de enfermedad bacteriémica, o simplemente en pacientes con fiebre.

En 1990, Bates et al [1,2] identificaron una serie de predictores clínicos de bacteriemia en pacientes adultos hospitalizados con fiebre. Desarrollaron y validaron un modelo de predicción clínica que permitió estratificar a los pacientes. Obtuvieron 6 variables predictoras: temperatura igual o mayor de 38.3 ºC, presencia de enfermedad fatal, adicción a drogas por vía parenteral, escalofríos, abdomen agudo y comorbilidad. En ausencia de todas ellas, la probabilidad de bacteriemia era tan solo del 2%. La escasa reproductibilidad del modelo se puso en evidencia en estudios de validación realizados por otros investigadores [1,3].

Posteriormente Mylotte et al [3] construyeron un nuevo modelo capaz de clasificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo de bacteriemia. El poder predictivo de esta escala fue menor, probablemente por tratarse de pacientes de mayor edad, fundamentalmente con enfermedad médica y a una diferente sistemática de actuación.

Jaimes et al [9] en el 2004 analizaron también las variables relacionadas con bacteriemia en una cohorte de pacientes hospitalizados en Colombia de características similares a los pacientes de los dos trabajos anteriores. Las variables que se relacionaron con bacteriemia fueron: edad mayor o igual a 30 años, frecuencia cardíaca mayor o igual a 90 latidos por minuto, temperatura igual o mayor de 37.8 ºC, recuento de leucocitos mayor o igual a 12000 células/microL, utilización de vía central y tiempo de hospitalización mayor o igual a 10 días.

También en España se han llevado a cabo estudios similares. Lizarralde et al[10] elaboran un modelo de predicción clínica entre los pacientes ingresados durante un periodo de 12

meses en el servicio de Medicina Interna de Basurto (Bilbao) y a los que se les practicó hemocultivos dentro de las primeras 48 horas de ingreso. Los pacientes se distribuyeron en dos subgrupos: dos tercios de los pacientes se utilizaron como subgrupo de derivación, para obtener las variables predictivas de bacteriemia; mientras que el tercio restante se utilizó como subgrupo de validación. Se identificaron 9 variables significativas en el análisis multivariante (TABLA 9).

TABLA 9. GRUPO DE DERIVACIÓN. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Variable	B	EE	OR (IC del 95%)	p	Puntos
Foco urinario	1,52	0,34	4,56 (2,36-8,83)	< 0,001	3
Temperatura ≥ 38,3 °C	1,40	0,38	4,08 (1,92-8,65)	< 0,001	2
Desviación izquierda	1	0,49	2,73 (1,05-7,11)	< 0,05	1
VSG ≥ 70 mm/h	0,73	0,33	2,07 (1,08-3,98)	< 0,05	1
Albúmina < 3 g/dl	0,66	0,32	1,93 (1,02-3,64)	< 0,05	1
PCR ≥ 12 mg/dl	0,66	0,32	1,93 (1,03-3,62)	< 0,05	1
Plaquetas < 200 × 10⁹/l	0,62	0,32	1,87 (0,99-3,51)	0,05	1
Urea ≥ 50 mg/dl	0,60	0,32	1,83 (0,98-3,46)	0,06	1
Glucemia ≥ 140 mg/dl	0,59	0,32	1,81 (0,96-3,40)	0,07	1
Constante	−4,58	0,58			

B: coeficiente; EE: error estándar del coeficiente; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

Mediante un sistema de puntuación, acorde con el valor predictivo de cada variable se definieron 4 grupos de prevalencia creciente de bacteriemia en el subgrupo de derivación, confirmándose su poder predictivo en el subgrupo de validación interna. Así en el grupo de riesgo bajo (30% casos) la prevalencia de bacteriemia fue del 3%, en los que se aconsejaría prescindir de la práctica de hemocultivos. En el grupo de riesgo alto, la prevalencia de bacteriemia fue del 69%, pacientes en los que la rentabilidad de los hemocultivos resultaba incuestionable, y en los cuales, además, era aconsejable realizar una monitorización clínica estrecha y un tratamiento agresivo.

Todos estos estudios, sin embargo, tienen una limitación importante. Han sido diseñados para una población muy heterogénea de pacientes, entre los cuales se hallan pacientes con patologías infecciosas muy variadas o incluso pacientes sin enfermedades infecciosas. En cierta medida, podrían utilizarse entre pacientes con fiebre sin foco determinado, para distinguir entre enfermedades infecciosas graves e infecciones banales o procesos no infecciosos. Por tanto, estos resultados no serán extrapolables a poblaciones más homogéneas, como las que abarcan a pacientes con una patología muy determinada, caso de la neumonía adquirida en la comunidad.

Torras-Comamala et al [68], estudiaron una muestra de 603 paciente a los que se les practicó hemocultivos en el servicio de Urgencias, intentando relacionar la temperatura con el resultado positivo de los hemocultivos. Mediante análisis multivariante, descartaron esta asociación para comprobar que la presencia de bacteriemia está directamente relacionada con la enfermedad bacteriémica que presenta el paciente, y no con el nivel térmico. Como factor asociado a la presencia de bacteriemia también observaron la ausencia de antibioterapia previa y la presencia de shock.

5. LOS HEMOCULTIVOS EN EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA

5.1 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA TÉCNICA

Tan solo entre el 5-15% de los hemocultivos practicados a los pacientes con neumonía comunitaria resultan positivos [94,95,96] , un porcentaje similar deben considerarse como contaminados [94,95,96,97]. Sin embargo, si excluimos a los microorganismos contaminantes habituales que muy raramente podrían ser responsables de esta enfermedad, los microorganismos aislados deben considerarse como patógenos indiscutibles causantes de la neumonía; la especificidad de la técnica es muy elevada.

Debido a este bajo rendimiento, la recomendación de realizar de forma sistemática hemocultivos a los pacientes con neumonía comunitaria resulta un tema controvertido [114,107]. Mientras algunos autores recomiendan realizar tratamientos empíricos, desestimando la práctica de hemocultivos; otros expertos opinan que la obtención de hemocultivos resulta fundamental para el correcto manejo de algunos pacientes, a lo que debemos añadir su elevado valor epidemiológico y pronóstico [106,24]. Con una visión más práctica, la mayoría de profesionales se inclina por hacer un uso razonado de la técnica, empleándola en casos graves o ante determinadas características basales de los enfermos, tal como recomiendan las guías. Sin embargo, no disponemos de evidencia científica que nos muestre cuál de dichas actitudes resulta la más idónea.

En la neumonía comunitaria, el microorganismo más frecuentemente aislado en los hemocultivos es el neumococo, el cual se halla en aproximadamente el 80% de los casos. A continuación se encuentran, por orden de frecuencia, *H. influenzae*, diversos bacilos Gram negativos y *S. aureus* [7,29,30]. Como podemos observar en la tabla siguiente, los agentes etiológicos causantes de neumonía comunitaria guardan correlación con los gérmenes más habitualmente aislados en los hemocultivos (TABLA 10).

TABLA 10. PATÓGENOS CAUSANTES DE NEUMONÍA

Microorganisms	Group 1 (Intubated Patients, n = 106)	Group 2 (Nonintubated Patients, n = 98)	Overall (n = 204)	Mortality Rate (n = 49)
S pneumoniae	24 (22.6)	17 (17.3)	41 (20.1)	7 (17)
L pneumophila	16 (15.1)†	7 (7.1)	23 (11.2)	5 (21.7)
H influenzae	8 (7.5)	3 (3.0)	11 (5.3)	3 (27.2)
P carinii	3 (2.8)	7 (7.1)	10 (4.9)	4 (40)
P aeruginosa	7 (6.6)†	1 (1.0)	8 (3.9)	7 (87.5)
S aureus	2 (1.8)	3 (3.0)	5 (2.4)	2 (40)
E coli	2 (1.8)	0	2 (0.9)	1 (50)
Anaerobic flora mixed	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
N asteroides	2 (1.8)	0	2 (0.9)	1 (50)
M tuberculosis	2 (1.8)	0	2 (0.9)	1 (50)
Mycoplasma sp.	0	2 (2.0)	2 (0.9)	
E aerogenes	1 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (50)
Klebsiella pneumoniae	0	1 (1.0)	1 (0.5)	
Moraxella catarrhalis	1 (0.9)	0	1 (0.5)	
Streptococcus pyogenes	1 (0.9)	0	1 (0.5)	
B fragilis	1 (0.9)	0	1 (0.5)	
Neisseria meningitidis	1 (0.9)	0	1 (0.5)	
Epstein-Barr virus	0	1 (1.0)	1 (0.5)	
Chlamydia pneumoniae	0	1 (1.0)	1 (0.5)	
Gram-positive cocci	0	1 (1.0)	1 (0.5)	
Unknown	35 (33.0)	52 (53.1)†	87 (42.6)	17 (34.7)

*Data are presented as No. (%).

†$p < 0.05$ comparing intubated and nonintubated patients.

5.2 ESTUDIO SOBRE FACTORES PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Existen diversos estudios que correlacionan bacteriemia con diferentes enfermedades de base. Así, Viasus et al [82], realizaron un estudio observacional en el que compararon dos grupos de pacientes: inmunocompetentes y pacientes con cirrosis hepática. Se observó que los pacientes con cirrosis eran más jóvenes (61.8 vs 66.8), presentaban con mayor frecuencia disminución del nivel de consciencia (33% vs 14%), tenían mayor incidencia de shock séptico (13% vs 6%) y pertenecían en mayor medida a grupos de PSI elevado (clases IV-V) (74% vs 58%), que los pacientes inmunocompetentes. De igual forma se observó un porcentaje superior de bacteriemia en los afectos de cirrosis respecto a los no inmunodeprimidos (22% vs 13%). Se concluyó que los pacientes con cirrosis hepática presentaban un cuadro clínico diferente asociado a mayor riesgo de bacteriemia y de mortalidad.

Salami AK et al [83], realizaron un estudio prospectivo en el que analizaban, durante 6 meses, la evolución de pacientes con SIDA, según adquirieran o no una neumonía. A pesar de tratarse de un corto periodo de tiempo y de una muestra pequeña (100 pacientes), tiene un valor observacional importante. Predominaron *S. pneumoniae* y *S. aureus*, como gérmenes aislados en mayor proporción (22% ambos). Asociado a un mayor grado de inmunosupresión, se observaba un cambio en la microbiología, apareciendo microorganismos tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aureginosa* y *Escherichia coli* (11% cada uno). El porcentaje de pacientes con bacteriemia fue muy elevado, siendo los hemocultivos positivos en el 67% de los casos.

En un estudio de Fernández Guerrero et al [84], en el que estudiaron el impacto de las resistencias de los betalactámicos en pacientes inmunocomprometidos sin SIDA, se observó que la incidencia de neumococemia es superior en los inmunodeprimidos respecto a los inmunocompetentes (34.7 % vs 6.8%).

También existen estudios que relacionan gravedad o mal pronóstico (grupos IV-VI PSI) con riesgo de bacteriemia, como en la publicación de Spindler C et al [84], Estos autores, evaluando varias escalas pronosticas (PSI, CURB-65, Reglas modificadas de la Sociedad Torácica Americana para el ingreso en UCI), observaron un aumento progresivo en la incidencia de bacteriemia en la neumonía neumocóccica; así, atendiendo a la escala del PSI, existía un 12% de bacteriemia en el grupo III y un 27% en el grupo IV.

Garau J et al [85] analizaron el valor pronóstico de los hemocultivos. Realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo en el que pretendían identificar los factores relacionados con una larga estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes ingresados por neumonía comunitaria. Obtuvieron como factores relacionados con una elevada mortalidad: estar incluido en las clases IV-V de grupos PSI, tener una neumonía multilobar y requerir ingreso en UCI. Los pacientes que presentaron hemocultivos positivos y en los que se habían seguido las guías de tratamiento de la neumonía comunitaria tenían una menor mortalidad, sugiriendo los autores que el resultado microbiológico había favorecido el tratamiento de los pacientes.

Sin embargo, hasta la fecha, únicamente Matersky [25] et al han intentado realizar un estudio global, incluyendo una diversidad de parámetros a fin de seleccionar aquellos que fueran predictivos de bacteriemia, estudio que fue publicado en 2004. Estos autores analizaron retrospectivamente los datos de 13.043 pacientes hospitalizados por neumonía, por sepsis o por insuficiencia respiratoria supuestamente secundaria a una neumonía en centros acogidos al programa de ayuda médica a los ancianos (USA). Constituía pues un grupo de población muy seleccionado, mayoritariamente ancianos (edad media de 79 años), y con una elevada prevalencia de comorbilidad. A partir de esta población, realizaron un estudio de derivación, seleccionando variables predictivas de bacteriemia, y aplicaron los resultados a una cohorte que utilizó como grupo de validación. Las características de estos pacientes se muestran en la TABLA 11.

TABLA 11. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO DE METERSKY ET AL [25]

Patient Characteristics	Derivation Cohort (% of Patients Unless Otherwise Noted) (*n* = 13,034)	Validation Cohort (% of Patients Unless Otherwise Noted) (*n* = 12,771)
Demographic characteristics		
Mean age (SD), yr	77 (11.8)	77 (12.0)
Male	49	49
African American/Hispanic	9	9
Admitted from nursing facility	23	23
Antibiotics before BCs	39	40
PORT PSI Class IV or V	72	71
Comorbidities		
Immunosuppression	19	19
CHF	30	32
Cerebrovascular disease	21	23
Diabetes	24	26
Neoplastic disease	10	9
Splenectomy	1	1
Liver disease	2	2
Dialysis	3	3
Physical exam findings		
Respiratory rate ≥ 30/min	25	22
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	4	4
Temperature < 35 C° or ≥ 40 C°	3	3
Pulse ≥ 125/min	13	13
Laboratory and radiographic data		
Blood urea nitrogen ≥ 30 mg/dl (11 mmol/L)	29	32
Sodium < 130 mmol/L	6	6
Glucose ≥ 250 mg/dl (14 mmol/L)	8	7
WBC < 5,000/mm³ or > 20,000/mm³	20	21
Arterial pH < 7.35	7	7
Multilobar infiltrate	39	39
Pleural effusion	26	26
Processes and outcomes of care		
Admitted to intensive care unit	15	13
Mechanical ventilation during first 24 h	4	4
Mean length of stay (SD), d	6.7 (6.7)	6.7 (6.2)
Median length of stay, d	5	5
30-day mortality	15	15

Definition of abbreviations: BCs = blood cultures; CHF = congestive heart failure; PORT PSI = pneumonia patient outcomes research team pneumonia severity index; WBC = white blood cell.

Cabe remarcar que el espectro etiológico descrito en el estudio resulta sorprendente en nuestro medio. Sólo el 37% de las bacteriemias fueron causadas por *S. pneumoniae* cuando éste debería representar como mínimo dos tercios del total de aislamientos; detectándose por el contrario un porcentaje relativamente muy elevado de bacilos Gram-negativos, *S. aureus* y microorganismos infrecuentes en patología respiratoria. Los aislamientos hallados por estos autores aparecen en la TABLA 12.

TABLA 12. HEMOCULTIVOS AISLADOS DE PACIENTES DEL GRUPO DE DERIVACIÓN Y DEL GRUPO DE VALIDACIÓN [25].

Bacteria Isolated	Derivation Cohort (*n = 13,034*) n (%)	Validation Cohort (*n = 12,771*) n (%)
Pathogens	n = 886	n = 954
Streptococcus pneumoniae	324 (37%)	341 (36%)
Escherichia coli	121 (14%)	118 (12%)
Staphylococcus aureus	120 (14%)	160 (17%)
Klebsiella pneumoniae	38 (4%)	35 (4%)
Pseudomonas aeruginosa	29 (3%)	23 (2%)
Streptococcus sp. (other)	27 (3%)	26 (3%)
Enterococcus sp.	27 (3%)	38 (4%)
Hemophilus influenza	24 (3%)	27 (3%)
Viridans streptococci	24 (3%)	37 (4%)
Other	195 (22%)	182 (19%)
Contaminants	n = 643	n = 583
Coagulase-negative staphylococci	582 (91%)	520 (89%)
Corynebacterium (except *C. diptheriae*)	24 (4%)	28 (5%)
Bacillus sp.	19 (3%)	17 (5%)
Clostridium perfringens	13 (2%)	2 (0%)
Other*	32 (5%)	28 (5%)

The number of isolates is calculated on the basis of the first two blood cultures collected within 36 h of presentation.

* Other contaminants include unspecified *Clostridium*, *Micrococcus* sp., *Corynebacterium diptheriae*, and *Propionibacterium acnes*.

Mediante análisis univariante y multivariante, el estudio les permitió seleccionar un conjunto de 8 variables epidemiológicas, clínicas y analíticas, independientemente relacionadas con la aparición de bacteriemia (TABLA 13). La aplicación del modelo al grupo de validación reproduce los hallazgos obtenidos en el grupo de derivación.

TABLA 13 PREDICTORES INDEPENDIENTES DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD [25].

Characteristic	Derivation Cohort OR (*95% CI*)	Validation Cohort OR (*95% CI*)
Prior antibiotics	0.5 (0.5–0.6)	0.5 (0.5–0.6)
Comorbidities		
Liver disease	2.3 (1.6–3.4)	1.4 (1.0–2.2)
Vital signs		
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	1.7 (1.3–2.3)	1.8 (1.4–2.3)
Temperature < 35 C° or ≥ 40 C°	1.9 (1.4–2.6)	1.5 (1.1–2.1)
Pulse ≥ 125/min	1.9 (1.6–2.3)	1.7 (1.4–2.0)
Laboratory and radiographic data		
Blood urea nitrogen ≥ 30 mg/dl (11 mmol/L)	2.0 (1.8–2.3)	2.2 (1.9–2.5)
Sodium < 130 mmol/L	1.6 (1.3–2.1)	1.8 (1.4–2.2)
WBC < 5,000/mm³ or > 20,000/mm³	1.7 (1.4–2.0)	1.9 (1.6–2.2)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio; WBC = white blood cell.

Con estas variables seleccionadas, crean un score que permitía estratificar a los pacientes en 3 grupos de riesgo de bacteriemia: leve, moderado y alto (TABLA 14).

TABLA 14. RIESGO DE BACTERIEMIA ACORDE CON EL NÚMERO DE PREDICTORES PRESENTES [25]

		Derivation Cohort		Validation Cohort	
Risk of Bacteremia	No. of Clinical Predictors and Prior Antibiotic Status	No. of Patients	No. Bacteremic (%)	No. of Patients	No. Bacteremic (%)
Low	Zero predictors and prior antibiotics	2,243	53 (2%)	2,245	61 (3%)
Moderate	Zero predictors and no prior antibiotics	1,902	94 (5%)	1,979	95 (5%)
Moderate	One predictor and prior antibiotics	3,659	160 (4%)	3,240	155 (5%)
High	One predictor and no prior antibiotics	2,933	257 (9%)	2,890	267 (9%)
High	≥ Two predictors	2,297	322 (14%)	2,417	376 (16%)
	All patients	13,034	886 (7%)	12,771	954 (7%)

En los pacientes incluidos en el grupo de bajo riesgo, los autores proponen no realizar hemocultivos; en realidad, en estos 2.243 pacientes, sólo 53 hemocultivos fueron positivos (con un porcentaje de bacteriemia del 2%). En los pacientes del grupo de riesgo moderado proponen realizar solo un hemocultivo (porcentaje de bacteriemia del 5%). Y en los pacientes incluidos en el grupo de riego elevado, se realizarían dos hemocultivos (porcentaje de bacteriemia del 12%). (TABLA 15).

TABLA 15. HERRAMIENTA DE SOPORTE DE TOMA DE DECISIONES PARA LA OBTENCIÓN DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD [25].

		Derivation Cohort				Validation Cohort			
Risk of Bacteremia*	Suggested No. of Blood Cultures	No. of Patients	No. of Blood Cultures Avoided†	No. of Patients with bacteremia	No. of Bacteremias That Would Be Detected, n (%)	No. of Patients	No. of Blood Cultures Avoided†	No. of Patients with Bacteremia	No. of Bacteremias That Would Be Detected, n (%)
Low	Zero blood cultures	2,243	4,486	53	0 (0)	2,245	4,490	61	0
Moderate	One blood culture	5,561	5,561	254	201 (79)‡	5,219	5,219	250	206 (82)‡
High	Two blood cultures	5,230	0	579	579 (100)	5,307	0	643	643 (100)
All patients		13,034	10,047 (39%)	886	780 (88)	12,771	9,709 (37%)	954	849 (89)

* As defined in Table 4.
† Compared with the number of blood cultures if each patient had two blood cultures performed.
‡ When one blood culture is recommended, the indicated number of bacteremias that would be detected is based on the result of the first blood culture performed.

5.3 RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS

Las recomendaciones de las diversas guías sobre la indicación de hemocultivos en los pacientes con neumonía comunitaria son bastante inconcretas por falta de evidencias científicas y por existir opiniones diversas entre los propios expertos.

1) Guía de ATS/IDSA [51]: según los autores que elaboraron estas recomendaciones, los hemocultivos no deberían practicarse a los pacientes con neumonía no grave, de manejo ambulatorio, mientras que sería opcional para los pacientes que requieren ingreso hospitalario, aconsejándose particularmente en aquellos pacientes muy graves y en aquellos que cumplen determinadas características, fundamentalmente epidemiológicas, tal como se expone en la TABLA 16**.**

TABLA 16. INDICADORES CLÍNICOS PARA UN DIAGNÓSTICO MÁS COMPLETO. RECOMENDACIONES DE ATS/IDSA [51].

Indication	Blood culture	Sputum culture	*Legionella* UAT	Pneumococcal UAT	Other
Intensive care unit admission	X	X	X	X	X[a]
Failure of outpatient antibiotic therapy		X	X	X	
Cavitary infiltrates	X	X			X[b]
Leukopenia	X			X	
Active alcohol abuse	X	X	X	X	
Chronic severe liver disease	X			X	
Severe obstructive/structural lung disease		X			
Asplenia (anatomic or functional)	X			X	
Recent travel (within past 2 weeks)			X		X[c]
Positive *Legionella* UAT result		X[d]	NA		
Positive pneumococcal UAT result	X	X		NA	
Pleural effusion	X	X	X	X	X[e]

NOTE. NA, not applicable; UAT, urinary antigen test.
[a] Endotracheal aspirate if intubated, possibly bronchoscopy or nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage.
[b] Fungal and tuberculosis cultures.
[c] See table 8 for details.
[d] Special media for *Legionella*.
[e] Thoracentesis and pleural fluid cultures.

2) Guía de la SEPAR [48]: los expertos que elaboraron esta guía consideran que los hemocultivos no son necesarios en la neumonía comunitaria de manejo ambulatorio. Si ésta precisa ingreso hospitalario, deben realizarse 2 hemocultivos seriados antes de la administración del antibiótico.

3) Guía de la BTS [49]: según las recomendaciones de esta guía, es necesaria la realización de 2 hemocultivos antes de la administración del antibiótico en toda neumonía comunitaria que precisa ingreso hospitalario. Tienen en consideración el valor pronóstico añadido que aporta la realización de hemocultivos.

4) Guía de la ERS [50]: los autores de estas recomendaciones también recomiendan la realización de hemocultivos en las neumonías comunitarias que precisan ingreso y no los recomiendan en aquellas neumonías de manejo ambulatorio.

II. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La práctica de hemocultivos en el estudio etiológico de la neumonía comunitaria es un tema controvertido. La realización del presente trabajo surge de las siguientes hipótesis:

1. El riesgo de bacteriemia en la neumonía comunirtaria puede ser variable y estar relacionado con determinadas características del cuadro clínico o circunstancias basales del paciente.
2. El reconocimiento de unos parámetros asociados a mayor o menor riesgo de bacteriemia permitiría estratificar a los pacientes en base a los beneficios potenciales que la práctica de hemocultivos podría aportar.
3. Debería tratarse de unas variables de facil obtención, disponibles en la cabecera del enfermo y no sujetas a apreciaciones subjetivas del médico o del propio paciente.
4. En base a esta selección de variables, podríamos omitir la realización de esta técnica diagnóstica en un subgrupo de pacientes con riesgo calculado de bacteriemia bajo o muy bajo
5. Por el contrario, en otro subgrupo de sujetos, con un elevado riesgo de bacteriemia, el rendimiento previsible derivado de la extracción de hemocultivos sería mucho más elevado y justificar plenamente su realización.

III. OBJETIVOS

1. Identificar las variables predictivas de bacteriemia en el paciente con neumonía comunitaria
2. Establecer un score que nos permita determinar el riesgo de bacteriemia de cada paciente con neumonía comunitaria y estratificar a los pacientes en subgrupos, con bajo, medio o alto riesgo.
3. Validar el score, tanto a nivel de nuestro centro como en poblaciones procedentes de otros centros asistenciales, reconociendo el valor predictivo del score en cualquier paciente con neumonía comunitaria.
4. Demostrar que el score facilita la toma de decisiones de los facultativos en el manejo del paciente con neumonía comunitaria

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. COMPOSICIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se compone de 2 partes (GRÁFICO 1): **ESTUDIO PRELIMINAR y ESTUDIO DEFINITIVO.**

A. ESTUDIO PRELIMINAR:

En una primera parte, se realizó un análisis de los datos contenidos en una base de datos ya existente y que incluía 707 pacientes con neumonía comunitaria atendidos durante los 6 años previos (enero de 1999 a diciembre de 2004) en el Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. En aquellos casos en los que la información contenida en la base de datos era incompleta, o para aquellas variables no recogidas en esta base de datos original, se recurría a las historias clínicas para completar la información.

B. ESTUDIO DEFINITIVO: (GRAFICO 2)

Con la información y la experiencia obtenida tras la realización del estudio preliminar, se diseñó un segundo estudio destinado a facilitar unos resultados de mayor utilidad práctica, exentos de errores metodológicos. Este segundo estudio comprende tres apartados: a) **estudio retrospectivo de derivación,** b) **estudio retrospectivo de validación interna** y c) **estudio prospectivo de validación externa.**

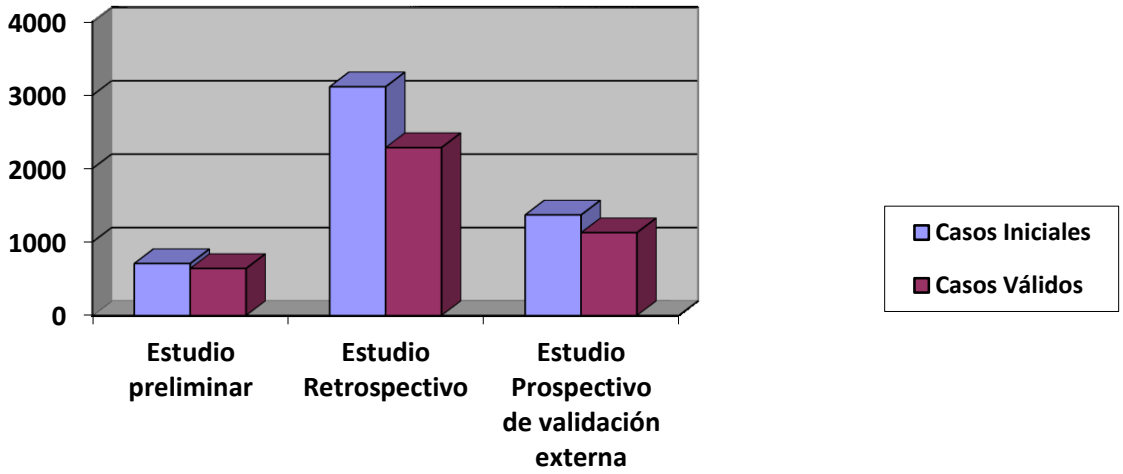
a) y b) Estudios retrospectivos.

Se dispuso de todos los pacientes recogidos en las bases de datos del Hospital Arnau de Vilanova y de l´Hospital de Bellvitge, durante los últimos 10 años (enero de 1998 a diciembre de 2007). En ambos centros existe un protocolo de recogida de datos similar en sus variables fundamentales, concebidas mediante unas definiciones comparables. Tales pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos subgrupos: el primero, constituido por el 60% de los casos, fue utilizado como grupo de derivación, con la finalidad de seleccionar las variables asociadas significativamente a la presencia de bacteriemia; y el segundo, constituido por el 40% restante de la población, fue utilizado como grupo de validación interna.

c) Estudio prospectivo de validación externa.

Para este tercer subgrupo, de validación externa, se utilizó la información recogida en una base de datos de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) sobre pacientes con neumonía comunitaria atendidos en 13 hospitales repartidos por toda la geografía española, atendidos en un periodo de 2 años (enero de 2005 a diciembre de 2007). Los pacientes fueron recogidos prospectivamente atendiendo a diversos objetivos, uno de los cuales era validar nuestro estudio inicial, y en el mismo se incorporó la definición de variables y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en el estudio retrospectivo (FIGURA 1).

GRAFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE LA TOTALIDAD DEL ESTUDIO

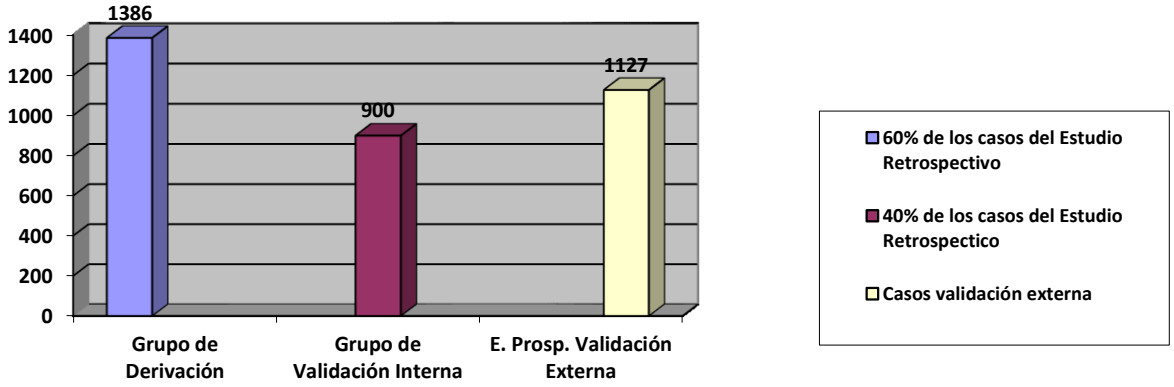


De la población inicial, se excluyó los los siguientes sujetos:

1) aquellos pacientes a los que les falta una o más de las variables que aparecieron como significativas en el estudio estadístico univariante, circunstancia que de por sí el método multivariante los excluiría y

2) aquellos pacientes a los cuales no se obtuvo hemocultivos al ingreso. Por ello podemos hablar de casos iniciales y de casos válidos..

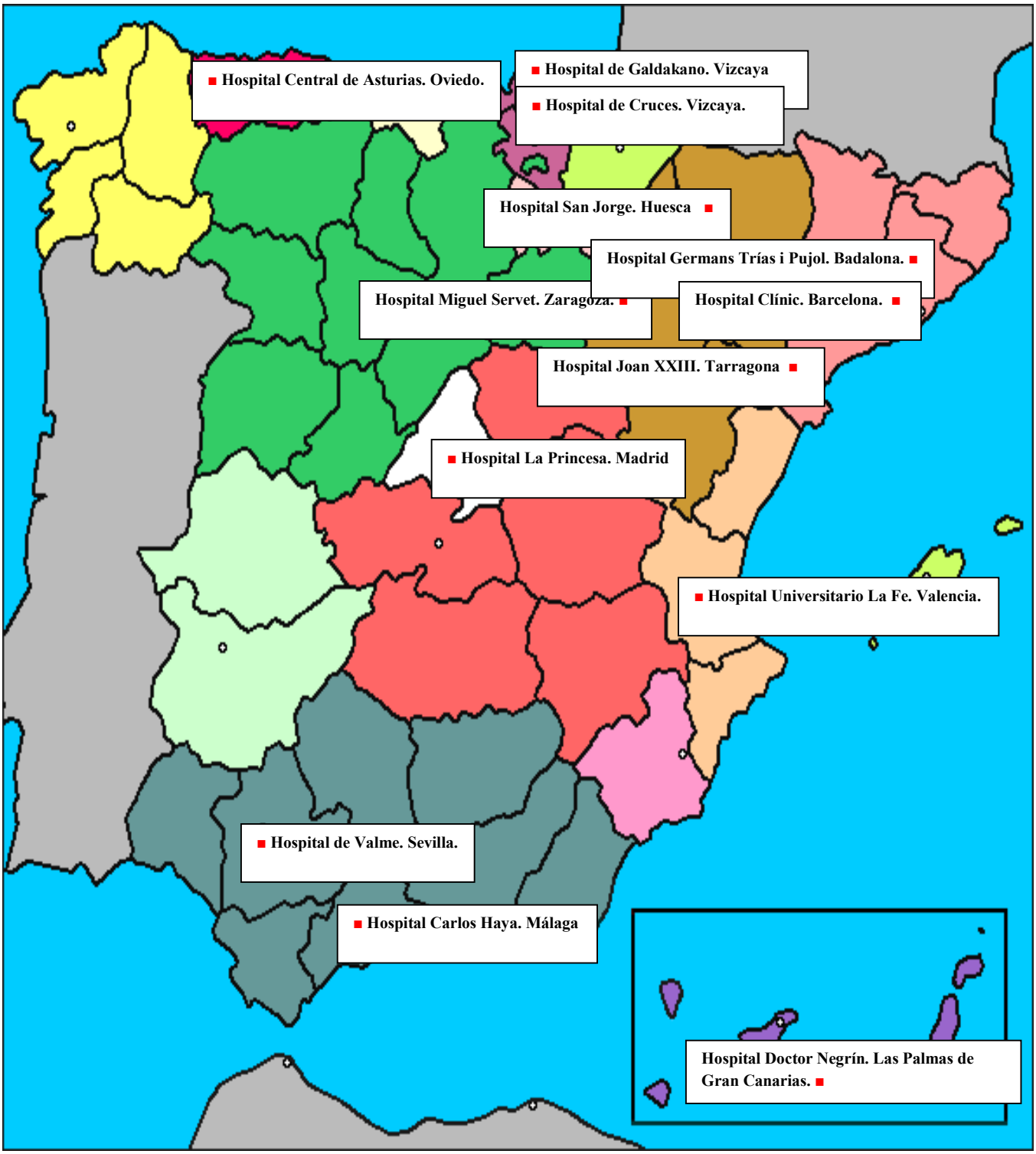
GRAFICO 2. ESTUDIO DEFINITIVO



El Estudio Retrospectivo se divide en 2 partes: Grupo de Derivación y Grupo de Validación Interna. El primero se compone del 60% de los pacientes del estudio Retrospectivo y el segundo del 40%.

El Estudio Prospectivo de validación externa se trata de un grupo aparte, compuesto por la recogida de casos de diferentes hospitales del país, se observan en la figura 1 siguiente y se explica en el apartado de Resultados.

FIGURA 1. HOSPITALES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO PROSPECTIVO DE VALIDACIÓN EXTERNA.



2. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

A. PACIENTES

1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes criterios:

- Ser mayor de 18 años.
- Tener un diagnóstico clínico de neumonía comunitaria en base a la existencia de dos o más de los siguientes parámetros: fiebre, escalofríos, tos, expectoración, dolor pleurítico y semiología de condensación.
- Tener un diagnóstico radiológico de neumonía comunitaria a partir de la aparición de un infiltrado lobar o multilobar sugestivo de proceso infeccioso agudo que se resolvía tras la curación del cuadro clínico.

2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. Por otra parte, los pacientes fueron excluidos cuando existía alguna de las siguientes circunstancias**:**

- Cuando no se dispone de hemocultivos tomados antes del inicio del tratamiento antibiótico hospitalario.
- Cuando no se disponía de datos relativos a las variables fundamentales previstas en el modelo estadístico univariante
- Cuando el seguimiento clínico del paciente no permitía confirmar el diagnóstico inicial de neumonía comunitaria.
- Cuando la infección estaba causada por *Mycobacterium tuberculosis* o agentes oportunistas.

- La existencia de inmunodepresión, concebida tal como se define más adelante, fue un criterio de exclusión en el estudio definitivo.
- Cuando fue posible, se excluyeron también aquellos pacientes con criterios de neumonía nosocomial o asociada a cuidados sanitarios.

B. VARIABLES RECOGIDAS: (TABLA 17)

- Datos epidemiológicos generales: edad y sexo
- Existencia de hábitos tóxicos: tabaco, alcohol y drogadicción vía parenteral, activos en el momento del estudio o durante los 3 meses precedentes.
- Antecedentes patológicos, incluyendo la existencia de alguna de las siguientes enfermedades de base o de cada una de ellas en particular: infección VIH, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardiaca, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión, accidente vasculocerebral con importantes secuelas y neoplasia activa.
- Hallazgos radiológicos al ingreso: afectación lobar o multilobar y presencia de derrame pleural. En tal caso, se valoró la existencia de derrame complicado o empiema
- Datos clínicos: inicio agudo, periodo previo de enfermedad, presencia de fiebre, escalofríos, tos, expectoración, dolor torácico, semiología de condensación, existencia de shock séptico y presencia de cuadro clínico típico o atípico.
- Constantes vitales determinadas en el momento de la extracción de los hemocultivos: temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial máxima y tensión arterial mínima.
- Antibioticoterapia previa
- Datos analíticos de ingreso: cifra total de leucocitos, cifra de neutrófilos, hematocrito, urea, glucosa, sodio y gasometría arterial, incluyendo pH, pO2, pCO2 y saturación de O2.

TABLA 17. VARIABLES DEL ESTUDIO

Datos epidemiológicos - Edad - Sexo
Hábitos tóxicos - Tabaco - Alcohol - Drogadicción vía parenteral
Antecedentes patológicos - Infección VIH - Diabetes mellitus - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Insuficiencia Cardiaca - Hepatopatía Crónica - Inmunosupresión - Accidente cerebrovascular - Neoplasia activa
Hallazgos radiológicos - Afectación lobar o multilobar - Derrame pleural (complicado o empiema)
Datos clínicos - Inicio agudo - Periodo previo de enfermedad - Fiebre - Escalofríos - Tos - Expectoración - Dolor torácico

- Semiología de condensación - Shock séptico - Cuadro clínico típico o atípico
- **Constantes vitales** - Temperatura - Frecuencia cardiaca - Frecuencia respiratoria
- **Antibioticoterapia previa** - Si/No
- **Datos analíticos de ingreso** - Cifra total de leucocitos - Cifra de neutrófilos - Hematocrito - Urea - Glucosa - Sodio - Gasometría arterial: pH, pCO2, pO2, Saturación O2

C. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

A continuación definimos algunas de las variables incluidas en el estudio, sujetas a posibles conflictos de interpretación:

- **Existencia de patología de base**: Considerando como tal a la presencia de alguna de las siguientes enfermedades: infección VIH, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica avanzada, insuficiencia renal crónica, neutropenia secundaria a cualquier otro proceso, accidente cerebro-vascular con secuelas importantes y neoplasia (diagnosticadas durante los últimos 12 meses o que persistían en tratamiento o en actividad en el momento de la inclusión en el estudio, exceptuando las neoplasias cutáneas no diseminadas).

- **Cuadro clínico**: Se consideró que existía un cuadro clínico típico cuando se cumplían 3 o más de los 5 siguientes datos clínicos: inicio brusco, expectoración purulenta, semiología franca de condensación pulmonar, dolor torácico de tipo pleurítico y escalofríos. En caso contrario (dos o menos de tales manifestaciones clínicas), consideramos que el paciente presenta un cuadro clínico atípico.

- **Antibioterapia previa**: Considerada como tal cuando el paciente había estado tomando fármacos con actividad antibacteriana (independientemente del espectro antibacteriano del mismo) por vía sistémica durante las 24 horas previas a la realización de los hemocultivos.

Shock: Definido por la presencia de hipotensión (TA máxima < 90 o TA mínima < 50) que no se corrige con la administración de líquidos por vía parenteral junto a alguna de las siguientes manifestaciones: oliguria, insuficiencia renal aguda progresiva y acidosis láctica, presentes al ingreso o en las horas inmediatas.

Inmunosupresión: Incluyendo en este apartado a los pacientes que padecían alguno de los siguientes procesos: infección VIH, neoplasia hematológica, tratamiento con corticoides a dosis altas (>10 mg/día), quimioterapia u otros fármacos inmunosupresores,

neutropenia, esplenectomía o cualquier otro tipo de inmunodeficiencia de tipo humoral significativa, congénita o adquirida. Esta variable no se determino en el estudio definitivo ya que tales pacientes fueron excluídos del estudio.

- **Hábito enólico**: considerando un consumo de alcohol > 70/gr de alcohol al día. Para éste, y para los demás hábitos tóxicos, se ha considerado como tal al consumo presente (o durante los últimos 3 meses), no al hábito previo ya abandonado.

- **Tabaquismo:** adicción al tabaco, con un consumo diario de 10 cigarrillos al día o más (o durante los últimos 3 meses).

- **Los valores de las constantes vitales y de los datos analíticos** considerados han sido los obtenidos en un periodo lo más cercano posible a la toma de los hemocultivos, con un margen de más/menos 1 hora, como máximo, para las constantes vitales, y para las variables radiológicas y los datos de laboratorio, de más/menos 12 horas, como máximo al momento de la recogida de los hemocultivos.´

Así mismo, para las variables clínicas se han considerado aquellas presentes al ingreso, desestimando aquellas que se presentaran posteriormente**.**
Se han distribuido a los pacientes en subgrupos pronóstico atendiendo a la clasificación derivada del índice Pneumonia Severity Index (PSI), el cual establece 5 grupos (del I al V) de menor a mayor gravedad.

3. DEFINICIONES

Neumonía adquirida en la comunidad: se define en términos clínicos y radiológicos, en base a la presencia de 2 o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre, aparición o aumento de la tos y/o de la expectoración, sea mucosa o purulenta, disnea, dolor torácico, y semiología evidente de condensación pulmonar, y el hallazgo de una condensación en la radiografía de tórax, sugestiva de infección aguda y que se resuelve con la curación del proceso.

Neumonía nosocomial: definida como la neumonía que aparece en un paciente ingresado en el hospital con un mínimo de 48 horas, o dentro de los primeros 15 días tras el alta hospitalaria, con presencia de fiebre, clínica respiratoria, y condensación pulmonar en la radiografía de tórax no presente el primer día del ingreso.

Neumonía asociada a cuidados sanitarios: la presencia de neumonía en un paciente que reside habitualmente en centro socio-sanitario o residencia de ancianos, paciente que recibe tratamiento con fármacos endovenosos, quimioterapia o hemodiálisis, pacientes ingresados en un centro hospitalario o tratado con antibióticos endovenosos en los últimos 90 días, pacientes con úlceras crónicas que reciben tratamiento domiciliario y pacientes atendidos mediante servicios de hospitalización a domicilio.

Bacteriemia: se define como la presencia de bacterias en sangre demostrada mediante cultivo. La misma puede ser considerada como **bacteriemia significativa o hemocultivo verdaderamente positivo** cuando se aísla en sangre una o varias bacterias habitualmente responsables de infección del parénquima pulmonar, fundamentalmente neumococo u otros estreptococos patógenos, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* u otros microorganismos no asociados habitualmente a colonización en muestras microbiológicas, y tras descarar razonablemente otros posibles focos de origen. Por otra parte, se etiquetó como de **hemocultivo falsamente positivo** aquel en el cual se aíslan bacterias que suelen causar contaminación externa de las muestras, no identificados como patógenos comunes de infección pulmonar, incluyendo como tales fundamentalmente a estafilococos coagulasa negativos, *Corynebacterium sp* y difteroides.

4. HEMOCULTIVOS

A. OBTENCIÓN DE HEMOCULTIVOS

Los hemocultivos se realizaron en todos los casos en la sala de urgencias, a la llegada del paciente al centro hospitalario y tras el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Como hemos mencionado previamente, sólo fueron considerados aquellos casos en los que las muestras se obtuvieron antes del inicio del tratamiento antibiótico hospitalario.

Se realizaron dos extracciones de 10 cc de sangre venosa en dos tomas sucesivas, en venas periféricas habitualmente del brazo, separadas en 20-30 minutos, y en puntos de punción diferentes. Cadaa muestra se repartió a partes iguales en dos frascos de hemocultivo (TREK diagnostics systems. Modelo Versateck Redox 2) para gérmenes aerobios y anaerobios.
Los hemocultivos obtenidos se envíaron según método de rutina al laboratorio de microbiología, dónde iniciaron su procesamiento en los medios de cultivo habituales.

C. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Los hemocultivos se incubaron a una temperatura de 35-37 ºC durante 5-7 días. Mediante inspección visual o mediante los métodos de detección automática se revisaban periódicamente (como mínimo a diario) a fin de detectar indicios de crecimiento bacteriano. La primera inspección se realizó pasadas 24 horas. Es durante los 3 primeros días cuando se detectan la mayoría de microorganismos que producen bacteriemia. Cuando existían signos macroscópicos de crecimiento, se procesaban en los medios de cultivo habituales.

C. LECTURA DE LOS RESULTADOS

Una vez detectado crecimiento macroscópico se realizaba una extensión de la muestra en un porta para realizar una tinción de Gram que se visualizaba en un microscopio óptico. Además la muestra se sembraba en placas de agar sangre, agar chocolate y agar enriquecido, y se incubaba en medios aerobios y anaerobios.

5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Los datos de ambas partes del estudio han sido analizados mediante un programa estadístico (SPSS para Windows, versión 12.0).

En el estudio univariante, las diferencias entre proporciones fueron analizadas mediante los tests de chi-cuadrado o test de Fisher mientras que las variables cuantitativas fueron comparadas estadísticamente mediante la prueba de la t de Student. El nivel de significación estadística se estableció en <0.05.

Para el estudio multivariante se seleccionó aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el estudio univariante, a las que se añadieron todas aquellas otras que, aún sin ser significativas, podían tener razonablemente alguna relación con la aparición de hemocultivos positivos. En el análisis final se eliminaron aquellas variables que no podían ser conocidas al ingreso, en la cabecera del paciente, caso de todos los datos analíticos. También se desestimó por idéntico motivo el concepto de shock (requiere un periodo de tiempo para ser considerado como tal) y los subgrupos estadísticos del PSI cuyo cálculo exige disponer de los restados analíticos y en cuya variable se hallan incluídas muchas de las restantes variables.

Todas las variables se introdujeron en el análisis estadístico multivariante como variables categóricas, estableciendo puntos de corte para las variables cuantitativas atendiendo al mayor poder predictivo posible para cada variable, según se expone en el apartado de resultados correspondiente. Se practicó un análisis estadístico mediante el modelo de regresión logística múltiple, paso a paso. Los resultados del estudio estadístico se presentan en forma de odds ratio, intervalo de confianza y nivel de significación estadística, aceptando como significativa una $p<0.1$.

Se realizó un SCORE para obtener así la probabilidad de bacteriemia de cada paciente según las variables significativas que presente. Para ello, a cada una de las variables significativas le otorgamos una puntuación proporcional a la odds ratio obtenida del estudio multivariante. Esto permitirá establecer diferentes grupos con probabilidad creciente de bacteriemia.

V. RESULTADOS

A. ESTUDIO PRELIMINAR

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Partimos de una población inicial de 707 pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria contenidos en una base de datos ya existente. En la TABLA 18 se exponen las características epidemiológicas, se describen las enfermedades de base, presentes en más del 50% de los casos, y se detallan las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos y las alteraciones analíticas presentes al ingreso.

TABLA 18. CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO PRELIMINAR

Variable	nº casos/nº total (porcentaje)
Datos epidemiológicos	
Sexo varón	453/707 (64%)
Edad > 50 años	459/707 (65%)
Tabaquismo	212/707 (30%)
Drogadicción parenteral	64/707(9%)
Enolismo	212/707 30%)
Ausencia de antibióticos previos	210/671 (31%)
Existencia de patología de base	362/707 (51%)
Infección VIH	51/707 (7%)
Diabetes mellitus	122/707 (17%)

Insuficiencia cardiaca	66/707 (9%)
EPOC	132/707 (19%)
Insuficiencia renal crónica	29/707 (4%)
Inmunodepresión	71 /707 (10%)
Neutropenia	5/707 (0.7%)
Hepatopatía crónica	37/707 (5%)
Ictus con secuelas neurológicas	22/707 (3%)
Neoplasia	57/707 (8%)
Manifestaciones clínicas	
Cuadro clínico de inicio agudo	335/696 (48%)
Cuadro clínico típico	333/707 (53%)
Fiebre	648/695 (93%)
Tos	529/695 (76%)
Expectoración	367/695 (53%)
Dolor pleurítico	334/695 (48%)
Semiología respiratoria	533/695 (77%)
Escalofríos	261/695 (38%)
Días de enfermedad previa< 3 días	174/661 (26%)
Disminución del nivel de consciencia	41/660 (6%)
Shock	21/665 (3%)
Signos vitales	
Frecuencia cardiaca > 125 lpm	55/657 (8%)
Frecuencia respiratoria >30 rpm	208/659 (32%)
TA máxima <90 mm Hg	24/662 (4%)
TA mínima <50 mm Hg	12/662 (2%)
Temperatura >38ºC	314/653 (48%)
Saturación de O2 <92%	200/674 (30%

Hallazgos radiológicos	
Afectación multilobar	122/707 (17%)
Derrame pleural	154/707 (22%)
Empiema	51/707 (7%)
Resultados analíticos	
pO2 <60	222/672 (33%)
pCO2 <30->50	136 /653(21%)
pH < 7.30	10/654 (1.5%)
Leucocitos <3000 o > 20000/ µL	115/685 (17%)
Neutrófilos <2501 o >17999/µL	133/685 (19%)
Hematocrito < 30%	37/662 (6%)
Glucosa >250 mg/L	52/663 (8%)
Urea>64 mg/L	113 /660 (17%)
Sodio <130 mmol/L	59/662 (9%)
Categorías PSI:	
Clase IV/V	188/706 (27%)

Abreviaciones: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TA, Tensión arterial; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

.

El numerador de las variables corresponde al número de pacientes con dicha variable y el denominador corresponde al número de pacientes con neumonía comunitaria a los que se registró dicho parámetro. En una baja proporción de pacientes no se recogió la totalidad de las variables, por ello hay variabilidad en el denominador.

2. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Utilizando los resultados de los diversos métodos rutinarios de diagnóstico microbiológico, éste se obtuvo en el 64% de los pacientes, correspondiendo, en consecuencia, el 36% de los casos a etiología desconocida.

Streptococcus pneumoniae constituyó la etiología más habitual, detectada en el 33% de los pacientes, hallándose a continuación una gran diversidad de microorganismos, con una importancia relativa mucho menor. Estos resultados se detallan en la TABLA 19.

TABLA 19. ETIOLOGÍA GENERAL DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA OBTENIDA A TRAVÉS DEL CONJUNTO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

Microorganismo	N (%)
Desconocido	254 (36%)
Streptococcus pneumoniae	231 (33%)
Chlamydophila pneumoniae	53 (8%)
Virus	13(2%)
Fiebre Q	14 (2%)
Legionella pneumophila	27 (4%)
Mycoplasma pneumoniae	40 (6%)
Haemophilus influenzae	11(2%)
Chlamydophila psittaci	4 (1%)
Otros cocos gram positivos	24 (3%)
Otros bacilos gram negativos	21 (3%)

3. RESULTADOS DE LOS HEMOCULTIVOS

Si atendemos únicamente a los resultados obtenidos mediante los hemocultivos, estos resultaron positivos en el 11.3% del total de la muestra (80/707).

Los aislamientos obtenidos a través de los hemocultivos se reflejan en la TABLA 20. En el 73% de los casos se aisló *Streptococcus pneumoniae*, siendo lógicamente el microorganismo más frecuente, seguido a continuación de otros cocos Gram positivos tales como *Staphylococcus aureus*, S*treptococcus viridans* y *Enterococcus faecalis.* Con menor frecuencia se aislaron bacilos y cocobacilos Gram negativos, particularmente *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*.

TABLA 20. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA COMUNITARIA Y BACTERIEMIA.

Microorganismo	n (%)
Bacilos gram negativos	
Escherichia coli	2(3%)
Enterobacter cloacae	1 (1%)
Pseudomonas aeruginosa	1(1%)
Klebsiella pneumoniae	1 (1%)
Klebsiella oxytoca	1(1%)
Cocos gram positivos	
Streptococcus pneumoniae	59(73%)
Staphylococcus aureus	6 (7%)
Streptococcus viridans	5 (6%)
Enterococcus faecalis	2 (3%)
Cocobacilo gram negativo	
Haemophilus influenzae	3(4%)

4. ESTUDIO ESTADISTICO UNIVARIANTE

En el **estudio univariante,** comparando un total de 47 variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y radiológicas entre pacientes con o sin bacteriemia, los siguientes parámetros se asociaron de forma estadísticamente significativa a la presencia de bacteriemia, según se expone en la TABLA 21**.** Así pues**,** la presencia de patología de base (p=0.009), cuadro clínico típico (p=0.027), grupo pronóstico más grave según la escala PSI (p=0.002), presencia de dolor pleurítico (p= 0.030), ausencia de consumo previo de antibióticos (p=0.002), menor número de días previos de enfermedad (p=0.001), presencia de shock (p=0.000), infección VIH (p<0.000), diagnóstico de hepatopatía crónica (p=0.042), inmunodepresión (p<0.000), neutropenia (p=0.001), taquicardia (p<0.000), taquipnea (p<0.000), tensión arterial máxima baja (p<0.000), tensión arterial mínima baja (p<0.000) y anomalías en los valores analíticos siguientes: cifra anormal de leucocitos (p<0.000), cifra anormal de polimorfonucleares (p<0.000), hematocrito bajo (p=0.005), determinación de la presión parcial de O2 baja (p=0.044) y urea elevada (p<0.000) fueron variables predictivas de bacteriemia.

TABLA 21. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS ENTRE PACIENTES CON Y SIN BACTERIEMIA

Variable	Pacientes con bacteriemia	Pacientes sin bacteriemia	P
Datos epidemiológicos			
Sexo varón	56 80/ (70%)	397/627/(63.3%)	NS
Edad > 50 años	50/80/(62.5%)	409/627(65.2%)	NS
Tabaquismo	27/80/(33.7%)	185/627/(29.5%)	NS
Drogadicción parenteral	4/80/(5%)	23/627(3.7%)	NS
Enolismo	7/80/(8.7%)	57/627(9.1%)	NS
Ausencia de antibióticos previos	62/73/(84.9%)	399/598/(66.7%)	0.002
Existencia de patología de base	52/80(65%)	310/627 (49.4%)	0.009
Infección VIH	14/80/(17.5%)	37/627/(59%)	<0.001
Diabetes mellitus	15/80/(18.7%)	107/627/(17.1%)	NS
Insuficiencia cardiaca	7/80/(8.7%)	59/627/(9.4%)	NS
EPOC	14/80/(17.5%)	118/627/(18.8%)	NS
Insuficiencia renal crónica	6/80/(76.2%)	23/627/(3.7%)	NS
Inmunodepresión	22/80/(27.5%)	49/627/(4.8%)	<0.001
Neutropenia	3/80/(3.7%)	2/627/(0.3%)	0.001
Hepatopatía crónica	8/80/(10%)	29/627/(4.6%)	0.042
Ictus con secuelas	3/80/(3.7%)	19/627/(3%)	NS
Neoplasia	10/80/(12.5%)	47/627/(7.5%)	NS
Manifestaciones clínicas			
Cuadro clínico de inicio agudo	44/78/(56.4%)	291/618/(47.1%)	NS
Cuadro clínico típico	47/80/(58.7%)	286/627/(45.6%)	0.027
Fiebre	70/77/(90.9%)	578/618/(93.5%)	NS
Tos	57/77/(74%)	472/618/(76.4%)	NS
Expectoración	46/77/(59.7%)	321/618/(51.9%)	NS
Dolor pleurítico	46/77/(59.7%)	288/618/(46.6%)	0.030

Semiología respiratoria	60/77/(77.9%)	473/618/(76.5%)	NS
Escalofríos	27/77/(35.1%)	234/618/(37.8)	NS
Días de enfermedad de 0-2	30/70/(42.8%)	144/591/(24.4%)	0.001
Disminución de consciencia	3/72/(4.2%)	38/588/(6.5%)	NS
Shock	9/72/(12.5%)	12/593/(2%)	<0.001
Signos vitales			
Frecuencia cardiaca > 125 lpm	14/70/(20%)	41/587/(7%)	<0.001
Frecuencia respiratoria >30 rpm	36/71/(50.7%)	172/588/(29.3%)	<0.001
TA máxima <90 mm Hg	8/71/(11.3%)	16/591/(2.7%)	<0.001
TA mínima <50 mm Hg	5/71/(7%)	7/591/(1.2%)	<0.001
Temperatura >38ºC	38/68/(55.9%)	276/585/(47.2%)	NS
Saturación de O2 <92	30/71/(42.2%)	170/603/(28.2%)	0.014
Hallazgos radiológicos			
Afectación multilobar	15/80/(18.7%)	107/627/(17.1%)	NS
Derrame pleural	17/80/(21.2%)	137/627/(21.8%)	NS
Empiema	7/80/(8.7%)	44/627/(7%)	NS
Resultados analíticos			
pO2 <60	31/71/(43.7%)	191/601/(31.8%)	0.044
pCO2 <30->50	19/67/(28.3%)	117/586/(20%)	NS
pH < 7.30	2/69/(2.9%)	8/585/(1.4%)	NS
Leucocitos <3000 o > 20000 µg/L	23/75/(30.7%)	92/611/(15%)	<0.001
Neutrófilos <2501 o >17999 µg/L	28/74/(37.8%)	105/611/(17.2%)	<0.001
Hematocrito < 30%	9/70/(12.8%)	28/592/4.7%)	0.005
Glucosa >250 mg/L	6/70/(8.6%)	46/593/(7.7%)	NS
Urea>64 mg/L	26/70/(37.1%)	87/590/(14.7%)	<0.001
Sodio <130 mmol/L	10/70/(14.3%)	49/592/(8.3%)	NS
Categorías PSI			
IV-V	33/80/(41.2%)	155/626/(24.8%)	0.002

Abreviaciones: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TA, Tensión arterial; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minutos.

5. ESTUDIO ESTADISTICO MULTIVARIANTE

Para realizar el **estudio multivariante** se utilizaron las variables que mostraron diferencias significativas en el estudio univariante y todas aquellas que razonablemente podían tener influencia en la aparición de bacteriemia.

Se excluyeron aquellas variables que, aun siendo significativas, no están disponibles en el momento del examen inicial del paciente, cuando debe tomarse la muestra para hemocultivos (según se detalla en el apartado correspondiente de material y métodos). Así, todos los datos analíticos, la presencia de shock o el valor de la escala pronóstica PSI no fueron introducidos en el estudio multivariante. Así mismo, cabe remarcar que, para este estudio multivariante, el propio programa estadístico SPSS excluye a todos los pacientes a los que no fue posible recoger alguno de los datos sujetos a estudio; así, 67 casos fueron eliminados del análisis, restando en el mismo un total de 640 pacientes.

Se procedió al análisis mediante regresión logística lineal por pasos, obteniéndose, como se expone en la TABLA 22, las siguientes 5 variables como estadísticamente significativas de forma independiente al desarrollo de bacteriemia: consumo previo de antibióticos (p=0.039), duración previa de la enfermedad (p=0.013), presencia de inmunodepresión (p=0.00), taquicardia (p=0.002) y taquipnea (p=0.015).

TABLA 22. VARIABLES SIGNIFICATIVAMENTE ASOCIADAS A MAYOR RIESGO DE BACTERIEMIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Variable	**Odds ratio (5% CI)**	**P**
Ausencia de consumo previo de antibióticos	2.101 (1.037-4.256)	0.039
Duración previa de la enfermedad	2.017 (1.161-3.503)	0.013
Presencia de inmunodepresión	5.755 (2.905-11.403)	<0.001
Taquicardia	3.100 (1.504-6.387)	0.002
Taquipnea	1.967 (1.141-3.390)	0.015

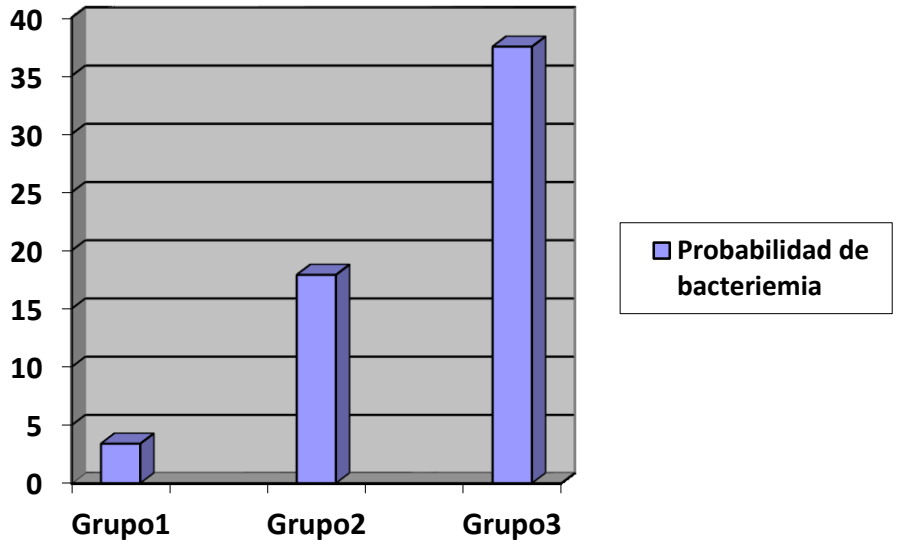
6. REALIZACIÓN Y CÁLCULO DEL SCORE

A cada una de las variables significativas le otorgamos una puntuación proporcional a la odds ratio obtenida en el estudio multivariante y que observamos en la TABLA 22: ausencia de antibioticoterapia previa: 2 puntos, duración de la enfermedad inferior a 3 días: 2 puntos, existencia de inmunodepresión: 6 puntos, taquicardia: 3 puntos y taquipnea: 2 puntos. Esto permitió clasificar a los pacientes en 3 grupos con una probabilidad creciente de bacteriemia (TABLA 23 **y** GRAFICO 3**).** En el grupo de pacientes con una puntuación entre 0-3 puntos, la prevalencia de bacteriemia fue del 3.4%; en el grupo de pacientes con una puntuación entre 4-9 puntos, la prevalencia de bacteriemia fue del 17.9% y el grupo de pacientes con una puntuación entre 10-15 puntos presentó un riesgo de bacteriemia del 37.5%.

TABLA 23. CÁLCULO DEL SCORE

	Grupo 1 0-3 puntos	**Grupo 2** 4-9 puntos	**Grupo 3** 10-15 puntos
Hemocultivos positivos	12 (17.6%)	47 (69.1%)	9 (13.2%)
Probabilidad de bacteriemia	3.4%	17.9%	37.5%
Hemocultivos negativos	345 (59.9%)	216 (37.5%)	15 (2.6%)
Probabilidad de no bacteriemia	96.6%	82.1%	62.5%

GRAFICO 3. PROBABILIDAD DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO PRELIMINAR.



Si nos encontramos delante de un paciente perteneciente al grupo 2 o 3, con una probabilidad de bacteriemia del 17.9% y del 37.5% respectivamente, parece beneficioso la realización de hemocultivos ya que el riesgo de bacteriemia es elevado. Por el contrario, si nos encontramos delante de un paciente del grupo 1, la probabilidad de que los hemocultivos resulten positivos es inferior (3.4%) y puede no resultar rentable la realización de hemocultivos. Podríamos simplificar los resultados señalando que la presencia de inmunodepresión, o al menos 2 de cualquiera de las restantes variables aconsejaría la práctica de hemocultivos.

Los pacientes del grupo de bajo riesgo (puntuación entre 0 y 3 puntos en el score) constituyen el 55.5% del total, sólo comprendían 12 casos de bacteriemia (el 17.6% del total de hemocultivos positivos).

En el grupo de riesgo intermedio (puntuación entre 4 y 9 puntos), un 40.8% del total de pacientes, se obtuvieron 47 casos de hemocultivos positivos (el 69.1% del total)

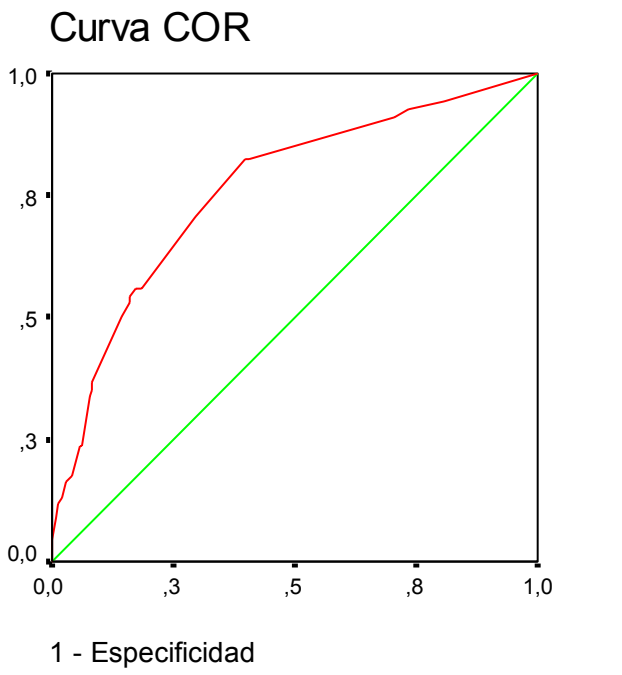
En el último grupo, de alto riesgo (puntuación entre 10-15), con sólo un 3.8% del total de pacientes, se observaron 9 casos de bacteriemia (13.23% del total de hemocultivos positivos).

En resumen, la práctica de hemocultivos a sólo el 45% de los pacientes permitiría recoger el 82.3 % del total de hemocultivos positivos. En otras palabras, podríamos ahorrarnos el 55% de los hemocultivos con una escasa pérdida de información microbiológica útil. (TABLA 23)

7. CALCULO DE LA FIABILIDAD DEL MÉTODO ESTADÍSTICO

La fiabilidad del método puede calcularse mediante la curva ROC, que en nuestro caso nos detecta una área bajo la curva de 0.76 (IC del 95% 0.69-0.82). (FIGURA 2)

FIGURA 2



Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,761	,032	,000	,699	,823

B. ESTUDIO DEFINITIVO:

Como se detalla en el anterior apartado, partiendo de los resultados obtenidos en el estudio preliminar, se elaboró el estudio definitivo introduciendo las modificaciones que se han referido en el apartado de material y métodos. Fundamentalmente, los cambios más significativos se refieren a la exclusión de los pacientes con inmunodepresión y a la realización de estudios de validación del score.

El estudio definitivo incluye, por tanto, 3 grupos: a) **estudio retrospectivo de derivación**; b) **estudio retrospectivo de validación interna** y c) **estudio de validación externa**, cuyos resultados se expondrán por separado.

a) ESTUDIO RETROSPECTIVO DE DERIVACIÓN

Para la realización de esta parte del estudio, se reunió a los pacientes incluidos en las bases de datos del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, atendidos entre enero 1999 y diciembre de 2004 y del Hospital de Bellvitge, recogidos entre enero 1998 y diciembre 2007.

Así, la serie incluía un total de 3116 casos de neumonía adquirida en la comunidad siguiendo los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Los pacientes de los que no se disponía de una o más variables esenciales fueron excluidos del estudio, lo que supuso al final un total de 2286 casos válidos para su análisis. Del total de 2286 pacientes, 1386 (el 60%) fueron asignados de forma aleatoria al grupo de derivación y 900 (el 40%) fueron asignados al grupo de validación interna, al que nos referiremos posteriormente.

1. CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Las características basales de estos 1386 pacientes se exponen en la TABLA 24. En conjunto, las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y analíticas difieren muy poco de las halladas en los pacientes incluidos en el estudio preliminar. Cabe citar quizás una mayor proporción de pacientes con ausencia de antibióticos previos, pacientes con escalofríos y pacientes con infiltrados multilobares, junto a una menor proporción de pacientes alcohólicos.

TABLA 24. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS Y RANGOS DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL GRUPO DE DERIVACIÓN

Variables	Derivación (n=1386)
Datos epidemiológicos:	
Edad, años	63±18
Sexo, hombre	944 (68)
EPOC	323 (23)
Diabetes mellitus	252 (18)
Cardiopatía crónica	280 (20)
Hepatopatía crónica	69 (5)
Insuficiencia renal crónica	50 (4)
Neoplasia	98 (7)
AVC	67 (5)
Tabaquismo	381 (28)
Hábito enólico	202 (15)
Ausencia de tratamiento antibiótico previo	1027 (74)
Hallazgos clínicos:	
Inicio agudo	747 (54)
Duración , días	5±4
Escalofríos	653 (47)
Tos	1122 (81)
Expectoración	795 (58)
Dolor pleurítico	621 (45)
Signos de condensación	1096 (80)

Confusión	131 (10)
Signos vitales:	
Temperatura, ºC	38.0±1.1
Frecuencia cardiaca, lpm	99±20
Frecuencia respiratoria, rpm	28±8
Presión arterial sistólica, mm Hg	131±26
Presión arterial diastólica, mm Hg	75±14
Saturación de oxigeno, %	92±6
Hallazgos radiológicos:	
Infiltrado multilobar	370 (27)
Derrame pleural	249 (18)
Categorías PSI:	
Clase I	161 (12)
Clase II	293 (21)
Clase III	319 (23)
Clase IV	457 (33)
Clase V	156 (11)
Incidencia de Bacteriemia	191 (14)

Abreviaciones: EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; PSI, Pneumonia Severity Index; AVC, accidente vascular cerebral; lpm; latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto

Los datos se presentan como media ± derivación estándar, o números de pacientes (porcentaje).

2. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Excluidos todos los gérmenes probablemente contaminantes, según los criterios expuestos en material y métodos, (148 microorganismos; un 6% del total) fueron considerados como patógenos verdaderos 193 microorganismos, lo que supone una incidencia de bacteriemia del 14%. Entre estos, *Streptococcus pneumoniae* fue el germen más frecuente, aislado en un total de 153 bacteriemias, seguido de *Haemophilus influenzae*, aislado en 9; *Streptococcus viridans*, aislado en 7, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa,* aislados en 4 y *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en 3 casos. Los restantes patógenos fueron aislados solo en una única ocasión. En 3 pacientes la bacteriemia fue polimicrobiana.

TABLA 25. MICROORGANISMOS AISLADOS DE LOS HEMOCULTIVOS EN EL GRUPO DE DERIVACIÓN.

Microorganismos	Pacientes grupo derivación (n=1386)
Total de patógenos	193
Streptococcus pneumoniae	153 (79)
Haemophilus influenzae	9 (5)
Streptococcus viridans	7 (4)
Staphylococcus aureus	4 (2)
Escherichia coli	3 (2)
Pseudomonas aeruginosa	4 (2)
Klebsiella pneumoniae	3 (2)
Otros cocos Gram-positivos	6 (3)
Otros bacilos Gram-negativos	4 (2)

Los datos se presentan como número de microorganismos (porcentaje).

El número de patógenos excede el número de bacteriemias existentes por la presencia de los 3 casos de bacteriemia polimicrobiana.

3. ESTUDIO ESTADISTICO UNIVARIANTE

El análisis univariante identificó 14 variables asociadas significativamente a la presencia de bacteriemia. Entre ellos, se encuentran factores epidemiológicos (hepatopatía crónica, ausencia de uso de antibióticos), hallazgos clínicos (inicio agudo, duración previa de la sintomatología, escalofríos, tos, expectoración y dolor pleurítico), constantes vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, saturación de oxigeno) y hallazgos radiológicos (derrame pleural y condensación multilobular). (TABLA 26). La distribución de los pacientes en las categorías de PSI se asoció así mismo a un incremento progresivo en el riesgo de bacteriemia (8%, 9%, 12%, 15% y 29% para las clases del 1 al 5, respectivamente.)

TABLA 26. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLINICOS Y RADIOLÓGICOS ENTRE PACIENTES CON Y SIN BACTERIEMIA EN EL GRUPO DE DERIVACIÓN.

Variable	Pacientes con bacteriemia (n=191)	Pacientes sin bacteriemia (n=1195)	*P*
Datos epidemiológicos:			
Edad, años	62±18	63±18	NS
Sexo, hombre	125 (65)	819 (69)	NS
EPOC	38 (20)	285 (25)	NS
Diabetes mellitus	42 (22)	210 (18)	NS
Cardiopatía crónica	39 (20)	241 (20)	NS
Hepatopatía crónica	15 (8)	54 (5)	0.049
Insuficiencia Renal crónica	11 (6)	39 (3)	NS
Neoplasia	17 (9)	81 (7)	NS
AVC	5 (3)	62 (5)	NS
Tabaquismo	58 (32)	323 (27)	NS
Hábito enólico	33 (18)	169 (14)	NS
Ausencia de tratamiento antibiótico previo	16 4 (86)	863 (72)	<0.001
Hallazgos clínicos:			
Inicio agudo	123 (65)	624 (52)	0.001
Duración, días	4±4	5±4	0.009

Escalofríos	105 (55)	548 (46)	0.011
Tos	165 (87)	957 (80)	0.033
Expectoración	129 (68)	666 (56)	0.002
Dolor pleurítico	114 (68)	507 (40)	<0.001
Signos de condensación	160 (84)	936 (78)	0.09
Confusión	25 (13)	106 (9)	0.07
Signos vitales:			
Temperatura, ºC	38.0±1.1	38.0±1.1	NS
Frecuencia cardiaca, lpm	105±22	98±19	<0.001
Frecuencia respiratoria, rpm	30±8	28±8	<0.001
Presión arterial sistólica, mm Hg	128±28	131±31	0.036
Presión arterial diastólica, mm Hg	73±15	75±14	NS
Saturación de oxigeno, %	89±6	92±6	<0.001
Hallazgos radiológicos:			
Infiltrado multilobar	68 (36)	302 (25)	0.003
Derrame pleural	52 (27)	197 (17)	<0.001
Categorías PSI :			<0.001
Clase I	13 (7)	148 (12)	
Clase II	25 (13)	268 (22)	
Clase III	38 (20)	281 (24)	
Clase IV	70 (37)	388 (32)	
Clase V	45 (24)	110 (9)	

Abreviaciones: EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; PSI, Pneumonia Severity Index, AVC, accidente vascular cerebral; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

Los datos se presentan como media ± derivación estándar, o número de pacientes (porcentaje).

4. ESTUDIO ESTADISTICO MULTIVARIANTE

Posteriormente, se procedió a la realización de un estudio estadístico multivariante. En dicho estudio se incluyeron las siguientes variables: hepatopatía crónica, ausencia de antibiótico previo, inicio agudo, duración de la enfermedad, escalofríos, tos, expectoración, dolor pleurítico, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, saturación de oxigeno, infiltrado multilobar, derrame pleural y Categoría PSI en general.

Las variables continuas fueron categorizadas dentro de factores binarios utilizando los siguientes rangos de valores: edad, >65 años; duración de la enfermedad, < 72 horas; temperatura, <35ºC o >40ºC; frecuencia cardiaca, > 125 /minutos; frecuencia respiratoria, > 30/minuto; presión arterial sistólica, <60 mm Hg y saturación de oxigeno, < 92%.

Sólo seis de los potenciales factores de predicción resultaron asociados significativamente a la presencia de bacteriemia: ausencia de antibiótico previo, hepatopatía crónica, dolor pleurítico, taquicardia, taquipnea e hipotensión sistólica. (TABLA 27).

Se trata de variables que se pueden obtener fácilmente en la cabecera del paciente mediante la anamnesis y la toma de las constantes vitales. Estas seis variables nos definen un perfil de paciente con cierto componente de gravedad, cuadro clínico agudo, que no ha sido tratado con antibiótico antes de acudir al hospital y con patología de base (hepatopatía). Como hemos señalado previamente, en el estudio no se incluyeron las variables analíticas con la finalidad de poder determinar con relativa rapidez el riesgo de presentar bacteriemia de un paciente, sin necesidad de esperar las horas correspondientes que requiere la realización de una analítica sanguínea.

TABLA 27. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA EN EL GRUPO DE DERIVACIÓN Y EL PUNTO DE SCORE ASIGNADO PARA CADA UNO.

Variable	Odds ratio (95% CI)	*P*	Puntos
Ausencia de antibiótico previo	2.26 (1.47-3.48)	<0.001	1
Hepatopatía crónica	2.15 (1.16-3.99)	0.015	1
Dolor pleurítico	2.03 (1.48-2.79)	<0.001	1
Taquicardia (>125/lpm)	1.90 (1.20-3.02)	<0.001	1
Taquipnea (>30/rpm)	1.78 (1.28-2.46)	0.003	1
Hipotensión sistólica (<90 mm Hg)	1.75 (1.07-3.02)	0.047	1

Abreviaciones: lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

5. REALIZACIÓN Y CÁLCULO DEL SCORE

Los resultados obtenidos en el análisis multivariante se utilizaron para desarrollar las reglas de predicción clínica. En relación con los coeficientes de regresión, muy similares para todas las variables, se asignó 1 punto para cada parámetro independiente. La aplicación de este score a los pacientes nos permitió categorizar a los sujetos dentro de 5 clases diferentes basadas en la predicción de probabilidad de bacteriemia: 122 (9%) tuvieron 0 puntos; 482 (35%) tuvieron 1 punto; 496 (36%) tuvieron 2 puntos; 244 (18%) tuvieron 3 puntos y 42 (3%) tuvieron 4 o más puntos (tan solo 2 pacientes tuvieron más de 4 puntos). La incidencia de bacteriemia en dichos grupos de pacientes fue 3%, 8%, 15%, 24% y 38%, respectivamente. (TABLA 28 y GRAFICO 4).

Para pacientes ingresados en Cuidados Intensivos, los rangos de bacteriemia fueron 0% (0/6), 12% (3/25), 37% (19/51), 58% (7/12), y 50% (1/2), respectivamente, para los pacientes entre 0 y 5 puntos.

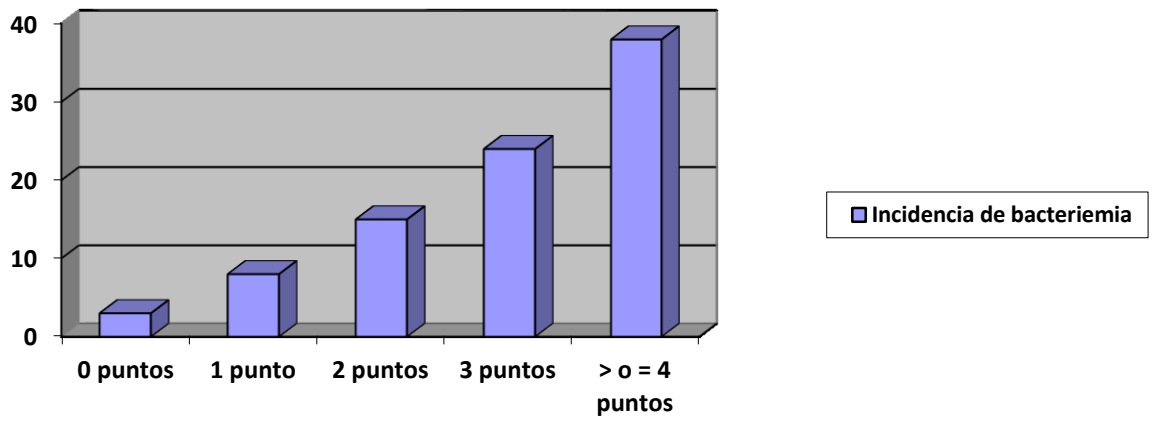
Cuando se calculó, mediante la curva COR, la fiabilidad del modelo de predicción, se obtuvo un valor de 0.70 (95% CI: 0.66-0.74).

TABLA 28. PACIENTES Y RANGOS DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES ANALIZADOS EN EL GRUPO DE DERIVACIÓN.

Grupos y score	Pacientes	Incidencia de bacteriemia
Puntos del score: 0	122 (9)	4 (3)
1	482 (35)	37 (8)
2	496 (36)	76 (15)
3	244 (18)	58 (24)
≥ 4	42 (3)	16 (38)

Los datos se presentan como número de pacientes (porcentaje).

GRAFICO 4. INCIDENCIA DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES DEL GRUPO DE DERIVACIÓN.



De esta forma, podríamos sugerir que ante pacientes con 0 o 1 factores, el riesgo de bacteriemia es muy bajo (3-8%) y cuestionables los beneficios obtenidos mediante la práctica de hemocultivos. En consecuencia, si estos hemocultivos no se practicaran, se habrían evitado 604 determinaciones (1208 hemocultivos al realizarse 2 por paciente), perdiendo únicamente 41 bacteriemias.

b) GRUPO DE VALIDACIÓN INTERNA

Como hemos mencionado antes, el 40% del total de pacientes (900 casos) recogidos retrospectivamente, fueron asignados aleatoriamente al grupo de validación interna.

Las características basales (epidemiológicas, clínicas, radiológicas, constantes vitales, PSI) fueron muy similares a las observadas en el grupo de derivación, como exponemos en la TABLA 29 en donde comparamos las características de ambos grupos.

TABLA 29. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS Y RANGOS DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN DOS GRUPOS: DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN INTERNA.

Variable	Derivación (n=1386)	Validación interna (n=900)
Datos epidemiológicos:		
Edad, años	63±18	63±18
Sexo, hombre	944 (68)	616 (68)
EPOC	323 (23)	230 (26)
Diabetes mellitus	252 (18)	159 (18)
Cardiopatía crónica	280 (20)	184 (20)
Hepatopatía crónica	69 (5)	35 (4)
Insuficiencia renal crónica	50 (4)	35 (4)
Neoplasia	98 (7)	67 (8)

AVC	67 (5)	46 (5)
Tabaquismo	381 (28)	256 (29)
Hábito enólico	202 (15)	129 (14)
Ausencia de tratamiento antibiótico previo	1027 (74)	672 (75)
Hallazgos clínicos:		
Inicio agudo	747 (54)	481 (53)
Duración , días	5±4	5±4
Escalofríos	653 (47)	401 (45)
Tos	1122 (81)	737 (82)
Expectoración	795 (58)	530 (59)
Dolor pleurítico	621 (45)	413 (46)
Signos de condensación	1096 (80)	719 (80)
Confusión	131 (10)	88 (10)
Signos vitales:		
Temperatura, ºC	38.0±1.1	38.0±1.1
Frecuencia cardiaca, lpm	99±20	99±20
Frecuencia respiratoria, rpm	28±8	28±8
Presión arterial sistólica, mm Hg	131±26	130±25
Presión arterial diastólica, mm Hg	75±14	73±14
Saturación de oxigeno, %	92±6	92±6
Hallazgos radiológicos:		

Infiltrado multilobar	370 (27)	236 (26)
Derrame pleural	249 (18)	166 (19)
Categorías PSI:		
Clase I	161 (12)	109 (12)
Clase II	293 (21)	193 (21)
Clase III	319 (23)	181 (20)
Clase IV	457 (33)	302 (34)
Clase V	156 (11)	115 (13)
Rango de Bacteriemia	191 (14)	141 (16)

Abreviaciones: EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; PSI, Pneumonia Severity Index; AVC, accidente vascular cerebral; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

Los datos se presentan como media ± derivación estándar, o número de pacientes (porcentaje).

En la siguiente TABLA 30 exponemos los microorganismos, considerados como verdaderos positivos, aislados en los hemocultivos de los pacientes del grupo de validación interna, y la comparamos con los obtenidos en el grupo de derivación. Podemos observar que las diferencias existentes entre ambos grupos son escasas.

TABLA 30. HEMOCULTIVOS VERDADERAMENTE POSITIVOS EN EL GRUPO DE VALIDACIÓN INTERNA.

Microorganismos	Derivación (n=1386)	Validación Interna (n=900)
Total de patógenos	193	142
Streptococcus pneumoniae	153 (79)	124 (87)
Haemophilus influenzae	9 (5)	5 (4)
Streptococcus viridans	7 (4)	4 (3)
Staphylococcus aureus	4 (2)	2 (1)
Escherichia coli	3 (2)	2 (1)
Pseudomonas aeruginosa	4 (2)	1 (1)
Klebsiella pneumoniae	3 (2)	1 (1)
Otros cocos Gram-positivos	6 (3)	2 (1)
Otros bacilos Gram-negativos	4 (2)	1 (1)

1. APLICACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO AL GRUPO DE VALIDACION INTERNA

El score predijo la incidencia de bacteriemia correctamente cuando se aplicó al grupo de validación interna incluyendo todas las clases de riesgo. Para pacientes incluidos en el grupo de validación interna, obtuvimos incidencias de bacteriemia del 3% para pacientes sin factores de riesgo, progresivamente aumentó hasta alcanzar el 63% para pacientes con 4 o más factores de riesgo (TABLA 31). Estas predicciones tuvieron una exactitud de 0.69 (95% CI: 0.65-0.74), calculada a través de la curva COR.

TABLA 31. PACIENTES Y LOS RANGOS DE BACTERIEMIA EN EL GRUPO DE DERIVACIÓN Y EN EL GRUPO DE VALIDACIÓN INTERNA.

Grupos y score	Pacientes	Incidencia de bacteriemia
Grupo de derivación		
Puntos del score: 0	122 (9)	4 (3)
1	482 (35)	37 (8)
2	496 (36)	76 (15)
3	244 (18)	58 (24)
≥ 4	42 (3)	16 (38)
Grupo de validación interna		
Puntos del score: 0	76 (8)	2 (3)
1	312 (35)	22 (7)
2	332 (37)	57 (17)
3	148 (16)	40 (27)
≥ 4	32 (4)	20 (63)

Los datos se presentan como número de pacientes (porcentaje).

c) ESTUDIO DE VALIDACIÓN EXTERNA

Finalmente, en el grupo de validación externa incluimos un total de 1369 pacientes válidos, recogidos prospectivamente para este estudio en una totalidad de 13 hospitales españoles. Posteriormente, se excluyeron 242 pacientes por falta de alguna de las variables requeridas según el método estadístico multivariante, analizándose finalmente pues un total de 1127 pacientes. En la TABLA 32 se muestra las características demográficas, clínicas, signos vitales y radiológicos de dichos pacientes, en comparación con los grupos de derivación y de validación interna.

TABLA 32. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS E INCIDENCIA DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN LOS TRES GRUPOS: DERIVACIÓN, VALIDACIÓN INTERNA Y VALIDACIÓN EXTERNA.

Variables	Derivación (n=1386)	Validación interna (n=900)	Validación externa (n=1127)
Datos epidemiológicos:			
Edad, años	63±18	63±18	64±19
Sexo, hombre	944 (68)	616 (68)	738 (66)
EPOC	323 (23)	230 (26)	231 (21)
Diabetes mellitus	252 (18)	159 (18)	239 (21)
Cardiopatía crónica	280 (20)	184 (20)	154 (14)
Hepatopatía crónica	69 (5)	35 (4)	54 (5)
Insuficiencia renal crónica	50 (4)	35 (4)	63 (6)
Neoplasia	98 (7)	67 (8)	57 (5)

AVC	67 (5)	46 (5)	45 (4)
Tabaquismo	381 (28)	256 (29)	269 (24)
Hábito enólico	202 (15)	129 (14)	133 (12)
Ausencia de tratamiento antibiótico previo	1027 (74)	672 (75)	854 (76)
Hallazgos clínicos:			
Inicio agudo	747 (54)	481 (53)	488 (43)
Duración , días	5±4	5±4	5±5
Escalofríos	653 (47)	401 (45)	707 (63)
Tos	1122 (81)	737 (82)	925 (82)
Expectoración	795 (58)	530 (59)	727 (65)
Dolor pleurítico	621 (45)	413 (46)	508 (45)
Signos de condensación	1096 (80)	719 (80)	788 (70)
Confusión	131 (10)	88 (10)	159 (14)
Signos vitales:			
Temperatura, ºC	38.0±1.1	38.0±1.1	37.8±1.0
Frecuencia cardiaca, lpm	99±20	99±20	101±20
Frecuencia respiratoria, rpm	28±8	28±8	24±7
Presión arterial sistólica, mm Hg	131±26	130±25	129±26
Presión arterial diastólica, mm Hg	75±14	73±14	70±14
Saturación de oxigeno, %	92±6	92±6	91±7
Hallazgos Radiológicos:			
Infiltrado multilobar	370 (27)	236 (26)	293 (26)
Derrame pleural	249 (18)	166 (19)	177 (16)
Categorías PSI:			
Clase I	161 (12)	109 (12)	161 (14)
Clase II	293 (21)	193 (21)	201 (18)
Clase III	319 (23)	181 (20)	254 (23)
Clase IV	457 (33)	302 (34)	396 (35)
Clase V	156 (11)	115 (13)	115 (10)

Rango de Bacteriemia	191 (14)	141 (16)	131 (12)

Abreviaciones: EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; PSI, Pneumonia Severity Index; AVC, accidente vascular cerebral; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

Los datos se presentan como media ± derivación estándar, o número de pacientes (porcentaje).

Así mismo, en la siguiente TABLA 33 podemos observar los aislamientos realizados en los hemocultivos practicados a los pacientes del grupo de validación externa, en comparación con los grupos de derivación y de validación interna.

De forma similar, *Streptococcus pneumoniae* constituyó el microorganismo aislado con mayor frecuencia, seguido de *Haemophilus influenzae* y los estreptococos viridans en proporción muy semejante en los tres grupos. Con porcentajes algo inferiores, pero algo más frecuentes en el grupo de derivación externa hallamos *Staphylococcus aureus* y *Esherichia coli*, si bien estas diferencias no parecen relevantes. El resto de microorganismos son aún menos comunes.

TABLA 33. HEMOCULTIVOS VERDADERAMENTE POSITIVOS EN EL GRUPO DE VALIDACIÓN EXTERNA.

Microorganismos	Derivación (n=1386)	Validación Interna (n=900)	Validación Externa (n=1127)
Total de patógenos	193	142	131
Streptococcus pneumoniae	153 (79)	124 (87)	106 (81)
Haemophilus influenzae	9 (5)	5 (4)	4 (3)
estreptococos viridans	7 (4)	4 (3)	4 (3)
Staphylococcus aureus	4 (2)	2 (1)	7 (5)
Escherichia coli	3 (2)	2 (1)	5 (4)
Pseudomonas aeruginosa	4 (2)	1 (1)	1 (1)
Klebsiella pneumoniae	3 (2)	1 (1)	0
Otros cocos Gram-positivos	6 (3)	2 (1)	3 (2)
Otros bacilos Gram-negativos	4 (2)	1 (1)	1 (1)

1.APLICACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO AL GRUPO DE VALIDACIÓN EXTERNA

La incidencia de bacteriemia osciló entre el 3% para pacientes sin factores de riesgo y el 29% para pacientes con 4 o más factores de riesgo (TABLA 34 y GRAFICO 5), con una fiabilidad del modelo, según se desprende del valor de la curva ROC del 0.67 (95% CI: 0.62-0.71). El incremento en el riesgo de bacteriemia fue progresivo en los diferentes grupos predictivos, con escasas diferencias en los riesgos al compararlos con los demás grupos analizados, tal como se expone en la siguiente tabla. La mayor discrepancia se encuentra entre pacientes con mayor puntuación. En este grupo, el número de pacientes incluidos resulta menor, hecho que pueda justificar estas mayores oscilaciones.

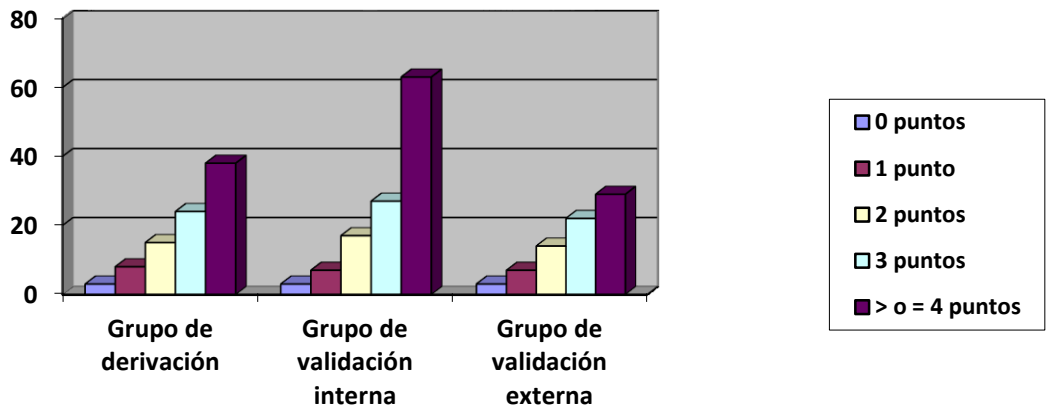
En todos los casos, con una puntuación inferior a 2 puntos hallamos entre el 45-50 de los pacientes de los 3 grupos, valor que se correlacionó con un riesgo de bacteriemia inferior al 11%. Tales pacientes abarcan sólo entre el 10-11% de las bacteriemias. Por el contrario, con puntuaciones de 2 o más, encontramos entre el 50-55% restante de los pacientes, y es donde se concentra la mayor parte de los enfermos con bacteriemia.

TABLA 34. PACIENTES E INCIDENCIAS DE BACTERIEMIA EN LOS TRES GRUPOS ANALIZADOS EN EL ESTUDIO: DERIVACIÓN, VALIDACIÓN INTERNA, VALIDACIÓN EXTERNA.

Grupos y score	Pacientes	Incidencia de bacteriemia
Grupo de derivación		
Puntos del score: 0	122 (9)	4 (3)
1	482 (35)	37 (8)
2	496 (36)	76 (15)
3	244 (18)	58 (24)
≥ 4	42 (3)	16 (38)
Grupo de validación interna		
Puntos del score: 0	76 (8)	2 (3)
1	312 (35)	22 (7)
2	332 (37)	57 (17)
3	148 (16)	40 (27)
≥ 4	32 (4)	20 (63)
Grupos de validación externa		
Puntos del score: 0	123 (11)	4 (3)
1	431 (38)	29 (7)
2	403 (36)	58 (14)
3	135 (12)	30 (22)
≥ 4	35 (3)	10 (29)

Los datos se expresan en número de pacientes (porcentaje).

GRAFICO 5. INCIDENCIA DE BACTERIEMIA SEGÚN LOS PUNTOS DEL SCORE



VI. DISCUSIÓN

A. CONTROVERSIAS QUE JUSTIFICAN EL PRESENTE ESTUDIO.

En primer lugar, debemos reflexionar sobre la oportunidad del presente estudio. Si revisamos la literatura, fácilmente nos daremos cuenta de que la realización de exploraciones microbiológicas, incluyendo entre las mismas la obtención de hemocultivos, resulta un tema controvertido, que conduce a la toma de decisiones muy dispares entre los propios facultativos que atienden a los pacientes con neumonía comunitaria.

a) SOBRE EL EMPLEO DE TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.

Existe gran variabilidad en los diferentes centros asistenciales en la aplicación de técnicas de diagnóstico etiológico en la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) [36]. Revisemos a continuación brevemente los argumentos que esgrimen los partidarios y los detractores de este proceder:

1. Detractores de la práctica de técnicas de diagnóstico etiológico:

Un importante grupo de profesionales cuestiona la utilidad de las técnicas microbiológicas en el estudio del paciente con neumonía comunitaria. Múltiples estudios realizados en la última década se decantan por esta actitud, después de observar la baja rentabilidad diagnóstica etiológica de las diversas técnicas y la escasa influencia que estos

resultados aportan al manejo de los pacientes. Los autores abogan por instaurar un tratamiento empírico y substituirlo por otro de más amplio espectro si no se obtiene una respuesta adecuada [37,38].

Saugato Sanyal et al [37], realizaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 184 pacientes que ingresaron en un hospital de Brooklyn por NAC en un año. Instauraron inicialmente un tratamiento empírico según las guías ATS, previa realización de pruebas diagnósticas etiológicas. El 14% de los pacientes no respondieron al tratamiento inicial, pero no observaron diferencias respecto a mortalidad cuando cambiaron el tratamiento, fuera de forma empírica o fuera siguiendo los resultados de los estudios microbiológicos.

Ravichandran Theerthakarai et al [38], pretendieron evaluar el valor práctico de los estudios microbiológicos iniciales (tinción de Gram, cultivo de esputo y hemocultivos) en el manejo de la NAC. Realizaron un estudio prospectivo de 74 pacientes. No obtuvieron ninguna tinción de Gram en esputo positiva, resultaron negativos todos los hemocultivos y lograron identificar algún patógeno solamente en el 5% de los pacientes. En base a estos resultados y en base a que los pacientes tuvieron una buena evolución clínica con el tratamiento empírico inicial (basado en las guías de la ATS), concluyeron que los estudios microbiológicos iniciales no tenían impacto clínico en la NAC no grave.

2. Defensores de la práctica de técnicas de diagnóstico etiológico:

Por el contrario, otros autores se decantan por el otro extremo e intentan aferrar-se a optimizar el diagnóstico etiológico utilizando todos los medios posibles, considerando que el tratamiento puramente empírico ocasionará un aumento de los efectos secundarios de los antibióticos y de las resistencias bacterianas, supondrá un mayor coste y favorecerá la aparición de fracasos terapéuticos.

Esta actitud podemos observarla en la reciente publicación de Johansson et al [41]. Estos autores realizaron un estudio prospectivo durante 12 meses de todos los pacientes ingresados por NAC en un hospital de Suecia, a los que les practicaron un abordaje

diagnóstico muy completo (hemocultivos, cultivo de esputo y de muestras de aspirado nasofaríngeo, PCR de esputo y aspirado nasofaríngeo para neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, test serológicos para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y virus del tracto respiratorio; antígenos en orina para neumococo y *Legionella pneumophila*) con la finalidad de optimizar el diagnóstico etiológico de la NAC. En los pacientes en los que realizaron la totalidad de las pruebas diagnósticas, identificaron el agente etiológico en el 89% de los casos, siendo el microorganismo más frecuente el neumococo (38%) seguido de los virus respiratorios (29%), y obteniéndose 2 o más patógenos en el 35% de los casos. Concluyeron que era posible encontrar la etiología en un elevado porcentaje de pacientes cuando utilizaron un estudio diagnóstico exhaustivo, y sugieren que tales resultados repercutirán en beneficio de los pacientes.

3. Estudios parciales referidos a una técnica diagnóstica aislada:

Finalmente, otros autores han investigado la utilidad de realizar un uso razonable de los métodos diagnósticos, intentando optimizar, desde el punto de vista coste-beneficio, el empleo de las técnicas microbiológicas concretas [42,39,40]. En este sentido se han realizado estudios para conocer los beneficios derivados del empleo del examen de esputo, de la determinación de los antígenos en orina y de los hemocultivos (tema que describiremos en otro apartado de esta discusión).

Avevlavis et al [39] realizaron un estudio prospectivo para evaluar la utilidad de la tinción de Gram en el esputo de los pacientes con NAC que precisan hospitalización. Su intención era determinar la utilidad de éste método diagnóstico como estudio preliminar para iniciar un tratamiento antibiótico dirigido. De 1390 pacientes ingresados por neumonía comunitaria durante 6 años en un hospital griego, seleccionaron 178 pacientes según criterios de inclusión, que fueron la buena calidad del esputo y la presencia del mismo microorganismo en el cultivo de esputo que en los hemocultivos. El cultivo de esputo se utilizó como “gold standard” para evaluar la eficacia y el valor diagnóstico de la tinción de Gram. La sensibilidad de dicha tinción en esputo para neumococo fue del 82% y la especificidad de la técnica para este patógeno fue del 96%. Las especificidades y sensibilidades fueron similares para *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

Concluyeron que esta técnica era útil para iniciar un tratamiento antibiótico adecuado de espectro reducido, disminuyendo así los efectos secundarios medicamentosos, las resistencias bacterianas y los costes adicionales. Sin embargo, en la práctica rutinaria, deficiencias en la recogida de las muestras o en su procesamiento precoz dificulta la implantación de este proceder en numerosos centros.

En sentido contrario, Shariatzadeh et al [40] realizaron un estudio prospectivo en 6 hospitales del Canadá para determinar la utilidad diagnóstica del cultivo de esputo en los pacientes con NAC que precisaban ingreso hospitalario y la influencia que el resultado ejercía en la selección del tratamiento. Participaron en el estudio 1362 adultos ingresados por neumonía comunitaria, de éstos tan solo se obtuvo esputo en 539 (39.6%) de ellos, y sólo en 507 (94.1%) el esputo era de buena calidad, aceptable para cultivo; en 171(33.7%) se obtuvo un cultivo positivo. Se prescribió los mismos antibióticos tanto en los pacientes con cultivo positivo como en aquellos a los que no se les recogió muestra. Estos autores concluyeron que dicha prueba tenía escasa utilidad, el beneficio se limitaba a muy pocos pacientes, el 12.5% de los pacientes ingresados por neumonía comunitaria, y ejercía escasa influencia en la selección del tratamiento antibiótico, sin reducir la mortalidad asociada a la neumonía.

Finalmente, Falguera et al [65], en un estudio prospectivo reciente, incluyó, durante 2 años, 177 pacientes que ingresaron por neumonía comunitaria, los cuales se randomizaron aleatoriamente: 89 recibieron un tratamiento totalmente empírico, basado en las guías, y 88 recibieron un tratamiento basado en el resultado de los antígenos de neumococo y legionella en orina. El objetivo de los autores fue determinar el impacto en la evolución, los costes o el consumo de antibióticos de amplio espectro causado por el uso rutinario de los antígenos en orina. Los costes económicos causados por el tratamiento basado en los antígenos fue superior (1617.20 euros, 1657.00 euros, respectivamente). El tratamiento dirigido parecía reducir los efectos adversos (9% vs 18%), aunque la diferencia no fue significativa, y redujo discretamente el consumo de antibióticos de amplio espectro (154.4 vs 183.3 DDD/100PD). Sin embargo, esta estrategia parecía aumentar el riesgo de recaída clínica, en comparación con los pacientes del grupo que siguieron el tratamiento empírico (12% vs 3%), diferencia que sí fue significativa. Como conclusión del estudio, los autores señalaron que el impacto derivado del empleo rutinario de dichos antígenos es escaso e incluso podría resultar perjudicial para algunos pacientes.

b) SOBRE EL EMPLEO DE LOS HEMOCULTIVOS EN EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

En relación a los hemocultivos como técnica diagnóstica en la patología infecciosa existen también opiniones contradictorias, existiendo partidarios y detractores del empleo rutinario de este método diagnóstico.

1. Argumentos a favor:

Hasta hace pocos años, los hemocultivos constituían una práctica esencial en el manejo de los pacientes con neumonía comunitaria. Tanto es así que la realización rutinaria de hemocultivos era considerada como un criterio de calidad en los hospitales americanos, prácticamente de obligado cumplimiento e incluida en las guías sobre el manejo de los pacientes con NAC. Algunos autores han aportado argumentos favorables a esta opinión.

Labelle et al [46], realizaron un estudio retrospectivo en el que pretendían determinar parámetros pronósticos, grado de severidad y mortalidad de los pacientes con NAC de ingreso hospitalario, y para ello compararon los pacientes que presentaban bacteriemia y los pacientes con hemocultivos estériles. Los pacientes con bacteriemia presentaron una mayor mortalidad, una estancia hospitalaria más prolongada y mayor frecuencia de ingreso en UCI.

De forma similar, Jover F et al [47], realizaron un estudio comparando pacientes con neumonía neumocóccica bacteriémica y pacientes con neumonía neumocóccica no bacteriémica. Coincidiendo con los autores del trabajo previo, los pacientes con bacteriemia precisaron un tratamiento antibiótico endovenoso más prolongado, tenían una mayor severidad clínica y tuvieron un peor pronóstico. Por tanto, podríamos concluir que los hemocultivos constituyen, por lo menos, un parámetro de utilidad pronóstica.

2. Argumentos en contra:

Si bien los hemocultivos aportarían un beneficio en relación al pronóstico de los pacientes, más discutible resultaría la utilidad práctica en cuanto al manejo de tales pacientes. Veamos los resultados de algunos estudios referidos a este objetivo.

Erdede et al [43], realizaron un estudio prospectivo basándose en una muestra de 262 pacientes que ingresaban con NAC. Su objetivo era determinar el porcentaje de hemocultivos positivos y la repercusión de sus resultados en el cambio de antibioterapia. Sólo en un 11.5% de los casos los hemocultivos fueron realmente positivos y fue posible realizar cambios en el tratamiento empírico inicial en un escaso número de pacientes, resultados insuficientes para justificar la práctica rutinaria de dicha técnica. Como limitación al estudio debemos señalar que como tratamiento empírico inicial se utilizó una pauta de muy amplio espectro, ampicilina/sulbactam y fluoroquinolona, siendo pues difícil el aislamiento de microorganismos resistentes a este esquema terapéutico.

Por su parte, Afshar et al [44], realizaron una revisión sistemática de la literatura para determinar el impacto de los hemocultivos en el manejo clínico de los pacientes con NAC que requerían hospitalización y evaluar si la realización de hemocultivos se podía utilizar como medida de calidad hospitalaria. Estos autores observaron una tasa de hemocultivos positivos verdaderos que osciló entre el 0 y el 14%, una repercusión en el cambio del tratamiento antibiótico empírico entre el 0 y el 3% y un cambio de régimen terapéutico motivado por resistencia a los antibióticos en sólo el 0-1% de los casos. Concluyeron que los hemocultivos tenían un papel muy limitado en los pacientes inmunocompetentes con NAC que requerían hospitalización, y aconsejaron revisar las recomendaciones que incluyen los hemocultivos como criterios de calidad.

En la misma línea se sitúa el estudio publicado por Ramanujam P et al [45]. Estos autores realizaron un estudio retrospectivo revisando una muestra de 480 pacientes ingresados por neumonía comunitaria, con el objetivo de determinar si los hemocultivos son capaces de identificar los microorganismos no cubiertos con la antibioterapia empírica o de cambiar a una antibioterapia de más reducido espectro. Concluyeron, al igual que los estudios anteriores, que los resultados de los hemocultivos influían mínimamente en la práctica clínica.

3. La opinión de los expertos:

Partiendo de estos resultados tan controvertidos y de la escasa evidencia científica existente, la mayoría de las guías optan por recomendar la realización de dicha prueba diagnóstica de forma rutinaria en todas las neumonías adquiridas en la comunidad que requieran ingreso hospitalario.

Los expertos que elaboraron la guía española de la SEPAR [48] consideraron que en las neumonías comunitarias de manejo ambulatorio no estaría justificada la práctica de hemocultivos. Por el contrario, recomendaron la realización de 2 hemocultivos seriados, preferiblemente antes del inicio de la antibioterapia, en todos los pacientes con NAC que precisan ingreso hospitalario.

Idénticas recomendaciones establecieron los expertos que elaboraron la guía de la BTS [49], recomendaron la realización de hemocultivos a todos los pacientes con neumonía comunitaria que requirieran ingreso hospitalario, preferentemente antes del inicio del antibiótico. Destacaron como beneficios inherentes a los hemocultivos su elevada especificidad y su utilidad pronóstica.

De forma similar, en la guía de la ERS [50], tampoco recomendaron realizar estudios microbiológicos a los pacientes con neumonía comunitaria de manejo ambulatorio, pero sí en aquellos que requieran ingreso.

Por último, en la más reciente guía norteamericana conjunta de las sociedades IDSA y ATS [51], la realización de hemocultivos es opcional para los pacientes que precisen ingreso hospitalario, aconsejando realizar una selección previa de los pacientes en base a circunstancias basales. Recomiendan practicar hemocultivos a los pacientes con neumonía comunitaria grave, donde existe un mayor riesgo de gérmenes resistentes, probablemente no cubiertos por el tratamiento empírico habitual y donde es vital un tratamiento antibiótico plenamente adecuado. Los hemocultivos también estarían recomendados en los enfermos con defectos de la inmunidad, tales como asplenia, déficits de complemento o leucopenia, o en los pacientes alcohólicos, con hepatopatía crónica, con lesiones cavitadas o con derrame pleural. Sin embargo, estas recomendaciones no se fundamentan, en su mayor parte, en evidencias científicas contrastadas.

Resulta evidente que la práctica de hemocultivos a los pacientes con neumonía comunitaria es un tema controvertido, basado mayoritariamente en opiniones de los expertos y que constituye un campo de investigación que permita establecer recomendaciones mejor fundamentadas.

TABLA 35. RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE NEUMONÍA COMUNITARIA.

	RECOMENDACIONES SOBRE LA REALIZACIÓN DE HEMOCULTIVOS
Guía SEPAR	- No los recomiendan en la neumonía que no requiere ingreso hospitalario. - Recomendados en la neumonía comunitaria que precisa ingreso. Recomiendan 2 hemocultivos seriados antes del inicio del antibiótico.
Guía BTS	- No se contemplan en la neumonía que se trata de forma ambulatoria. - Recomiendan realizar 2 hemocultivos al inicio del tratamiento en los pacientes con neumonía comunitaria que requieren ingreso hospitalario, destacando su elevada especificidad y su utilidad pronóstica.
Guía ERS	- No recomiendan hemocultivos en pacientes con neumonía que se tratan ambulatoriamente. - Sí recomendado en pacientes con neumonía comunitaria que ingresan.
Guía IDSA/ATS	- No está contemplada su realización en neumonías comunitarias que no ingresan.

	- La realización de hemocultivos en los pacientes que requieren ingreso hospitalario es opcional. Aconsejan realizar una selección previa de los pacientes en base a sus circunstancias basales. Los hemocultivos están recomendados en: 1. Neumonía comunitaria grave 2. Enfermos con defectos en la inmunidad (asplenia, déficit de complemento o leucopenia) 3. Pacientes alcohólicos 4. Hepatopatía crónica 5. Lesiones cavitadas 6. Derrame pleural

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

BTS: British Thoracic Society

ERS: European Respiratory Society

IDSA/ATS: Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society

B. NUESTRO ENFOQUE DEL PROBLEMA

La existencia de actitudes enfrentadas, basadas mayoritariamente en opiniones personales con escasa base científica, permite suponer que la solución correcta puede situarse en un punto intermedio, donde ambas visiones tengan parte de razón. Así pues, nos planteamos que la respuesta a la pregunta sea la siguiente: **la práctica de hemocultivos es útil para unos pacientes pero carece de beneficio en otros**. Se trataría de disponer de unos criterios que nos permitan seleccionar a los pacientes en los cuales la obtención de hemocultivos se encuentre justificada.

En nuestro trabajo, vamos a seguir un modelo utilizado ya en situaciones similares como las que a continuación vamos a describir:

a) MODELOS PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON FIEBRE.

Dado que los hemocultivos constituyen una técnica con baja sensibilidad global, empleada en ocasiones ante procesos con muy baja o nula probabilidad de bacteriemia, algunos autores han elaborado modelos de predicción clínica para pacientes con sospecha de infección, mayoritariamente atendidos en Urgencias o en Servicios de Medicina Interna, con la finalidad de seleccionar aquellos enfermos con un riesgo de bacteriemia elevado [10,52,53,54].

Lizarralde et al [10,53] elaboraron un modelo de predicción clínica de bacteriemia adquirida en la comunidad en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna. Realizaron un estudio prospectivo de 1 año de duración, incluyendo a los pacientes a los que se les recogió hemocultivos en las primeras 48 horas de ingreso. Seleccionaron un subgrupo de enfermos para la identificación de los factores predictivos (grupo de derivación) y otro subgrupo para la comprobación de la utilidad de los factores predictivos seleccionados (grupo de validación). Con las variables significativas en el análisis multivariante y mediante un sistema de puntuación, definieron 4 grupos con riesgo creciente de bacteriemia: oscilaban entre aquellos de muy bajo riesgo de bacteriemia (hemocultivos

positivos en el 3% de los pacientes), en los que no estaría justificada la obtención de hemocultivos; hasta aquellos con alto riesgo de bacteriemia (hemocultivos positivos en el 69% de los casos), en los que la utilidad de la realización de hemocultivos parecía evidente.

Tokuda et al [76], con una muestra de 526 pacientes que acudieron a urgencias por fiebre, pretendieron realizar un algoritmo simple de predicción clínica de bacteriemia en pacientes con procesos febriles. Las dos principales variables significativas fueron los escalofríos y la frecuencia cardiaca por encima de 120/min. Si la segunda variable no estaba presente, se clasificaban el 68% de la muestra como de bajo riesgo de bacteriemia. También utilizaron un parámetro analítico, la proteína C reactiva, resolviendo que por debajo de 10 se clasifican el 62% de los pacientes como de bajo riesgo de bacteriemia. Con dichos algoritmos pretendían detectar a los pacientes de bajo riesgo de bacteriemia, a los cuales no sería necesario la realización de hemocultivos. Quedó pendiente la aplicación del algoritmo a otras poblaciones mediante estudios de validación.

b) MODELOS PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON OTRAS INFECCIONES

Una cuestión similar a los pacientes con NAC se ha planteado ante otras infecciones donde el rendimiento de los hemocultivos puede resultar discutible.

Un ejemplo lo tenemos en los pacientes con pielonefritis. En ellos, el diagnóstico microbiológico se establece habitualmente a partir del resultado del urocultivo, técnica muy sensible y que aporta información en 24-48 horas. En un estudio reciente, van Nieuwkoop et al [74] se planteó detectar aquellos pacientes con pielonefritis a los cuales la obtención de hemocultivos resultaría más útil. Así, pacientes que habían sido ya tratados con antibióticos, pacientes con sondaje vesical previo y pacientes con neoplasia constituirían los grupos de pacientes que mayor beneficio obtendrían de los hemocultivos; en un porcentaje elevado de estos enfermos, el germen aislado en sangre no se había detectado en orina.

En un estudio de Bates et al [75], mediante un estudio de variables en un grupo de derivación y su aplicación a un grupo de validación interna, los autores desarrollaron un modelo predictivo de bacteriemia para cualquier microorganismo, para bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, para bacteriemia por bacilos Gram-negativos y para fungemia entre pacientes con diagnóstico clínico de sepsis, con aceptable poder discriminativo.

c) MODELOS PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON NEUMONÍA COMUNITARIA

Centrados ya en la neumonía comunitaria, los estudios que han intentado seleccionar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de bacteriemia han sido escasos. La baja sensibilidad de la técnica, alrededor del 10-15%, por una parte, pero la ausencia de métodos diagnósticos fiables por otra, justifica plenamente la realización de tales estudios.

Metersky et al [25], recogió datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y analíticos de 13.043 pacientes hospitalizados por neumonía e intentó seleccionar aquellos parámetros predictivos de bacteriemia. El hecho de no haber recibido antibióticos previamente, tener una hepatopatía crónica, presentar alteraciones importantes de las constantes vitales tales como hipotensión sistólica (< 90 mm Hg), hipo o hipertermia (< 35ºC o > 40ºC) y taquicardia (> 125/minuto), o ciertas anomalías en los resultados de laboratorio tales como urea > 30 mg/dl, sodio sérico < 130 mEq/L, y leucocitosis > 20.000/mm3 o leucopenia < 5000, resultaron ser factores independientemente asociados a la aparición de hemocultivos positivos. Los resultados permitían establecer 3 grupos de pacientes con bajo, medio y alto riesgo de bacteriemia. Sin embargo, este estudio presenta importantes limitaciones. Así, se trataba de un estudio retrospectivo efectuado sobre bases de datos existentes para otros fines recogidos probablemente de forma deficiente, y sobre un grupo muy seleccionado de pacientes (pacientes mayores, con elevada comorbilidad y dados de alta con el diagnóstico principal de septicemia o insuficiencia respiratoria y un diagnóstico secundario de neumonía). Además, los hallazgos microbiológicos, donde tenía un importante protagonismo *S. aureus* y bacilos Gram-negativos frente a un bajo porcentaje de bacteriemia neumocóccica, no concuerdan con la epidemiología habitual

de la neumonía comunitaria, donde el neumococo debería constituir entre el 60-80% de los aislamientos.

Los demás estudios realizados en este campo sufren sesgos aún más importantes. Así, Perelló et al [55] realizó un estudio centrado únicamente en pacientes con neumonía e infección VIH como enfermedad de base.

Cham et al [56] incluyó en su estudio a pacientes con todo tipo de neumonías que se trataban en el servicio de Urgencias, sin diferenciar entre pacientes con neumonía comunitaria, nosocomial o asociada a cuidados sanitarios, o entre pacientes que se tratan ambulatoriamente y pacientes que precisan ingreso hospitalario.

Finalmente, Benenson et al [57], realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con neumonía, hallando un reducido número de variables significativas, potencialmente predictivas de bacteriemia (saturación de oxígeno < 90%, sodio < 130 meq/L, frecuencia respiratoria > 30/ min). Concluyeron que dada la baja tasa de hemocultivos positivos que obtienen (3.4%), realmente muy inferior a la media general, no sería recomendable realizar hemocultivos de forma rutinaria, y sugirieron que podría estar justificado únicamente en pacientes con neumonía asociada a cuidados sanitarios, en los que el riesgo de patógenos resistentes es superior.

En nuestro estudio intentamos recoger la experiencia de los demás autores, incluyendo los aspectos válidos de cada estudio y evitando los errores y los sesgos introducidos por ellos. Creemos que además la recogida de un grupo muy numeroso de pacientes, y la inclusión de subgrupos de validación interna y de validación externa debe dar elevada confianza a los resultados obtenidos.

C. LOS FACTORES PREDICTIVOS DE BACTERIEMIA

El trabajo se basa en la realización de dos estudios consecutivos. En cada estudio identificamos diversas variables, independientes entre sí según el estudio estadístico multivariante, que permitían estimar el riesgo de bacteriemia, aplicable a cada paciente concreto.

Así, en el **Estudio Preliminar,** sobre una muestra retrospectiva de 707 pacientes, detectamos 5 variables relacionadas con un incremento en el riesgo de presentar hemocultivos positivos, y asociadas a un score proporcional al poder predictivo de cada una. El poder predictivo de las variables fue el siguiente: **ausencia de antibioterapia previa**: 2 puntos, **duración de la enfermedad inferior a 3 días**: 2 puntos, **existencia de inmunosupresión**: 6 puntos, **taquicardia**: 3 puntos y **taquipnea**: 2 puntos. Podemos observar como la inmunodepresión conseguía un peso estadístico muy elevado.

Por su parte, en el **Estudio Definitivo,** sobre una muestra de 2286 pacientes, de la que excluimos a los pacientes con inmunosupresión, el estudio de derivación permitió identificar 6 factores predictivos con un peso estadístico similar. Los factores predictivos fueron: **ausencia de antibioticoterapia previa, antecedentes de hepatopatía crónica, presencia de dolor pleurítico, taquicardia (>125/min)), taquipnea (>30/min), e hipotensión sistólica (<90 mm Hg)**. Los grupos de pacientes utilizados para validación interna y externa se utilizaron para confirmar la fiabilidad de los resultados.

TABLA 36. VARIABLES IDENTIFICADAS EN EL ESTUDIO PRELIMINAR Y EN EL ESTUDIO DEFINITIVO

ESTUDIO PRELIMINAR	ESTUDIO DEFINITIVO
Ausencia de antibioticoterapia previa	**Ausencia de antibioticoterapia previa**
Duración de la Enfermedad < 3 días	**Hepatopatía crónica**
Inmunosupresión	**Dolor pleurítico**
Taquicardia (>125/min)	**Taquicardia (>125/min)**
Taquipnea (>30/min)	**Taquipnea (>30/min)**
	Hipotensión sistólica (<90 mm Hg)

A pesar de que podamos observar ciertas diferencias entre ambos estudios, un análisis detallado nos permitirá concluir que las coincidencias son muy elevadas. Analicemos a continuación cada una de las variables obtenidas en los dos estudios.

a) VARIABLES RELACIONADAS CON LOS ANTECEDENTES

En el Estudio Preliminar, la variable independiente de mayor significación clínica predictiva de bacteriemia fue la presencia de **inmunosupresión** (incluyendo en ésta los pacientes con infección VIH, como se define en material y métodos). Este tipo de pacientes tienen gran facilidad de padecer infecciones graves por gérmenes más agresivos, dado que su sistema inmune, tanto humoral como celular, se encuentra debilitado para luchar frente a estos patógenos.

De forma similar, otros autores han descrito hallazgos similares, donde el riesgo de bacteriemia se relaciona en gran medida con las características del huésped. Perelló et al [55], estudiaron la incidencia de bacteriemia en un grupo seleccionado de pacientes con infección VIH y NAC, y observaron un porcentaje de bacteriemia muy elevado (24%) en comparación a la media general (11-15%).

En el Estudio Definitivo se excluyó esta variable debido a que los pacientes con inmunosupresión constituyen un subgrupo de población muy seleccionada, con características epidemiológicas y microbiológicas que difieren de la población general, lo que podría suponer un sesgo al intentar reproducir los resultados a poblaciones diferentes de una manera fiable. Cabe recordar que en la mayoría de guías se recomienda realizar hemocultivos a todos los pacientes inmunodeprimidos con NAC [55,62].

Labelle et al [46], compararon dos grupos de pacientes con neumonía comunitaria, uno de ellos con bacteriemia y el otro sin bacteriemia asociada. Las características de ambos grupos diferían principalmente en la gravedad de la neumonía entre los pacientes con bacteriemia, los cuales presentaron un aumento de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, del ingreso a UCI y de las consecuentes complicaciones clínicas. En este mismo estudio, por regresión logística, se identificaron diferentes variables, entre ellas la presencia de inmunosupresión, que actuaban como factores predictivos independientes de mortalidad hospitalaria. También se observó que los pacientes con inmunosupresión presentaban una mayor proporción de bacteriemia que el resto del grupo (39.2%). Ello

confirma que la presencia de gravedad clínica está relacionada con la bacteriemia y con la inmunodepresión. No cabe duda que ante un paciente inmunodeprimido, deben realizarse hemocultivos, pues la probabilidad de presentar bacteriemia es mayor, y, en consecuencia, los beneficios que se derivan de su realización serán, lógicamente, superiores.

De forma similar a nuestro trabajo, estudios epidemiológicos previos han demostrado que el **uso de antibióticos antes de la realización de cultivos bacterianos** disminuye el porcentaje de resultados positivos en las diferentes muestras utilizadas.

Cham et al [56] realizaron una ecuación matemática para determinar el riesgo de bacteriemia, en la que incluyeron como factor estadísticamente significativo la toma de antibióticos previo a la práctica de hemocultivos. Este factor determinó un riesgo bajo de crecimientos microbiológicos. En la muestra de Cham tan solo un 3.4% de los pacientes con hemocultivos positivos habían tomado antibióticos. La variable que corresponde al tratamiento con antibióticos previo a los hemocultivos, actúa como variable negativa dentro de la ecuación matemática, restando probabilidad de bacteriemia a la muestra. Resulta obvio suponer que la persistencia de niveles de antibiótico en sangre reducirá las probabilidades de aislar una bacteria convencional en esta misma muestra.

Finalmente, en el estudio definitivo hallamos que los pacientes con **hepatopatía crónica** tenían una mayor probabilidad de presentar bacteriemia**.** De hecho, la asociación entre hepatopatía crónica e infecciones bacterianas es bien reconocida. Esto se debe a que diferentes aspectos del sistema inmune están alterados en el paciente con hepatopatía crónica, tales como la actividad del sistema retículo-endotelial, la función de los leucocitos polimorfonucleares y la actividad bactericida del suero [58] . Esta variable se comportaría de forma similar a la inmunodepresión; de hecho, se trata de una situación en la que subyacen diversas formas de inmunodepresión. De esta forma, Jover F et al [47], al comparar dos grupos de pacientes con neumonía neumocóccica comunitaria, el grupo con bacteriemia asociada tenía en mayor proporción pacientes con hepatopatía crónica y con infección VIH, relacionándose así ambos tipos de inmunodepresión. Todo ello

también explicaría que la hepatopatía crónica suponga un factor de riesgo para presentar bacteriemia en pacientes con sepsis [59].

En el estudio de Metersky et al [25] , ambas variables, la presencia de hepatopatía crónica y la ausencia de antibióticos previos a los hemocultivos, resultaron estar también estadísticamente asociadas a la presencia de bacteriemia.

b) VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD ACTUAL

La presencia simultánea de síntomas y signos clínicos, particularmente de **dolor pleurítico**, así como la aparición brusca de la enfermedad, se han relacionado clásicamente con la etiología bacteriana en la neumonía comunitaria, en contra de los agentes atípicos que presentan un cuadro clínico menos sintomático y de aparición menos brusca [60,61]. No es de extrañar pues que en nuestro estudio, la mayoría de manifestaciones clínicas se asociaron estadísticamente a la presencia de bacteriemia en el estudio univariante, y que el dolor pleurítico se identificara como factor independiente en el estudio multivariante. El dolor pleurítico probablemente es el signo más relevante que sintetiza el cuadro clínico típico que se produce por la presencia de bacterias convencionales, entre ellas, la más frecuente, el neumococo, el cual fue el agente aislado en mayor proporción. De esta manera, podemos ver relacionadas varias variables: dolor pleurítico, tiempo corto de enfermedad y neumonía bacteriana.

La **duración de la enfermedad < 3 días**, otorga a la neumonía la característica de enfermedad aguda, con sintomatología más grave y sin un control completo del sistema inmune frente a la infección, situación probablemente favorable al aislamiento del agente causal en sangre.

Como podemos observar, las variables expuestas están relacionadas con la fase inicial de la enfermedad, en la que no se ha tratado al paciente con antibióticos, está presente el dolor pleurítico y el inicio de la clínica es muy precoz. Según nuestro estudio, la presencia de estas variables aumenta significativamente la probabilidad de bacteriemia.

c) VARIABLES RELATIVAS A LAS CONSTANTES VITALES

Las restantes variables son tres signos vitales relacionados con una presentación clínica grave: **taquicardia** (>125/min), **taquipnea** (>30/min) e **hipotensión sistólica** (< 90 mm Hg). Diferentes estudios y guías de manejo de las neumonías recomiendan la realización de hemocultivos a los pacientes con NAC grave. Una mayor gravedad aumenta la probabilidad de que los hemocultivos sean positivos, puesto que la infección estará causada por gérmenes más agresivos, habitualmente las bacterias convencionales (frente a los microorganismos atípicos) y que como características particulares tienen la capacidad de invadir el torrente sanguíneo y de crecer en los medios de cultivo habituales [46,62].

Labelle et al [46], al comparar los pacientes con neumonía bacteriémica y no bacteriémica, observaron que la severidad de la neumonía, el ingreso en UCI y la necesidad de ventilación mecánica se presentaban en mayor proporción en los pacientes con hemocultivos positivos, de forma estadísticamente significativa (ingreso en UCI 48.7% vs 12.1% y ventilación mecánica 44.5% vs 6.7%, respectivamente). De igual manera, la tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes con neumonía bacteriémica fue significativamente mayor que los que no presentaron bacteriemia (25% vs 7%) y la estancia hospitalaria fue significativamente más prolongada en los pacientes con hemocultivos positivos (12 vs 7 días). En dicho estudio se observa pues una clara diferenciación entre los pacientes con neumonía bacteriémica y pacientes con neumonía no bacteriémica, referida a la gravedad del proceso y sus consecuencias evolutivas.

Jover F et al, comparando grupos de pacientes con neumonía neumocóccica bacteriémica y no bacteriémica, también observó que los pacientes con hemocultivos positivos necesitaron prolongar el tiempo de antibioticoterapia endovenosa en relación a los pacientes no bacteriémicos (6 vs 4 días).

Los estudios de estos autores, como los de otros y el nuestro propio, nos confirman lo evidente en la lógica clínica, la presencia de bacteriemia agrava el pronóstico de la neumonía y está relacionada con los grupos más graves de la clasificación PSI y con la presencia de shock séptico, la forma más severa de presentación de la neumonía.

En el estudio de Methodist et al [77] , se relacionaron los grupos de la clasificación PSI con una frecuencia creciente de hemocultivos positivos (I: 5%; II:10.2%; III: 10.3%, VI: 16.1%; V: 26.%). Existen estudios que intentan relacionar la utilización de métodos de diagnóstico etiológico, entre ellos los hemocultivos, con la mejoría del pronóstico de las neumonías graves, sospechando que sus resultados puedan favorecer el tratamiento de estos pacientes e influir positivamente en su evolución [7].

D. APLICACIÓN PRÁCTICA DEL MODELO DE PREDICCIÓN CLÍNICA DE BACTERIEMIA

En el momento de la elaboración de este modelo de predicción nos planteamos que cumpliera con un conjunto de características que facilitarían su empleo y que a la vez serían requisitos necesarios para su implantación. Entre estas características podemos señalar las siguientes:

a) UN MODELO PRÁCTICO

La recogida de los hemocultivos se realiza habitualmente en el Área de Urgencias de los centros asistenciales. Por tanto, no podemos pretender implantar un modelo que entorpezca o prolongue la tarea del profesional de enfermería o del facultativo de guardia.

Atendiendo a estas razones, se excluyeron inicialmente las variables analíticas. La espera de los resultados del laboratorio supondría demorar un mínimo de 2 -3 horas la obtención de los hemocultivos y quizás la instauración del tratamiento. Diversos autores han demostrado que la instauración del tratamiento antibiótico de forma precoz, preferentemente dentro de las primeras 4 horas de la llegada del paciente al centro hospitalario, constituye un factor pronóstico fundamental [78,26] .

Sabemos así mismo, que la sensibilidad de las muestras obtenidas para cultivo, tras la instauración de un tratamiento antibiótico, más si cabe con los tratamientos antibióticos de amplio espectro vía parenteral que se instauran en el medio hospitalario, se reduce de forma significativa [62].

En consecuencia, el tratamiento se debe iniciar de forma precoz y los hemocultivos deben extraerse antes. El empleo de un modelo basado únicamente en parámetros clínicos, fáciles de conseguir, permite al facultativo establecer la orden de extracción de hemocultivos tras la historia clínica y, en casos dudosos, tras la obtención de la radiografía de tórax. En muchos casos, la enfermera podrá obtener la primera muestra para

hemocultivos aprovechando la extracción sanguínea que se efectúa para el estudio analítico básico que todo paciente con neumonía grave requiere; y la segunda muestra, pocos minutos más tarde. Facilitamos el trabajo del facultativo y de la enfermera, ahorramos incomodidad al paciente y favorecemos el inicio precoz del tratamiento.

b) UN MODELO SENCILLO

Por razones parecidas a las anteriormente expuestas, y a fin de facilitar la labor del facultativo de Urgencias, no podía tratarse de un modelo engorroso, que supusiera un esfuerzo importante y una pérdida de tiempo significativa por parte de este facultativo.

Para ello, se han evaluado variables de fácil obtención, disponibles únicamente con la historia clínica en la cabecera del paciente y con la toma de las constantes vitales básicas, todas ellas necesarias para la correcta atención del paciente y escasamente sujetas a interpretaciones particulares por parte del paciente o el médico. Así, parámetros como shock séptico, cuya definición incluye conceptos hemodinámicos, de funcionalismo de órganos y un curso evolutivo, se han excluido de este análisis.

Por fortuna, el análisis multivariante permitió obtener unos parámetros con un poder predictivo similar. Ello permitió asignar a cada variable el mismo valor, la unidad, resultando que para el cálculo del score fuera suficiente con considerar cuantas de las variables cumplía el paciente. Ello permite categorizar a los pacientes de forma muy fácil dentro de 5 categorías diferentes: pacientes con 0 puntos, 1 punto, 2 puntos, 3 puntos y 4 o más puntos. Cada categoría se corresponde con una incidencia de bacteriemia progresivamente mayor.

c) UN MODELO EFICAZ

Como hemos ya señalado, cada categoría establecida según el score correspondiente se asocia a un riesgo determinado de bacteriemia, progresivamente mayor. Este riesgo es bajo para los pacientes con scores bajos, incluidos en el primero y segundo grupo, con 0 y 1 punto (riesgo de bacteriemia alrededor del 3% y del 7-8%, respectivamente), moderada en los grupos intermedios de 2 o 3 puntos (alrededor del 15% y del 24%, respectivamente), y elevada en los pacientes del grupo con mayor puntuación, con 4 o 5 puntos (alrededor del 35-50%)

Así el modelo nos permite discriminar tres situaciones. En el subgrupo de pacientes de bajo riesgo (con un score de 0-1 puntos), el porcentaje esperado de hemocultivos positivos resulta menor del 8%, y la práctica de hemocultivos podría no estar justificada, al menos atendiendo a criterios puramente asistenciales. La realización de estudios con otras finalidades, donde el conocimiento de las etiologías resulte necesario, modificaría lógicamente esta conclusión.

En el otro extremo se situarían los pacientes con una puntuación elevada (con un score de entre 3 y 5 puntos). En ellos, el porcentaje esperado de bacteriemia es suficientemente elevado para justificar plenamente su obtención. Sus resultados, si son positivos, podrían favorecer al paciente, permitiendo escoger un tratamiento más dirigido, de espectro más restringido y con menor riesgo de efectos secundarios, y a la comunidad, al reducir el riesgo de incrementar las resistencias bacterianas de los microorganismos.

En una situación intermedia se situarían los pacientes con una puntuación de 2 puntos y un riesgo estimado de bacteriemia de alrededor del 15%. El criterio del facultativo debería prevalecer en la toma de decisiones en este caso.

Al margen se hallarían los pacientes inmunodeprimidos, en los cuales el riesgo mayor de bacteriemia, y el espectro más amplio de microorganismos responsables, con mayor presencia de bacterias resistentes a las pautas convencionales de tratamiento, justificarían la obtención de hemocultivos en todos los casos.

d) UN MODELO RENTABLE

Si bien el coste-beneficio que la aplicación de este modelo puede comportar no se ha llegado a calcular, objetivo que quedó fuera del presente estudio, resulta fácil suponer que su aplicación aportaría beneficios.

Así, supongamos que optamos por realizar hemocultivos a todos los pacientes con un score de 2 puntos o superior. Ello supondría que ahorraríamos la práctica de más del 40% de los hemocultivos, con sólo una pérdida del 11% de las bacteriemias.

Sin duda, esta actitud parece mucho más razonable que la que numerosas guías nacionales o internacionales a las que antes nos hemos referido preconizan, basada en la obtención de hemocultivos en todos los pacientes que requieren ingreso hospitalario; o sea, a los pacientes incluidos en los grupos IV y V de Fine, a pacientes en el grupo III, cuya evolución inicial desconocemos, y a pacientes que ingresan por criterios no relacionados directamente con la gravedad de la neumonía (circunstancias sociales, drogodependencias, vómitos, enfermedades de base potencialmente descompensables, etc.). Evidentemente, la gravedad de la enfermedad no debe constituir el único parámetro asociado a la presencia de bacteriemia; en nuestro estudio hemos detectado que un 45% de los pacientes con bacteriemia se clasificaron dentro de un grupo de poca gravedad según la clasificación PSI (grupos I, II o III).

e) UN MODELO CONTRASTADO

El modelo obtenido en el estudio definitivo ha sido validado al aplicar el score a dos poblaciones diferentes.

Por una parte, se aplicó el score a un subgrupo de pacientes segregado del grupo retrospectivo inicial, constituyendo el subgrupo denominado de validación interna, confirmándose unos resultados similares a los obtenidos en el grupo de pacientes que sirvió de base para la selección de variables, el grupo de derivación.

Por otra parte, se aplicó el modelo a un grupo de pacientes recogidos prospectivamente de un conjunto de hospitales de diferentes localizaciones de nuestro país, completamente ajenos al estudio de derivación inicial. El personal encargado de la recogida de datos desconocía las variables obtenidas en el grupo de derivación. No obstante, la aplicación del score a estos pacientes permitió obtener también una buena estratificación del riesgo de bacteriemia, hecho que permite comprobar que el modelo es aplicable a pacientes con neumonía comunitaria asistidos fuera de los dos centros donde se recogieron los pacientes que sirvieron de base para la obtención de variables predictivas.

f) UN MODELO CON ALGUNAS LIMITACIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que el modelo predictivo es bueno, aunque no excelente, como lo demuestra el área bajo la curva ROC del 0.70. Debemos ser conscientes de que un paciente puede tener hemocultivos positivos aún sin cumplir ninguno de los 5 factores de riesgo seleccionados en nuestro modelo; y por el contrario, un paciente puede tener los hemocultivos negativos a pesar de cumplir los 5 factores predictivos. Así, en el mejor de los casos, sólo uno de cada 2 o 3 pacientes con 4 o 5 factores predictivos tendrá bacteriemia. La baja sensibilidad global de la técnica diagnóstica puede justificar este hecho.

En definitiva, creemos que aportamos un modelo de fácil aplicación y de utilidad práctica en el manejo diario de la neumonía en su fase inicial de diagnóstico etiológico. Intentamos optimizar los beneficios obtenidos con los hemocultivos, cuya utilidad resulta tan debatida, pretendiendo que se realicen siempre que exista una probabilidad razonablemente alta de bacteriemia y que se pueda obviar si dicho riesgo es bajo. A través de 6 variables fáciles de conocer mediante la anamnesis y la toma de constantes vitales, podemos tomar la decisión de forma rápida, eficaz e individualizada en la cabecera del paciente. De esta manera optimizaremos recursos sanitarios y esfuerzos quizás innecesarios para el personal de enfermería, el médico y el mismo paciente, sin renunciar, claro está, a los beneficios que los hemocultivos proporcionan al paciente y a la comunidad.

VII. CONCLUSIONES

1. En el paciente con neumonía comunitaria, el riesgo de bacteriemia difiere en función de determinadas características epidemiológicas o clínicas.

2. La presencia de inmunosupresión grave se asocia a un riesgo elevado de bacteriemia.

3. En los pacientes inmunocompetentes, la ausencia de tratamiento antibiótico previo o la presencia de hepatopatía crónica, en cuanto a antecedentes, y la presencia de dolor pleurítico, taquicardia (> 125 latidos/minuto), taquipnea (> 30 ciclos/minuto) o hipotensión sistólica (< 90 mm Hg), en cuanto al cuadro clínico, son variables asociadas significativamente, en el análisis multivariante, a un mayor riesgo de bacteriemia.

4. El inicio brusco de los síntomas podría ser equivalente a la presencia de dolor pleurítico en cuanto a parámetro predictivo de bacteriemia

5. La asignación de un punto a cada una de estas 6 variables independientes permite obtener un score que estratifica a los pacientes en 3 subgrupos: pacientes con bajo riesgo de bacteriemia (0-1 puntos, riesgo < 8%), riesgo medio (2 puntos, riesgo 15%) y alto riesgo (3 puntos o más, riesgo > 20%)

6. La extracción de hemocultivos no estaría justificada en aquellos pacientes con bajo riesgo de bacteriemia, circunstancia que ahorraría la realización del 40-50% de los hemocultivos con una pérdida cercana al 10% de las bacteriemias.

7. Por el contrario, el rendimiento diagnóstico de los hemocultivos en los pacientes con riesgo medio o alto de bacteriemia justificaría, según mi opinión, la realización de esta técnica diagnóstica, abarcando el 90% de las bacteriemias en una población que constituye poco más del 50% de los pacientes.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Mòdol Deltell JM, Sabrià M. Modelos de predicción de bacteriemia. Med Clin (Barc) 2004; 123:255-6

2. Bates DW, Cook EF, Goldman L, et al. Predicting bacteremia in hospitalised patients. A prospective validated model. Ann Intern Med 1990; 113:495-500.

3. Mylotte JM, Pisano MA, Ram S, et al. Validation of a bacteremia prediction model. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:203-9.

4. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, et al. Adult patients with occult bacteremia discharged from the Emergency Department: epidemiological and clinical characteristics. Clin Infect Dis 2001; 32:559-65.

5. Corbo J, Friedman B, Bijur P, et al. Limited usefulness of initial blood cultures in community-acquired pneumonia. Emerg Med J. 2004; 21:446-8

6. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, et al . The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Chest 2003; 123:1142-50.

7. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, et al. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. Scand J Infect Dis 2002; 34:873-9.

8. Gallego M, Valles J, Rello J, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. Chest 2003; 123:174-80.

9. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, et al. Predicting bacteriemia at the bedside. Clin Infect Dis 2004; 38:357-62.

10. Lizarralde E, Gutiérrez A, Martínez, et al. Elaboración de un modelo de predicción clínica de bacteriemia adquirida en la comunidad en pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Interna. Med Clin (Barc) 2004; 123:241-6.

11. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteriemia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997; 24:584-602.

12. Tudela P, Queralt C, Giménez M, et al. Detección de bacteriemia en los pacientes dados de alta en Urgencias: estudio de 61 episodios. Med Clin (Barc) 1998; 111:201-4.

13. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, et al. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. Arch Intern Med 1987; 147:666-71.

14. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ, et al. Does this patient have community-adquired pneumonia? JAMA 1997; 278:1440-5.

15. Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. Ann Intern Med 1990; 113:664-70.

16. Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, et al. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough: a statistical approach. J Chronic Dis 1984; 37:215-25.

17. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 1998; 27:358-63.

18. Dorca J, Bello S, Blanquer J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. SEPAR. Arch Bronconeumol. 1997; 33:240-6.

19. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and and resistance patterns. Eur Respir J 2002; 36:S20-S27.

20. Ausina V, Moreno S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editores: Aguado JM, Fortún J. Capítulo: Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías Clínicas SEIMC 2006:1-24. www.seimc.org.

21. Calvo M. Infecciones asociadas a catéteres. Revista Chilena de Medicina Intensiva. 2008; 23:94-103.

22. Catton J, Dobbins B, Kite P, et al. In situ diagnosis of intravascular cateter-related bloodstream infection: A comparation of quantitative cultura, differential time to positivity, and endoluminal brushing. Crit Care Med 2005; 33:787-91.

23. Almirall J, Morato I, Riera F, et al. Incidence of community-acquierd pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. Eur Respir J 1993; 6:14-8.

24. Almirall J, Bolivar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. Eur Respir J 2000; 15:757-63.

25. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, et al. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:343-7.

26. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164:637-44

27. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. Eur Respir J 2004; 24:779-85.

28. Santos de Unamuno C, Llorente San Martín MA, Carandell Jäger E, et al. Lugar de atención, etiología y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Palma de Mallorca. Med Clin (Barc) 1998; 110:290-4.

29. Ramanujam P, Rathlev NK. Blood cultures do not change management in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Acad Emerg Med. 2006; 13:740-5.

30. Luna CM. Blood cultures in community-acquired pneumonia: Are we ready to quit? Chest 2003; 123:977-8.

31. Rello J, Bodi M, Mariscal D, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. Chest 2003; 123:174-80.

32. Leroy O, Georges H, Beuscart C, et al. Severe community-acquired pneumonia in ICUs: prospective validation of a prognostic score. Intensive Care Med 1996; 22:1307-14.

33. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Risk factors for *S. aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. Am Rev Resp Dis. 1990; 142:1320-4.

34. Picazo J.J. *S. aureus* bacteremia pneumonia: differences between community and nosocomial acquisition. Intern J Infect Dis. 2003; 7:103-11.

35. Neumonía adquirida en la comunidad del adulto que precisa ingreso hospitalario. Etiología según los factores del huésped. Porras Ledantes JA, Martínez Tomás R, Bodi Saera M, Menéndez Villanueva R. Editorial: Ars Medica. Editores: José Blanquer Olivas, Juan Ignacio Alós Cortés, Luis Álvarez Rocha. Barcelona 2004. Páginas 108-9.

36. Celis MR, Torres A, Zalacaín R, et al. Métodos de diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en España: Estudio NACE. Med Clin (Barc) 2002; 119:321-6.

37. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, et al. Initial Microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. Am J Respir Care Med 1999; 160:346-8.

38. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, et al. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. Chest 2001; 119:181-4.

39. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. J Infect. 2009; 59:83-9.

40. Shariadzadeh MR, Marrie TJ. Does sputum cultura affect the management and/or outcome of community-acquired pneumonia? East Mediterr Health J. 2009; 15:782-9.

41. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. Clin Infect Dis. 2010; 50:202-9.

42. Smith MD, Sheppard CL, Hogan A, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infections in adults with bacteremia and community-acquired pneumonia: Clinical comparison of pneumococcal PCR and urinary antigen detection. J Clin Microbiol. 2009; 47:1046-9.

43. Erdede M, Denizbasi A, Onur O, et al. Do we really need blood cultures in treating patients with community-acquired pneumonia? Bratisl Lek Listy 2010; 111:286-9.

44. Afshar N, Tabas J, Afshar K, et al. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. J Hosp Med. 2009; 4:112-23.

45. Ramanujam P, Rathlev NK. Blood cultures do not change management in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Acad Emerg Med. 2006; 13:740-5.

46. Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM, et al. A comparison of culture-positive and culture-negative health care-associated pneumonia. Chest 2010; 137:1130-7.

47. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. Eur J Intern Med. 2008; 19:15-21.

48. Álvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. Med Intensiva 2005; 29:21-62.

49. British Thoracic Society Standards of Care Committee et al.BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2001; 56:1-64.

50. Woohead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-80.

51. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44:S27-S72.

52. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH. A simple prediction algorithm for bacteremia in patients with acute febrile illness. Q J Med 2005; 90: 813-20.

53. Lizarralde E. Pronóstico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad ingresadas en un servicio de Medicina Interna. An Med Interna 2005; 22:108-13.

54. Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, et al. Prediction of bacteremia using TREAT, a computarized decision-support system. Clin Infect Dis 2006; 42:1274-82.

55. Perelló R, Miró O, Marcos MA. Predicting bacteremia pneumonia in HIV-1 infected patients consulting the Emergency Department. Am J Emerg Med 2010; 28: 454-9.

56. Cham G, Yan S, Heng BH, et al. Predicting positive blood cultures in patients presenting with pneumonia at an Emergency Department in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2009; 38:508-7.

57. Benenson RS, Kepner AM, Pyle DN 2nd. Selective use of blood cultures in Emergency Department pneumonia patients. J Emerg Med. 2007; 33:1-8.

58. Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. Liver Int 2004; 24:277-80

59. Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. J Infect Dis 1997; 176:1538-51

60. Ruiz-González A, Falguera M, Vives M, et al. Community-acquired pneumonia: development of a bedside predictive model and scoring system to identify the etiology. Respir Med 2000; 94:505-10.

61. Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, et al. Clinical picture of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. Thorax 1996; 51:185-9.

62. Beneson RS, Kepner AM, Pyle MD, et al. Selective use of blood cultures in Emergency Department pneumonia patients. J. Emerg Med 2007; 33:1-8.

63. Bartolome M, Almirall J, Morera J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2004; 23:610-6.

64. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. Thorax 1996; 51:179-84.

65. Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Shonenberger JA, et al. Prospective randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the rutine antigen results in hospitalized patients withs community-acquired pneumonia. Thorax 2010; 65:101-6.

66. Coma E, Gurgui M. ¿Es posible ahorrar en el tratamiento de la neumonía comunitaria atendida en los servicios de urgencias? Emergencias 2004; 16:229-30.

67. Koivula I, Sten M, Makela PH, et al. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am J Med 1994; 96:313-20.

68. Torras-Comamala M, Aceituno-Ruiz R. Influencia de la temperatura axilar del paciente en el rendimiento de los hemocultivos en el servicio de urgencias. Enfermeria Clínica 2007; 17:10-6.

69. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50.

70. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003; 58:377-82.

71. Capelastegui A. Eficacia de las escalas pronósticas (FINE y CURB-65) para predecir el riesgo de mortalidad en la neumonía comunitaria. Pneuma 2007; 8:37-8.

72. Chalmers JD, Singanayagam A, Abram AR, et al. Safety and efficacy of CURB-65-guided antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66:416-23.

73. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006; 27:151-7.

74. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Wont JW, et al. Risk factors for bacteremia with uropathogen not cultured from urine in adults with febrile urinary tract infection. Clin Infect Dis 2010; 50:69-72.

75. Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. J Infect Dis 1997; 176:1538-51.

76. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, et al. A simple prediction algorithm for bacteremia in patients with acute febrile illness. Q J Med 2005; 98:813-20.

77. Waterer GW, Wurderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. Respir Med. 2001; 95:78-82.

78. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 13:1995-2001.

79. Ferri FF. Consultor Clínico. Claves diagnósticas y tratamiento. Elsevier Mosby 2006-2007.

80. La Orden Izquierdo E, Ruiz Jiménez M, Blazquez Fernández JA, et al. Revisón de celulitis periorbitaria y orbitaria. Experiencia de quince años. Rev Pediatr Aten Primaria 2009; 11: 597-609.

81. Protocolos Enfermedades Infecciosas (SEMI). Capitilo IV. Infecciones Aparato Digestivo.Navarro López V, González Escoda E, Amorós Martínez F. Editorial Wyeth. Coordinadores: Serrano Heranz R, Barberán López J. Edición 2004. Páginas 165-183.

82. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. Medicine (Baltimore) 2001; 90:110-8.

83. Salami AK, Olatunji PO, Oluboyo PD, et al. Bacterial pneumonia in the AIDS patients. West Afr Med 2006; 25:1-5.

84. Sprindler C, Ortqvist A. Prognostic score system and community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia. Eur Respir J 2006; 28:816-23.

85. Garau J, Baquero F, Perez-Trallero E, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol. Infect. 2008; 14:322-9

86. Menéndez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. Chest 2007; 132:1348-55.

87. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59:960-5.

88. Roson B, Carratalà J, Fernández-Solé N, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164:502-8.

89. Garcia-Vidal C, Carratalà J. Early and late treatment failure in community-acquired pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30:154-60.

90. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Diaz V, et al. Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad. Enferm Infec Microbiol Clin. 2009; 27:160-4.

91. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, et al. Initial risk class and lengh of hospital stay in community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2001; 18:151-6.

92. Menéndez R, Cremades MJ, Martínez-Moragón E, et al. Duration of lengh of stay in pneumonia: influence of clinical factors and hospital type. Eur. Respir J 2003; 22:643-8.

93. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA. 1996; 275:134-41.

94. Protocolos Enfermedades Infecciosas (SEMI). Capitulo II. Infecciones de las Vías Respirtorias Inferiores. Serrano Heranz R. Editorial Wyeth. Coordinadores: Serrano Heranz R, Barberán López J. Edición 2004. Páginas 77-96.

95. Álvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. Med Intensiva 2005; 29:21-62.

96. Cassiere HA, Niederman MS. Community-acquired pneumonia. Dis Mon. 1998; 44: 613-75.

97. Nierderman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnostic assesment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730-54.

98. Neill AM, Marti IR, Weir R, et al. Community-acquiered pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. Thorax 1996; 51:1010-6.

99. Jin Y, Marrie TJ, Carriere KC, et al. Variation in the management of community-acquired pneumonia requiring admission to Alberta Canada hospitals. Epidemiol Infect 2003; 130:41-51.

100. Buising KL, Thursky KA, Black JF, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. Thorax 2006; 61:419-24.

101. Van der Eerden MM, de Graaff CS, Bronsveld W, et al. Prospective evalation of peumonia severity index in hospitalised patients with community-acquired pneuonia. Resp Med 2004; 98:872-8.

102. Barlow GD, Lamping DL, Davey PG, et al. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: A guide for patients, physicians, and policy-makers. Lancet Infect Dis 2003; 3:476-88.

103. Guest JF, Morris A. Communyty-acquired pneumonia: the anual cost to the National Health Service in the United Kingdom. Eur Rspir J 1997; 119:19-23.

104. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. Clin Ther 1998; 20:820-37.

105. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, et al. Community-acquired pneumonia of diverse etiology: prognostic features in patients admited to an intensive-care unit and "severity of illness" score. Intensive Care Med. 1989; 15:302-7.

106. Fekerty FR, Caldwel J, Gump D, et al. Bacteria, viruses and mycoplasma in acute pneumoniae in adults. Am Rev Resp Dis 1971; 104:499-507.

107. Carrillo de Albornoz MM, Pérez de Heredia JH, Sánchez Álvarez J, et al. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad en el Área de Salud I de Navarra. Med Clin (Bar) 1991; 97:50-2.

108. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, et al. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999; 106:385-90.

109. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1456-61.

110. Arancibia F, Bauer TT, Ewing S, et al. Community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacteria and *Pseudomonas auriginosa*: incidence, risk factors and prognosis. Arch Intern Med 202; 162:1849-58.

111. Barlett JG. Anaerobic bacterial pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1979; 119:19-23.

112. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, et al. A new *Chamydia psittaci*, strain TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med 1986; 315:161-8.

113. Grayson JT, Kuo CC, Campbell LA, et al. *Chlamydia pneumoniae sp*, nova for *Chlamydia sp* strain TWAR. Int J Syst Bacteriol 1989; 39:88-90.

114. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in easter Findland. Clin J Epidem 1993; 137:977-88.

115. Sopena N, Sabrià-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and other community-acquired pneumonias. Chest 1998; 113:1155-8.

116. Blanquer J, Blanquer R, Borras R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. Thorax 1991; 46:508-11.

117. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia. A descriptive study. Chest 2001; 119:1717-23.

118. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian Influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 2004; 350:1179-88.

119. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. Thorax 1996; 51:179-84.

120. Bohte R, van Furth R, van der Broek PJ, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults resquiring admission to hospital. Thorax 1995; 50:543-7.

121. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest 2000; 118:1344-54.

122. Ruiz M, Ewing S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and folow-up epidemiology. Am J Respir Crit CAre Med 1999; 160:923-9.

123. Rello J, Rodriguez A, Torres A, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006; 27:1210-6.

124. Barlett JG, Mundy L. Community-acquired pneumonia. N Eng J Med 1995; 333:1618-24.

125. Gleckman R, De Vita J, Hibert D, et al. Sputum Gram stain assesment in community-acquired bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol 1998; 26:846-9.

126. Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. Procedimientos en Microbiología Clínica. Capítulo 3: Hemocultivos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2ª edición, 2003. www.seimc.org.

127. Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infec Dis 2000; 31:347-82.

128. Falguera M, López A, Nogués A, et al. Evaluation of the PCR method for detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in pleural fluid samples. Chest 2002; 122:2212-6.

129. Pocel JM, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, et al. Contribution of a pleural antigen assay (Binax Now) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. Chest 2007; 131:1442-7.

130. Waterer GW, Baselski VS, Wuderink RG, et al. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. Am J Med 2001; 110:41-8.

131. Dominguez J, Galí N, Blanco S, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunocromatographic assay in urine samples. Chest 2001; 119:243-9.

132. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunocromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol 2001; 39:3495-8.

IX. PUBLICACIONES, COMUNICACIONES Y PREMIOS

1. PUBLICACIONES:

- Falguera F, Trujillano J, Caro S, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. CID 2009;49:409-16.

2. COMUNICACIONES:

- Vila M, MD, Caro S, MD, Falguera M, MD, García M, MD, Gázquez I, MD Ruiz-Gonzalez A, MD, Lleida, Spain. (Poster Board)Who patients with communiy-aquired pneumonia should undergo Blood Cultures ?. ATS (American Thoracic Society) International conference. San Diego. California, USA. May 19-24, 2006

- Caro S, Falguera M, Trujillano J, Ruiz-Gonzalez A, Gázquez I, García M. (Poster) Factores predictivos de bacteriemia en los pcientes con neumonía comunitaria. XII Congreso de la SEIMC (Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Valencia, 10-13 de mayo de 2006.

3. PREMIOS

- Premio "Joan Vivancos" al mejor trabajo científico publicado durante el año 2009, al trabajo "A prediction rule estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia" Falguera F, Trujillano J, Caro S, Mnéndez R, Carratalà J, Ruiz-González A, Vilà M, García M, Porcel JM, Torres A y NAC-calidad.

- V Premio CEIC (Comité Ètic d' Investigació Clínica) del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, al mejor proyecto de investigación para los profesionales de la salud vinculados a los hospitales, centros asistenciales y de investigación biomédica de la Regió Sanitaria de Lleida del Servei Català de la Salut. Projecte CEIC-427, titulado "Estudi de factors predictius de bacteriemia en malalts amb pneumònia adquirida a la comunitat". Falguera M, Caro S, et al.