

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**USO DE LA PROCALCITONINA COMO MARCADOR
PRONÓSTICO EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Itxasne Cabezón Estévanez

Bajo la dirección de los doctores

**Javier de Miguel Díez
Jesús Millán Núñez-Cortés**

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Uso de la procalcitonina como marcador
pronóstico en la neumonía adquirida en la
comunidad**

Autora: Itxasne Cabezón Estévanez

Directores: Dr. Javier de Miguel Díez

Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

*“Uso de la procalcitonina como marcador
pronóstico en la neumonía adquirida en la
comunidad”*

Autora: Ixasne Cabezón Estévanez

Directores: Dr. Javier de Miguel Díez

Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid 2013

A Iñaki, con eterna gratitud

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto de un intenso trabajo de varios años que he podido llevar a cabo gracias a personas que me han dado un apoyo incondicional:

- ✓ Mis dos tutores, de los que he recibido paciencia y entrega, y que han dado alas a mi carrera profesional.
- ✓ José María Bellón, estadístico del H.G.U. Gregorio Marañón, que consigue hacer accesible lo que parece indescifrable.
- ✓ Mi familia, que me enseña a diario a ser mejor persona y me guía cuando estoy perdida.
- ✓ La familia Fortea-Ormaechea, que me hace sentir siempre como en casa.
- ✓ Los residentes de Interna III y mis adjuntos de la residencia, fuentes inagotables de conocimiento y de buenos momentos.
- ✓ Mis co-Rs de Interna, que con su compañerismo incansable han hecho de mi residencia una etapa maravillosa.
- ✓ Grandes amigas de toda la vida: Rocío, Alaz, Leire, Andrea y Zuri, siempre presentes incluso en la distancia
- ✓ Y dos más recientes, pero también grandes amigas: Silvia y Celia, de las que aprendo cada día y que son un gran apoyo.
- ✓ Belén, que me ha enseñado a ir siempre hacia delante.
- ✓ E Iñaki, maestro de la paciencia, de la capacidad de superación, de hacer mágico el día a día. A él debo haber llegado hasta aquí.

INDICE

I.	GLOSARIO DE ABREVIATURAS	3
II.	INTRODUCCIÓN	7
	2.1. Epidemiología	9
	2.2. Etiología	11
	2.3. Clínica	12
	2.4. Diagnóstico	13
	2.5. Valoración pronóstica	16
III.	ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA	19
	3.1. Escalas clínicas	21
	3.1.1. Índice PSI	22
	3.1.2. Índice CURB-65	26
	3.1.3. Limitaciones de las escalas clínicas	28
	3.2. Marcadores biológicos	29
	3.2.1. Proteína C Reactiva	30
	3.2.2. Procalcitonina	32
	3.2.3. Leucocitos	46
	3.2.4. NT-proBNP	48
	3.2.5. Otros marcadores	50
IV.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	55
V.	MATERIAL Y MÉTODOS	59
	5.1. Población	61
	5.2. Diseño del estudio	62
	5.3. Métodos de medición	62
	5.4. Análisis estadístico	67

5.5. Aspectos éticos	68
VI. RESULTADOS.....	71
6.1 Características basales de la población.....	73
6.2 Presentación clínica y analítica.....	76
6.3 Diagnóstico.....	81
6.4 Tratamiento.....	82
6.5 Evolución	86
6.6 Otras correlaciones.....	95
VII. DISCUSIÓN.....	101
7.1 Utilidad de la combinación de escalas clínicas con marcadores biológicos	103
7.2 Capacidad de predicción pronóstica de las escalas clínicas y los marcadores biológicos.....	106
7.2.1 Capacidad predictora de mortalidad.....	107
7.2.2 Pronóstico en función de la edad.....	108
7.3 Utilidad de los marcadores para predecir infección bacteriana	109
7.4 Adecuación del tratamiento a las guías vigentes.....	110
7.4.1 Régimen antibiótico empírico inicial.....	110
7.4.2 Broncodilatadores.....	111
7.4.3 Corticoides sistémicos	112
7.5 Adecuación de ingreso hospitalario	112
7.6 Limitaciones del estudio.....	113
VIII. CONCLUSIONES.....	115
IX. SUMMARY	119
X. BIBLIOGRAFÍA.....	125

I. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- BGN** *Bacilos gramnegativos*
- BNP** *Péptido natriurético tipo B*
- BTS** *British Thoracic Society*
- DM** *Diabetes mellitus*
- DVA** *Drogas vasoactivas*
- EPOC** *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*
- FA** *Fibrilación auricular*
- H.influenzae** *Haemophilus influenzae*
- HTA** *Hipertensión arterial*
- ICC** *Insuficiencia cardíaca congestiva*
- IF** *Interferón*
- IL** *Interleuquina*
- L.pneumophila** *Legionella pneumophila*
- LBA** *Lavado broncoalveolar*
- NAC** *Neumonía adquirida en la comunidad*
- NT pro-BNP** *Fracción N-terminal del péptido Natriurético tipo B*
- P.aeruginosa** *Pseudomonas aeruginosa*
- p25** *Percentil 25*
- p75** *Percentil 75*
- PCR** *Proteína C reactiva*
- PCT** *Procalcitonina*
- PSI** *Pneumonia Severity Index*
- ROC** *Receiver operating characteristic*
- S.aureus** *Staphylococcus aureus*
- S.pneumoniae** *Streptococcus pneumoniae*

SDRA *Síndrome de distrés respiratorio del adulto*

SRIS *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*

TA *Tensión arterial*

TNF *Factor de necrosis tumoral*

UCI *Unidad de cuidados intensivos*

VIH *Virus de la inmunodeficiencia humana*

VMI *Ventilación mecánica invasiva*

VMNI *Ventilación mecánica no invasiva*

II. INTRODUCCIÓN

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección aguda del parénquima pulmonar de origen extrahospitalario; en su definición se excluyen pacientes dados de alta de un hospital en los 14 días previos, y pacientes que han tenido relación en los meses anteriores con los sistemas de salud. Es una enfermedad frecuente y potencialmente grave; en nuestro medio supone la sexta causa de muerte en la población general y la primera en el apartado de las enfermedades de origen infeccioso.

Es difícil determinar su incidencia con exactitud ya que no es una enfermedad de declaración obligatoria y en muchas ocasiones su manejo es ambulatorio. En la población adulta de Europa se estima en torno a 5-11 casos/1.000 habitantes/año, con grandes diferencias entre países: en España oscila alrededor de 1,6-10 episodios/1.000 habitantes/año. Es más frecuente en los meses de invierno, en ancianos (≥ 65 años, sobre todo varones, como se refleja en la figura 1) y en pacientes con enfermedades crónicas subyacentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus (DM), patología cardiovascular o renal, o la desnutrición¹.

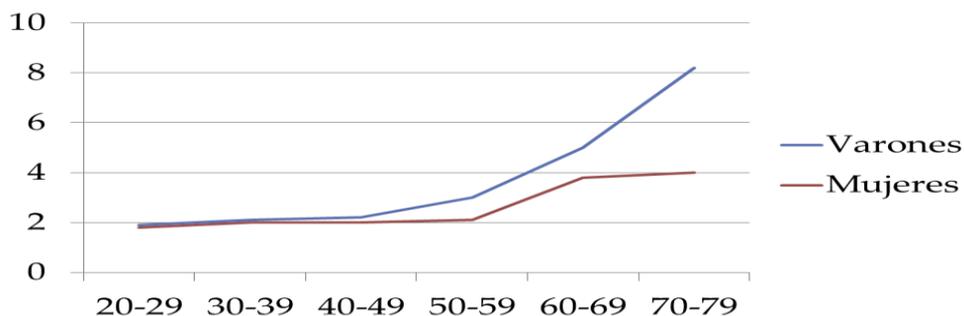


Figura 1. Tasa de incidencia de NAC (casos/1.000 habitantes/año) por sexo y edad (modificado de ²).

De todos estos factores, la edad es el principal determinante de la incidencia (en >60 años se incrementa a 25-35 casos/1.000 habitantes/año), de la necesidad de ingreso hospitalario y de la mortalidad. Cabe por ello esperar que en los próximos años asistamos a un aumento de los casos de NAC, debido al envejecimiento progresivo de la población con el consiguiente incremento de las comorbilidades asociadas.

Se calcula que la tasa europea de hospitalización es de un 20 a un 35%, algo menos elevada que la española, que oscila entre un 22 y un 61% (en ambos casos se incrementa con la edad³⁻⁵). Las razones de esta variabilidad son múltiples: criterios de ingreso heterogéneos, posibilidad de atención en el servicio de urgencias, proporción de sujetos procedentes de instituciones o disponibilidad de camas hospitalarias, entre otras. De los pacientes ingresados, entre un 1,2 y un 10% requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI); estas cifras han ido en aumento en los últimos años⁶. Nos encontramos, por tanto, ante un problema clínico de importante magnitud, con claras repercusiones sanitarias e impacto económico.

La mortalidad de los pacientes con NAC varía en función del lugar en el que éstos reciben el tratamiento. En los pacientes tratados de forma ambulatoria no supera el 2%; esta cifra se eleva al 5-10 % en los hospitalizados (mayor en población anciana -hasta 14% según algunos trabajos³⁻) y alcanza el 40% en aquellos enfermos que requieren ingreso en UCI⁷. Como se ha comentado, la edad es un factor determinante en la tasa de mortalidad. Así, un trabajo de Ewig et al. muestra una mortalidad inferior al 4% en menores de 50 años, mientras que en mayores de 80 años es 5 veces superior¹.

Afortunadamente, en los últimos años se ha observado un descenso de casos mortales en pacientes hospitalizados por NAC, consecuencia de un mejor conocimiento de la epidemiología y la microbiología de la enfermedad, una actuación más precoz en los casos graves de sepsis y de la implementación de guías clínicas⁴.

2.2 ETIOLOGÍA

La prevalencia de los diferentes microorganismos causales de neumonía varía según la edad, el índice de gravedad de la NAC y las comorbilidades asociadas. De forma global, el *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) es el germen más frecuente, seguido por las bacterias denominadas “atípicas” (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila-L.pneumophila-Chlamydomphila pneumoniae*) y *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*). Dentro de las de etiología vírica, el influenza es el virus que causa NAC con mayor frecuencia. No obstante, se debe tener en cuenta la presencia de factores de riesgo de determinados gérmenes:

- *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*):EPOC, bronquiectasias, antibioterapia reciente (durante 7 días o más en los últimos tres meses), corticoterapia crónica.
- Bacilos gramnegativos (BGN): EPOC, uso de corticoides, taquipnea al ingreso, utilización previa de antibióticos⁸, alcoholismo o broncoaspiración³. Estos dos últimos son también factores predisponentes de infección por microorganismos anaerobios.
- *Pneumocystis jirovecii*: pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- La clásica asociación entre la infección por virus influenza y neumonía por *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) se ha confirmado en un estudio reciente⁹.
- Algunos autores relacionan la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* con cuadros clínicos leves en pacientes jóvenes¹⁰.

En cualquiera de los niveles de gravedad, el *S.pneumoniae* es el patógeno más habitual. Las bacterias atípicas se presentan significativamente con más frecuencia en niveles de gravedad bajos. Lo contrario sucede con *P.aeruginosa* y con las enterobacterias, más habituales en los episodios graves de NAC. *L.pneumophila* se presenta con similares porcentajes en las distintas categorías de gravedad¹¹. La frecuencia de infecciones polimicrobianas es muy variable, y depende fundamentalmente de lo exhaustiva que sea la búsqueda del germen causal.

En el tratamiento antibiótico empírico inicial debemos tener en cuenta las resistencias de *S.pneumoniae* a macrólidos (20-25%) y las de *H.influenzae* a amoxicilina (15-20%). Las resistencias a los agentes antimicrobianos de los microorganismos que causan NAC han descendido en España en los últimos años. Así, únicamente un 0,9% de las cepas de *S.pneumoniae* son resistentes a penicilina y cefotaxima¹².

2.3 CLÍNICA

El espectro clínico de esta enfermedad es muy amplio. El cuadro típico se caracteriza por la aparición, de forma brusca (en menos de 48 horas), de escalofríos, fiebre (temperatura axilar > 37,8°C), tos productiva, expectoración purulenta y dolor torácico de características pleuríticas. Algunos pacientes

presentan una clínica “atípica”, con tos no productiva, molestias torácicas inespecíficas y manifestaciones extrapulmonares (artromialgias, cefalea, vómitos, diarrea, alteración del nivel de conciencia...). En pacientes ancianos la clínica puede ser muy abigarrada, desde caídas hasta cuadros confusionales, deterioro de su enfermedad de base o alteraciones metabólicas, por lo que se trata de una población especialmente susceptible al retraso diagnóstico (hasta un 30% según algunos estudios)¹³.

2.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la combinación de criterios clínicos y radiológicos que se detallan más adelante, en el apartado de Material y Métodos. Las pruebas complementarias básicas que deben realizarse a todo paciente que acude a un servicio de urgencias con sospecha de neumonía son las siguientes: hemograma, bioquímica con glucosa, urea, creatinina y electrolitos, medición de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, y radiografía torácica. Todas ellas sirven para evaluar la gravedad del proceso. Por ejemplo, la afectación de 2 o más lóbulos es criterio de gravedad, así como la existencia de derrame pleural (sobre todo si es bilateral), sea por la propia neumonía o por insuficiencia cardíaca asociada¹⁴.

Respecto al diagnóstico etiológico, no existen estudios prospectivos que hayan identificado las pruebas que deben aplicarse en la NAC, aunque existe el consenso de que se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más grave sea la NAC, y pocas o incluso ninguna en la NAC leve. En pacientes que reciben tratamiento ambulatorio no está indicado el diagnóstico etiológico. Para los pacientes tributarios de ingreso hospitalario se recomienda¹⁵:

- Extracción de hemocultivos: en función del riesgo de bacteriemia del paciente. No está justificada su obtención rutinaria debido a su escasa rentabilidad, ya que son positivos en un pequeño porcentaje de los casos y no siempre condicionan la modificación de la antibioterapia empírica inicial. Su utilidad se limita por tanto a pacientes con alta probabilidad de que los hemocultivos sean positivos, o ante la sospecha de participación de un patógeno no cubierto adecuadamente con el tratamiento empírico inicial⁴.
- Antígeno en orina de *S.pneumoniae*: Presenta una sensibilidad de 70% y una especificidad de 89% respecto a los métodos microbiológicos estándar (tinción de gram y cultivo)⁴ y el resultado no se altera por la administración previa de antibióticos. El beneficio práctico de su uso rutinario resulta controvertido.
- Antígeno en orina de *L.pneumophila* serotipo 1: Tiene una sensibilidad de casi el 80% y una especificidad cercana al 100%. Debe determinarse en toda neumonía hospitalizada sin orientación diagnóstica inicial o con criterios de gravedad, en neumonías con fallo terapéutico previo a betalactámicos, y en todos los casos de NAC que coincidan con la sospecha de un brote comunitario epidémico de legionelosis³.
- Muestra de esputo (en caso de presentar tos productiva) para tinción de gram y cultivo. Presenta una rentabilidad muy variable según los distintos estudios publicados (sensibilidad 15-100%, especificidad 11-100%), ya que la mayoría de los pacientes no son capaces de producir un esputo adecuado^{16,17}. La sensibilidad del cultivo es algo

superior¹⁸. La rentabilidad aumenta cuando se realiza sobre muestras respiratorias obtenidas mediante métodos invasivos. El resultado no siempre se correlaciona con los hemocultivos o con la determinación de antígenos en orina, por lo que en ausencia de otros hallazgos aportan un diagnóstico etiológico de presunción¹⁹.

- Cultivo en medio aerobio y anaerobio de líquido pleural, en caso de existir derrame.
- Serología para microorganismos intracelulares: ante sospecha de brote comunitario de legionelosis o neumonía tularémica, o en estudios de interés epidemiológico.
- Técnicas invasivas: indicadas en los casos de NAC más graves, de curso fulminante o que no responden al tratamiento antibiótico empírico. Puede realizarse aspiración transtraqueal, punción-aspiración con aguja fina transtorácica y técnicas mediante fibrobroncoscopia como el cepillo telescopado protegido y el lavado broncoalveolar (LBA). Ésta última es la técnica de elección en las NAC de evolución tórpida ya que permite diagnosticar infecciones no sospechadas con mayor probabilidad que otras técnicas.

El diagnóstico etiológico en los pacientes hospitalizados se alcanza, según las series, en un 40-60% de los casos, siendo *S.pneumoniae*, como se ha comentado, el patógeno dominante. Al utilizar nuevos métodos de investigación etiológica se ha demostrado que al menos un tercio de las NAC no diagnosticadas por métodos convencionales son neumocócicas^{20,21}.

2.5 VALORACIÓN PRONÓSTICA

Existe una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes con NAC ingresados en UCI en distintos hospitales, ya que no disponemos de criterios homogéneos para decidir el ingreso en dichas unidades. Una valoración basada exclusivamente en parámetros clínicos subestima la gravedad, y tampoco existen criterios que definan “NAC grave”. Las guías clínicas actuales consideran que es un aspecto fundamental identificar a los pacientes con fracaso respiratorio agudo, sepsis grave/shock séptico o descompensación clínicamente significativa de comorbilidades subyacentes. Para definir la gravedad se ha propuesto el empleo de 5 factores, agrupados en 2 criterios mayores y 3 menores:

- Criterios mayores: necesidad de ventilación mecánica y shock séptico.
- Criterios menores: tensión arterial (TA) sistólica < 90 mmHg, afectación multilobar y un ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (presión alveolar de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno) < 250 .

La existencia de 2 criterios menores o de 1 mayor sería indicación de ingreso en UCI, con una sensibilidad del 78% y una especificidad al 94%, aunque con un valor predictivo relativamente bajo^{4,22}.

La valoración pronóstica y la identificación de la potencial gravedad de la NAC son probablemente las decisiones más importantes que el clínico debe tomar cuando se enfrenta a esta entidad, ya que determinan aspectos de gran trascendencia, como el lugar donde debe ser atendido el paciente, las exploraciones complementarias que se deben solicitar, y el tratamiento antimicrobiano empírico que puede resultar más adecuado. Todo ello va a

condicionar la utilización de los recursos sanitarios, el coste de la atención al proceso y –lo que es de gran relevancia desde el punto de vista clínico- la posible evolución de la enfermedad o la morbimortalidad acompañante a la misma.

En consecuencia, todos aquellos datos clínicos que nos permitan valorar la situación de un enfermo con NAC, muy especialmente aquellos que nos informen de la situación de riesgo a corto, medio o largo plazo, habrán de ser tenidos en consideración si queremos enfrentarnos a este problema con las mayores y mejores garantías de éxito. Por ello, consideramos de especial relevancia la identificación de marcadores con capacidad predictiva y pronóstica en los pacientes con NAC, tanto aquellos que pueden considerarse novedosos como el empleo simultáneo de varios.

El trabajo que presentamos se centra en el análisis de algunas variables clínicas y marcadores biológicos que podrían ser considerados con capacidad predictiva y pronóstica en la NAC y, por tanto, de gran utilidad para mejorar los resultados en la asistencia sanitaria de este proceso.

III. ACTUALIZACIÓN

DEL PROBLEMA

3.1. ESCALAS CLINICAS

La valoración inicial de la gravedad de la NAC mediante factores pronósticos tiene varios objetivos: por un lado, decidir la ubicación más apropiada donde atender al paciente —ambulatorio, ingreso hospitalario en planta convencional o en UCI—, y por otro lado establecer cual es el tratamiento antibiótico empírico más adecuado.

Metlay et al. elaboraron un meta análisis donde establecieron dos grupos de factores asociados a elevada morbimortalidad en pacientes con NAC:

- Dependientes del paciente, como la edad y enfermedades asociadas.
- Dependientes del episodio de NAC, como los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos.

En dicho trabajo se observa que ningún factor pronóstico es capaz, de manera aislada, de predecir la mortalidad con suficiente sensibilidad y especificidad²³. Esto hace necesario el uso de escalas que combinen varios de estos factores.

Con el objetivo de homogeneizar los criterios de hospitalización, en los últimos años se han realizado múltiples estudios con escalas pronósticas que estiman la probabilidad de muerte en un paciente con NAC, identificando pacientes de bajo riesgo que pueden ser manejados de manera ambulatoria, y pacientes con alto riesgo de mortalidad que requieren ingreso hospitalario. Estas escalas se correlacionan también de forma significativa con otros aspectos importantes, como son:

- Duración de la estancia hospitalaria
- Necesidad de ingreso en UCI
- Necesidad de empleo de ventilación mecánica

- Reingreso a los 30 días

Permiten por tanto optimizar el manejo de los pacientes con NAC, y establecer tanto controles de calidad con consistencia clínica como grupos homogéneos para la investigación²⁴⁻²⁶.

Las dos escalas pronósticas que aportan mejores resultados al aplicarse en los servicios de urgencias hospitalarias son la Pneumonia Severity Index (índice PSI), desarrollada en Estados Unidos por Fine et al., y el índice CURB-65, desarrollado en Europa por la British Thoracic Society (BTS).

3.1.1. Índice PSI

En un estudio ya clásico publicado en la revista *New England Journal of Medicine* en el año 1997, Fine et al. establecen, mediante la medición de 20 variables, una escala predictiva de pronóstico de los pacientes con NAC basándose en análisis estadísticos multivariados. Se estratifica a los pacientes en 5 grupos (clase de riesgo de Fine o PSI) basándose en el riesgo de muerte a los 30 días por cualquier causa:

- Las clases I-III presentan un riesgo de muerte bajo (entre 0,1-2,8%) y pueden recibir tratamiento ambulatorio (excepto si existe hipoxemia). Se precisa, no obstante, observación hospitalaria al menos durante 24 horas en los pacientes de la clase III.
- La clase IV tiene un riesgo de mortalidad de 8,2-9,3%, estando indicado el ingreso hospitalario.
- La clase V presenta riesgo de muerte elevado (entre 27-31%), requiriendo también ingreso en el hospital (debiendo además valorarse ingreso en UCI)²⁷.

Para la elaboración de estos 5 grupos de riesgo se emplean distintas variables que se detallan en la tabla 1 de la siguiente página.

- Ventajas del índice PSI
 - ✓ Tras llevar a cabo el estudio multicéntrico de dos cohortes retrospectivas, se realizó una validación prospectiva que avala su utilización a nivel ambulatorio²⁸.
 - ✓ Aplicando esta escala a diferentes poblaciones, se ha comprobado que clasifica de forma muy precisa la probabilidad de muerte, sobre todo en pacientes mayores de 65 años, aunque su valor predictivo de ingreso hospitalario es menor.
 - ✓ Todas las variables de la escala están bien definidas y pueden medirse en el momento de admisión al paciente en un servicio médico.
 - ✓ Al definir las clases de bajo riesgo evita gastos sanitarios derivados de ingresos hospitalarios innecesarios y pruebas complementarias fútiles.

Todas estas ventajas hacen que ésta sea la escala más ampliamente utilizada a nivel mundial.

- Limitaciones del índice PSI
 - ❖ Estudios prospectivos realizados para validar su utilización han observado que, aunque reduce la proporción de ingresos en las

Tabla 1. Puntuación de Fine.

Puntuación de las variables para predicción de mortalidad temprana		
Variables	Puntuación	
Edad: hombres	Número de años	
Mujeres	Número de años –10	
Asilo o residencias		+10
Enfermedad neoplásica		+30
Enfermedad hepática		+20
Insuficiencia cardíaca congestiva		+10
Enfermedad cerebrovascular		+10
Enfermedad renal		+10
Estado mental alterado		+20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min		+20
TA sistólica < 90 mmHg		+20
Temperatura $< 35^{\circ} \text{C}$ o $\geq 40^{\circ} \text{C}$		+15
Pulso ≥ 125 /min		+10
pH arterial $< 7,35$		+30
BUN ≥ 30 mg/dl		+20
Sodio < 130 nmol/l		+20
Glucosa ≥ 250 mg/dl		+10
Hematocrito $< 30\%$		+10
PaO ₂ < 60 mmHg		+10
Derrame pleural		+10
Clase de riesgo PSI	Puntuación	Muerte a los 30 días, %
Clase I	Si < 50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hepática o renal	0,1
Clase II	< 70	0,6
Clase III	71-90	0,9-2,8
Clase IV	91-130	8,2-9,3
Clase V	> 130	27-31

clases de bajo riesgo, aumenta el número de reingresos en las 4 semanas siguientes en este subtipo de pacientes^{29,30}.

- ❖ Parece infravalorar la gravedad en pacientes jóvenes, ya que esta población suele carecer de comorbilidades, y tanto la edad como las enfermedades concomitantes tienen un peso importante en la medición del índice PSI. Hasta un 27% de los pacientes que requieren ingreso en UCI por NAC presentan un PSI de bajo riesgo (clases I-III)³¹. Por ello, se ha propuesto incluir factores adicionales para mejorar la seguridad de predicción de ingreso³².
- ❖ Sólo es aplicable en pacientes adultos, excluyendo niños y embarazadas. Tampoco se incluyen neumonías de origen aspirativo o nosocomiales. Por tanto, requiere ser validado en más grupos poblacionales.
- ❖ Otra limitación mas práctica es su complejidad, ya que deben medirse 20 variables, lo cual dificulta su utilización en los servicios de urgencias. Se ha observado que hasta en un 30% de los pacientes no se puede calcular²⁵. Por ejemplo, a los pacientes ancianos no se les realiza gasometría arterial con frecuencia, salvo que presenten criterios de gravedad.
- ❖ La excesiva importancia que se otorga a la edad ha provocado que algunos autores propongan modificaciones en la puntuación dada a dicha variable³³. Myint et al. han propuesto otra escala, la SOAR (Presión arterial sistólica, oxigenación, edad- en inglés, age-, y frecuencia respiratoria) para pacientes ancianos, pero requiere ser validada³⁴.

- ❖ No tiene en cuenta factores sociales o personales que pueden ser importantes a la hora de decidir el ingreso hospitalario de un paciente (por ejemplo, adicción a drogas o enfermedad psiquiátrica severa, que pueden poner en peligro la adherencia al tratamiento).
- ❖ Tampoco se incluyen ciertas condiciones médicas como las enfermedades neuromusculares o la inmunosupresión, debiendo establecerse en esos casos la necesidad de ingreso por el criterio del médico que atiende al paciente.
- ❖ Tiene un valor predictivo bajo para evaluar la hospitalización inadecuada, dado que no detecta correctamente la gravedad de las enfermedades asociadas o las circunstancias sociales en pacientes con NAC no grave³⁵.

3.1.2. Índice CURB-65

Este índice es el resultado de la simplificación de una escala pronóstica diseñada por la BTS mediante un estudio de cohortes de 1.068 pacientes³⁶. Su nombre es el acrónimo de las 5 variables empleadas: Confusión, Urea, frecuencia Respiratoria, presión arterial (en inglés, Blood pressure), y edad (\geq 65 años). La valoración de la confusión se puede realizar, según recomienda la BTS, con un cuestionario de 10 preguntas, o de forma reducida, mediante la presencia de desorientación temporo-espacial o personal³⁷.

Se establece una puntuación cuyo valor máximo es 5, asignando a cada variable un punto, tal y como se refleja en la tabla 2.

Tabla 2. Índice CURB-65

Factores clínicos	Puntuación
Confusión	1
Urea nitrogenada sérica >19 mg/dl	1
Fr \geq 30 rpm	1
TAS <90 mmHg/TAD \leq 60 mmHg	1
Edad \geq 65 años	1

Fr: frecuencia respiratoria. rpm: respiraciones por minuto. TAS: presión arterial sistólica. mmHg: milímetros de mercurio. TAD: presión arterial diastólica.

Según la puntuación dada, se establece el riesgo de mortalidad a los 30 días. Así, la mortalidad es del 0,7- 2,1- 9,2- 14,5- 40 y 57 % según los pacientes tengan de 0 a 5 puntos, respectivamente. Con estos datos se pueden definir 3 grupos de riesgo o gravedad:

- El grupo 1 (puntuación 0-1) es de bajo riesgo. Estos pacientes son candidatos a ser tratados de forma ambulatoria.
- El grupo 2 (2 puntos) tiene un riesgo intermedio y se debería considerar la posibilidad de ingreso hospitalario, sobre todo si existen otros factores de gravedad como hipoxemia o infiltrado radiológico multilobar.
- El grupo 3 (>2 puntos) presenta un alto riesgo. Los pacientes de este grupo deben ingresar en el hospital, valorándose la necesidad de ser tratados en UCI.

Existe una versión simplificada de lo anterior, el CRB-65, que no requiere la medición de la uremia, presentando ventajas operativas puesto que es fácil de memorizar y aplicar³⁸. Tiene un rango de puntuación entre 0-4, y la probabilidad de muerte para cada valor es el siguiente:

- puntuación 0: mortalidad 1,2%
- 1-2 puntos: mortalidad 8,5%
- 3-4 puntos: 31%

Al no estar tan validado en poblaciones múltiples, el índice CURB-65 se emplea con menos frecuencia que el índice PSI. No ha sido estudiado en población mayor de 65 años, y además tampoco tiene en cuenta la hipoxemia como un factor de riesgo. Sin embargo, tiene la ventaja de que su medición es más sencilla que el PSI. Ambos presentan una capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días similar^{24,25}. Las guías de consenso del año 2007 de la *Infectious Diseases Society of America* y de la *American Thoracic Society* recomiendan el uso tanto del índice PSI como del CURB-65 para decidir el lugar de tratamiento de los adultos con NAC, sin evidenciarse diferencias clínicas ni de mortalidad relevantes entre ambas^{39,40}. En general, se considera que el PSI es más útil para detectar enfermos de bajo riesgo de mortalidad, y el CURB-65 para los de riesgo más elevado.

3.1.3 Limitaciones de las escalas clínicas

Ninguna de las dos escalas clínicas presenta unos valores predictivos incuestionables, aunque la capacidad predictiva de mortalidad de ambas es indudable y muy poderosa (áreas bajo la curva ROC >0,80 en diferentes poblaciones). A pesar de ser muy útiles para discernir entre los pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria y los que necesitan ingreso hospitalario, tienen sus limitaciones para determinar los pacientes que presentan una NAC grave y que requieren ingreso en una UCI, ya que los criterios de ingreso en dicho unidad son muy heterogéneos y dependen en gran

medida del juicio clínico del médico que atiende al paciente (por ello, se han desarrollado diversos modelos de predicción de requerimientos de UCI, entre ellos los de ATS/IDSA y SMART-COP^{41,42}). Estas escalas, además, no son específicas de infección del tracto respiratorio inferior ni son capaces de determinar la necesidad de terapia antibiótica, ya que no predicen la etiología bacteriana.

Por todo ello, la decisión de ingreso hospitalario de un paciente debe tomarse de manera individualizada. Antes de aplicar cualquier escala se recomienda valorar la presencia de factores que hagan poco aconsejable el manejo ambulatorio del paciente como son la presencia de insuficiencia respiratoria, problemas sociales/psiquiátricos, abuso de drogas e incapacidad de tratamiento oral.

3.2. MARCADORES BIOLÓGICOS

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una entidad clínica secundaria a una agresión, incluyendo infección, cirugía, traumatismo, quemadura y otras situaciones médicas. El SRIS de etiología infecciosa es conocido como sepsis, y se entiende por shock séptico la hipotensión inducida por sepsis que persiste tras la reposición de líquidos y que causa hipoperfusión y disfunción de órganos.

Es fundamental un diagnóstico precoz de estas entidades ya que un retraso en su tratamiento tiene consecuencias fatales⁴³. La mortalidad del shock séptico en los servicios de urgencias alcanza el 55-70%, y por cada hora que se retrasa el inicio del tratamiento (antibiótico y fluidoterapia), la supervivencia disminuye un 7%⁴⁴. En muchas ocasiones el diagnóstico de

sepsis es complejo, ya que presenta manifestaciones muy inespecíficas, sobre todo en determinadas poblaciones⁴⁵. Es interesante, por tanto, disponer de marcadores de SRIS con poder predictivo para diagnóstico de sepsis. Resultaría idóneo que presentasen así mismo capacidad de determinar etiología bacteriana, ya que el inicio precoz del tratamiento antibiótico mejora el pronóstico, pero la confirmación microbiológica de infección bacteriana no suele ser inmediata. Los marcadores biológicos que definen el SRIS no están incluidos en las escalas clínicas que hemos explicado previamente.

Los marcadores tradicionales de sepsis son los leucocitos, la proteína C reactiva (PCR) y los cultivos microbiológicos. Recientemente la procalcitonina (PCT), que fue descrita por primera vez en procesos infecciosos en 1993, ha resurgido como el marcador más prometedor de sepsis^{46,47}.

3.2.1. Proteína C reactiva

Es una proteína de síntesis hepática cuya producción aumenta ante un amplio espectro de estímulos inflamatorios, incluyendo infecciones y patología reumatológica. La detección de esta proteína es económica y se encuentra ampliamente disponible en los centros sanitarios.

La utilidad de la PCR en la neumonía ha sido ampliamente estudiada. Sus niveles son mayores en pacientes con NAC respecto a controles sanos y, además, varían en función del patógeno causal, presentando niveles superiores estadísticamente significativos los casos de *S.pneumoniae* (166 mg/dl) y de *L.pneumophila* (178 mg/dl) respecto a otros microorganismos, con valores inferiores en los casos de etiología viral. Además, los pacientes que

requieren ingreso hospitalario presentan niveles de PCR superiores frente a aquellos que reciben tratamiento ambulatorio⁴⁸.

En pacientes con infección respiratoria, una PCR elevada presenta una sensibilidad del 73% y una especificidad del 65% para el diagnóstico de NAC, con un valor predictivo positivo de 24% y un valor predictivo negativo del 94%⁴⁹. En un estudio realizado en pacientes con tos como síntoma principal, el nivel de PCR es un parámetro predictor útil para evaluar la presencia de neumonía⁵⁰. También discrimina la neumonía frente a otras causas de disnea como son la agudización de EPOC o la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)⁵¹⁻⁵³.

A día de hoy no se ha realizado ningún estudio prospectivo que evalúe la utilidad de la PCR para estratificar la necesidad de antibiótico en pacientes con NAC. Sin embargo, algunos autores sugieren que los pacientes con niveles >110 mg/dl se beneficiarían de tratamiento antibiótico empírico en casos de diagnóstico dudoso⁴⁹. Asimismo, se ha establecido como punto de corte un nivel de PCR > 48 mg/dl para indicar antibiótico en pacientes con infección respiratoria aguda (tanto ingresados como tratados de forma ambulatoria), sin observarse un aumento de complicaciones en aquellos pacientes con niveles menores que no reciben antibiótico^{54,55}.

Por otra parte, niveles de PCR persistentemente elevados (>210 mg/dl) tras el inicio del tratamiento de la NAC se asocian a complicaciones y fracaso terapéutico^{48,51,52}.

- Un aumento de los valores iniciales de PCR es un factor de riesgo de falta de respuesta al tratamiento antibiótico inicial⁵⁶.

- Por contra, un descenso es señal de mejoría y predice buena respuesta terapéutica⁵⁷⁻⁵⁹.

Esto hace que la PCR sea un marcador de gran utilidad a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento, recordando siempre que se trata de un marcador de inflamación aguda muy sensible pero poco específico.

3.2.2 Procalcitonina

La PCT es un precursor de la calcitonina de 116 aminoácidos, descrita como una “hormoquina” porque puede ser liberada como hormona por células neuroendocrinas (como las células C del tiroides o las células K pulmonares) o como citoquina por una gran variedad de células parenquimatosas, incluyendo hígado, riñón y monocitos⁶⁰. Recientemente, se ha incluido a la PCT dentro de los reactantes de fase aguda.

Existen dos técnicas comercializadas para medir sus niveles⁶¹:

- a) Test inmunocromatográfico. Se emplean anticuerpos monoclonales de anticatacalcina que se unen a la PCT de la muestra; este complejo se fija en la zona del test con anticuerpos anti-PCT. Esta prueba es semicuantitativa: la intensidad de la banda es proporcional a la concentración de PCT. Es poco sensible, con un nivel inferior de detección de 0,3–0,5 ng/ml, y es el test empleado en estudios realizados antes del año 2005.
- b) Técnica inmunofluorescente. Se emplea la transferencia no radiante de energía desde un donante hasta un aceptor, ambos fluorescentes. Es más sensible que el anterior, detectando niveles de hasta 0,06

ng/ml. Los estudios realizados con este test son, por tanto, más fiables.

Los resultados con ambas técnicas se pueden obtener en una hora a partir de 20-50 ml de plasma.

Los niveles plasmáticos en individuos sanos son generalmente inferiores a 0,1 ng/ml. Su eliminación renal sólo compromete un 30% de su concentración plasmática, por lo que también es útil su medida en pacientes con insuficiencia renal.

Está ampliamente demostrado que los niveles de PCT se elevan en situaciones de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infecciones bacterianas agudas, tanto en población pediátrica como en adultos, sean inmunocompetentes o inmunodeprimidos⁶²⁻⁶⁷. Las endotoxinas bacterianas (lipopolisacáridos) y las citoquinas proinflamatorias, especialmente la interleuquina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α , estimulan la producción de PCT. Ésta puede aumentar sus niveles en situaciones de sepsis bacteriana rápidamente hasta alcanzar un pico en menos de 24 horas; el incremento se correlaciona con la severidad de la sepsis y puede llegar a niveles incluso 1.000 veces superiores a los basales⁶⁸. Sin embargo, no existe un valor de PCT que permita establecer con seguridad el diagnóstico de sepsis⁶⁹. Esto es debido a que su liberación depende de varios factores: el tipo y la extensión de la infección, el grado de inflamación sistémica, el microorganismo causal, el estado inmunológico del huésped e incluso episodios previos de infección⁷⁰.

El aumento de la PCT en infecciones sistémicas no está producido por las células C del tiroides (de hecho, se ha visto que en los pacientes

tiroidectomizados que sufren una sepsis también aumentan sus niveles de PCT); se cree que en estas situaciones se sintetiza en el sistema macrófago-monocito (especialmente de origen hepático), y en las células neuroendocrinas de pulmón e intestino.

Su función biológica es aún desconocida; estudios experimentales sugieren que podría actuar como mediador en la infección bacteriana, como regulador de citoquinas y con efecto antiinflamatorio no esteroideo^{71,72}. Además, amplifica la expresión de los marcadores de superficie de los neutrófilos e incrementa la producción de citoquinas liberadas por leucocitos y de óxido nítrico⁷³. Todas estas acciones que presenta la PCT en la cascada de la sepsis la asemejan a una citoquina.

- Ventajas de la procalcitonina respecto a la proteína C reactiva

Ambas proteínas presentan rasgos en común: se elevan precozmente ante un estímulo infeccioso, inducidas por la respuesta inflamatoria del huésped, y varios estudios han visto correlación entre los niveles de ambas^{54,56}. Sin embargo, la PCT presenta numerosas ventajas respecto a la PCR:

- Mientras que la PCT comienza a elevarse 2-3 horas después de una infección con repercusión sistémica, la PCR lo hace alrededor de las 12 horas, cuando la PCT ya ha alcanzado su valor máximo de concentración, por lo que la detección de la infección mediante la PCR es más tardía⁷⁴ (figura 2).
- La PCT suele permanecer elevada 24 horas, y a partir de ese momento sus niveles comienzan a descender (tarda más tiempo en descender cuando está producida por células

parenquimatosas). El hígado continúa sintetizando PCR durante varios días, incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, de forma que los valores plasmáticos pueden permanecer elevados cuando la infección está remitiendo.

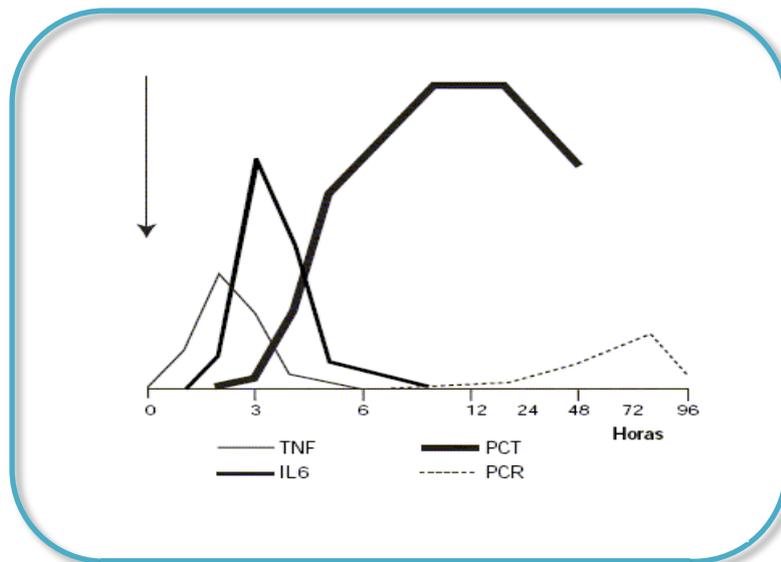


Figura 2. Variaciones de las citoquinas, de la PCT y de la PCR después de una inyección intravenosa de endotoxina (tomada de⁷⁴).

- Al contrario que la PCR (cuya síntesis se induce por estados inflamatorios no infecciosos, infecciones bacterianas leves e infecciones víricas), la PCT no se eleva en infecciones virales; de hecho, las citoquinas liberadas en respuesta a infecciones virales- como el interferón (IF) gamma- inhiben la liberación de PCT^{47,75}. Esto es de gran utilidad a la hora de distinguir infecciones bacterianas y víricas, siendo numerosos los estudios que han evidenciado la utilidad de la PCT en este campo⁷⁶.

- La PCT tampoco se eleva en enfermedad autoinmunes ni en neoplasias (excepto en carcinoma medular de tiroides y en carcinoma pulmonar de células pequeñas)⁷³.
- Los niveles de PCR son menores en pacientes que reciben esteroides u otro tratamiento inmunosupresor, mientras que los de PCT no se modifican en estas situaciones, ni siquiera en pacientes neutropénicos⁷⁷.
- La PCT es el marcador más validado para el diagnóstico de sepsis en los enfermos críticos⁷⁸.

- Inconvenientes de la procalcitonina

La PCT puede aumentar en algunos procesos inflamatorios no infecciosos, como postoperatorios de cirugía extensa (máximo 10 ng/ml y de forma puntual), ciertos tumores malignos, golpe de calor, quemaduras, politraumatismos (hasta 5 ng/ml), pancreatitis, shock cardiogénico, o durante el tratamiento de enfermedades hematológicas⁶⁷.

Además, en los estadios precoces de bacteriemia sus valores pueden permanecer bajos⁷⁹, incluso en pacientes críticos⁸⁰. Por todo ello, la PCT no debe usarse como marcador aislado de sepsis, y la interpretación de sus niveles debe realizarse de acuerdo al contexto clínico.

En pacientes con cirrosis compensada los niveles de PCT no parecen estar influidos por la función hepática. Sin embargo, encontramos valores basales elevados sin evidencia de infección bacteriana en dos subgrupos:

- a) pacientes con cirrosis instaurada que desarrollan una hepatitis aguda alcohólica

- b) pacientes con hepatopatía crónica que sufren una hepatitis aguda viral .

En el caso de la etiología alcohólica esto parece ser causado por bacteriemias transitorias o por la producción de citoquinas inflamatorias inducida por el alcohol⁸¹. En ambos subgrupos de pacientes, por tanto, parece que no es válido el umbral de PCT establecido como “normal” para poder discriminar infección bacteriana.

- Evidencias de la procalcitonina en la sepsis

La PCT es uno de los marcadores más precisos de sepsis. Ha demostrado una utilidad diagnóstica superior (mayor especificidad y precocidad) a la PCR, IL-6 y lactato en este terreno, y ha sido evaluada extensamente en múltiples situaciones, incluyendo infecciones del tracto respiratorio inferior, para discriminar infecciones bacterianas de otras etiologías del SRIS^{82,83}.

Presenta una sensibilidad y especificidad superior a la PCR para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de SRIS (valores para la PCT 85% y 83% respectivamente, frente a 78% y 60% para la PCR); estos valores son mayores a medida que aumentan los niveles de ambas en sangre, sobre todo si la PCR es superior a 60 mg/dl y fundamentalmente si la PCT es mayor de 2 ng/ml⁷⁶. Tanto es así, que si la PCR es inferior a 8 mg/dl y la PCT inferior a 0,5 ng/ml, la probabilidad de bacteriemia-sepsis es menor del 2%. Diversos estudios proponen puntos de corte de ambos parámetros:

- ❖ Niveles de PCT de 0,2 ó 0,4 ng/ml excluyen bacteriemia con un valor predictivo negativo de 97-99%⁸⁴. Algunos autores plantean

extraer hemocultivos sólo cuando la PCT sea superior a 0,25 ng/ml, dado que en pacientes con niveles inferiores la posibilidad de que sean positivos es muy baja⁸⁵.

- ❖ Valores de PCT entre 0,5 y 2 ng/ml no excluyen infección sistémica, por lo que se recomienda realizar una nueva medición en un plazo de 6 a 24 horas⁸⁶.
- ❖ En pacientes con sepsis y shock séptico, niveles de PCR >60 mg/dl y de PCT >2 ng/ml se asocian a mayores tasas de ingresos, de hemocultivos positivos, de estancia hospitalaria y de mortalidad a los 30 días. Niveles de PCR >90 mg/dl y de PCT >2 ng/ml obligan a considerar la sepsis con una probabilidad mayor del 90%, indicando necesidad de ingreso hospitalario (al menos en una sala de observación)⁸⁷.

Podemos, por tanto, afirmar que existe una correlación entre el valor de la PCT y el grado de severidad de la infección bacteriana, pudiendo dividir los niveles de PCT en varias categorías:

- ✓ <0,5 ng/ml: valor en individuo normal.
- ✓ 0,5-2 ng/ml: posible enfermedad sistémica moderada (infección vírica e infección bacteriana localizada). Sepsis poco probable.
- ✓ 2-10 ng/ml: infección bacteriana sistémica. Sepsis probable.
- ✓ > 10 ng/ml: alto riesgo de sepsis grave/shock séptico/fracaso multiorgánico.

Está ampliamente descrito que un manejo inicial (incluyendo la antibioterapia) adecuado de los pacientes sépticos tiene impacto en su

supervivencia⁸⁸. En base a ello, se ha analizado la cinética de la PCT a las 48 horas de ingreso en UCI en pacientes con sepsis, observándose una asociación estadísticamente significativa con el tipo de antibiótico empleado (apropiado o no en base a los resultados microbiológicos) y con la evolución del paciente. Se recomienda considerar ampliar la cobertura antibiótica en aquellos pacientes en los que los niveles de PCT no descienden un 30% a las 48 horas del tratamiento⁸⁹. Trabajos previos ya habían objetivado que la determinación cuantitativa de la PCT ayuda a discriminar la severidad de la sepsis en paciente críticos^{90,91}; así, niveles elevados de PCT predicen mortalidad precoz (<28 días) en estos pacientes^{92,93}. Todos estos resultados apoyan datos experimentales que sugieren que los niveles de PCT se relacionan con la carga bacteriana⁹⁴.

A pesar de los hallazgos prometedores descritos hasta ahora, algunos meta análisis otorgan un papel muy limitado a la capacidad predictiva de bacteriemia de la PCT, sugiriendo utilizarla solamente en combinación con otros datos clínicos o de laboratorio^{95,96}.

- Estratificación de la necesidad de tratamiento antibiótico en la NAC según los niveles de procalcitonina

Las infecciones respiratorias agudas representan la primera causa a nivel mundial de prescripción antibiótica; es primordial, por tanto, contar con estrategias que optimicen el uso de dichos fármacos en esta patología. Los parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio tienen un valor limitado para determinar la etiología de la NAC⁹⁷; por ello se han realizado numerosos estudios con la PCT para estratificar la necesidad de tratamiento antibiótico en

la NAC, encontrándose una correlación entre los niveles de PCT y la etiología de los infiltrados pulmonares (bacteriana frente a vírica y no infecciosa).

Los algoritmos de tratamiento antibiótico basados en la PCT en la NAC y otras infecciones respiratorias reducen la exposición antibiótica con similar e incluso mayor seguridad respecto a los algoritmos clásicos. Esta disminución de la exposición a antibióticos se traduce en un menor coste de tratamiento, menos efectos adversos y un descenso en la aparición de bacterias multirresistentes sin empeorar el pronóstico⁹⁸⁻¹⁰⁵, incluso en pacientes de bajo riesgo cuyo manejo es ambulatorio¹⁰⁶. Si se analiza según las clases de riesgo de PSI, la PCT predice la etiología en clases de riesgo baja, mientras que en clases de alto riesgo es un marcador pronóstico más que un predictor etiológico¹⁰².

Aunque no disponemos, a día de hoy, de un punto de corte validado, algunos autores hacen recomendaciones en este aspecto:

- Se aconseja el empleo de antibiótico con niveles de PCT $\geq 0,25$ ng/ml (aunque este punto de corte no se basa en datos microbiológicos). El impacto de esta medición es mayor en sujetos con bronquitis aguda o crónica, y la sensibilidad de la predicción de infección bacteriana parece aumentar cuando se combina con la PCR, aunque con baja especificidad¹⁰⁷.
- Se recomienda finalizar el tratamiento antibiótico cuando los niveles de PCT descienden un 10% en los pacientes con niveles iniciales elevados (> 10 ng/ml) y en el resto de los casos cuando los niveles sean inferiores a 0,25 ng/ml¹⁰⁸.

En niños hospitalizados con neumonía, la PCT ha demostrado evidencias muy interesantes para la práctica clínica:

- En comparación con el recuento de leucocitos, de neutrófilos y con los niveles de PCR, la PCT es el mejor marcador para predecir apirexia y, por tanto, respuesta favorable al tratamiento¹⁰⁹.
- Niveles de PCT ≥ 3 ng/ml predicen la respuesta clínica al tratamiento con betalactámicos, sugiriendo etiología neumocócica¹¹⁰.

En situaciones de ICC es difícil establecer valores de PCT para diagnosticar infección, ya que el aumento de la permeabilidad intestinal por el edema y la isquemia secundarios a ICC favorece la absorción y llegada al torrente sanguíneo de endotoxinas bacterianas que estimulan *per se* la producción de PCT¹¹¹. En un trabajo reciente que intenta aclarar este aspecto se observa que la no administración de tratamiento antibiótico a pacientes con ICC y niveles de PCT $>0,21$ ng/ml empeora el pronóstico, al igual que administrar antibióticos si la PCT es $<0,05$ ng/ml¹¹². Esto sugiere que la incorporación de la PCT a la decisión de antibioterapia en pacientes con ICC puede tener un impacto en su supervivencia.

La estrategia de la indicación de antibiótico en base a los niveles de PCT se ha demostrado efectiva para reducir el uso de estos fármacos en aproximadamente un 50% de los pacientes hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior (incluyendo NAC y asma)^{113,114}, y hasta un 40% en pacientes seleccionados con exacerbación de EPOC¹¹⁵. Esta estrategia también reduce los días de antibioterapia¹¹⁶; algunos trabajos recientes sugieren incluso acortarla a 7 días en la NAC¹¹⁷. Todos estos estudios son

controlados y randomizados y no muestran diferencias significativas en la evolución clínica respecto al uso o no de antibiótico.

En pacientes con agudización de EPOC, niveles altos de PCT son relativamente específicos de infección bacteriana invasiva (como neumonía) y se correlacionan con la gravedad clínica^{54,118,119}. Sin embargo, niveles bajos no excluyen infección bacteriana, por lo que por el momento no podemos usar algoritmos de tratamiento basados en la PCT en la agudización de EPOC hasta la realización de estudios que lo validen.

La medición seriada de PCT en los días 4,6 y 8 de hospitalización por NAC es útil para establecer la duración de la antibioterapia y la posibilidad de complicaciones¹¹⁵, al igual que en pacientes con sepsis de origen bacteriano¹²⁰. Los estudios realizados en este campo se basan en que los niveles de PCT dependen de la respuesta mediada por las citoquinas del huésped frente a la agresión bacteriana; de hecho, la magnitud y el tiempo de esta respuesta parece estar estrechamente relacionada con el pronóstico de los pacientes con sepsis de origen bacteriano^{121,122}.

La PCT parece ser, por tanto, el biomarcador más relevante a la hora de definir la necesidad de antibioterapia en pacientes con un infiltrado radiológico, permitiendo además reducir la exposición a antibiótico al acortar la duración de los tratamientos¹²³. Sin embargo, algunos autores no han encontrado diferencias en los niveles de PCT entre etiología bacteriana y no bacteriana^{124,125}. Por otra parte, los estudios desarrollados en este campo realizan periodos de seguimiento cortos (14 días) y no han sido capaces de establecer un valor universal de PCT a partir del cual esté indicada la antibioterapia. Además, los modelos económicos que analizan coste-

efectividad de esta estrategia han obtenido resultados poco alentadores^{126,127}. Recientemente se ha sugerido que la reevaluación clínica es más útil que los niveles de PCT como herramienta para reducir el consumo de antibióticos¹²⁸. Por tanto, son necesarios más trabajos antes de poder establecer protocolos de actuación.

- Papel de la procalcitonina en el diagnóstico de neumonía

Los niveles de PCT predicen la presencia de infiltrado neumónico radiológico y de infección bacteriana en pacientes con clínica de infección respiratoria. Sin embargo, esta asociación no presenta utilidad clínica, ni siquiera combinando la PCT con los hallazgos de la anamnesis y de la exploración física^{49,129}. También la PCR tiene un valor diagnóstico muy limitado en la NAC¹³⁰.

- Evidencias de la procalcitonina en el diagnóstico etiológico de la NAC

Algunos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre los niveles de la PCT y la etiología de la NAC:

- En pacientes pediátricos se observa que los niveles de PCT son inferiores, de forma estadísticamente significativa, en NAC producida por bacterias atípicas (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*) respecto a otras bacterias. Una PCT >0,25 ng/ml casi siempre refleja infección por bacterias “típicas”¹³¹⁻¹³³.
- Valores de PCT >2 ng/ml se asocian en algunos trabajos, también de forma significativa, a NAC por *S. pneumoniae*^{87,108,134}.

- Otros autores encuentran que, de forma global, los niveles más elevados de PCT se observan en los casos con hemocultivos positivos para *S.pneumoniae*, *L.pneumophila* y enterobacterias. Una PCT $\leq 0,5$ mg/dl muestra una sensibilidad del 89%, una especificidad de 68%, un valor predictivo positivo del 22% y predictivo negativo del 99% para predecir NAC de origen vírico o atípico frente a bacteriana¹³⁵.
- En pacientes con infección por el virus influenza, la PCT tiene valor predictivo negativo alto para descartar sobreinfección bacteriana¹³⁶.

Sin embargo, los resultados de la red de trabajo alemana CAPNETZ revelan que, aunque los niveles de PCT son mayores en la NAC de etiología bacteriana, no permiten la predicción individual de la etiología¹³⁷.

En conclusión, los resultados de los estudios realizados hasta ahora en este campo no permiten establecer un papel definitivo de la PCT en el diagnóstico etiológico de la NAC.

- Relación de los niveles de procalcitonina con el pronóstico de la NAC

Niveles bajos tanto de PCT como de PCR se han asociado a la ausencia de complicaciones severas en pacientes con NAC; esto resulta de gran ayuda para establecer una estimación de la gravedad con anticipación y objetividad.

Varios trabajos correlacionan niveles elevados de PCT con la severidad y pronóstico de NAC:

- Niveles persistentemente elevados en sangre reflejan una infección sistémica más severa, un aclaramiento bacteriano lento

y una mayor virulencia del microorganismo (pacientes con bacteriemia tienen niveles de PCT $>0,5$ ng/ml¹³²).

- Los niveles de PCT obtenidos en las primeras 24 horas del diagnóstico son mayores en los grupos III y IV de la escala Fine, en los pacientes que desarrollan complicaciones (empiema, ventilación mecánica, shock séptico) y en aquellos que fallecen^{138,139}. Curiosamente se encuentran niveles de PCT más elevados cuando la etiología es bacteriana en los grupos I y II del índice PSI, pero no se obtiene esta asociación en grupos de mayor riesgo. Esto podría orientar la necesidad de antibioterapia en aquellos pacientes con manejo ambulatorio.
- Niveles de PCT $>0,5$ ng/ml se correlacionan con complicaciones durante el ingreso, gravedad y mortalidad a los 30 días de los pacientes con NAC^{140,141}. Por su parte, valores iniciales de PCT $<0,35$ ng/ml descartan la progresión de NAC con requerimiento posterior en UCI¹⁴², mientras que valores $\leq 0,22$ ng/ml tienen un elevado valor predictivo negativo (98,9%) para descartar mortalidad¹⁴³. Christ-Crain et al. desaconsejan el tratamiento antibiótico en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior y niveles de PCT $<0,25$ ng/ml⁹⁹.
- En pacientes con NAC ingresados en UCI, los niveles de PCT se relacionan con el desarrollo de shock séptico (5,1 vs 1,4 ng/ml), número de órganos con fracaso, complicaciones y mortalidad¹⁰⁸.

Aunque varios trabajos afirman que el uso de los niveles de PCT en combinación con las escalas clínicas ofrece información adicional del

pronóstico a los 30 días^{137,144,145}, otros, sin embargo, no encuentran asociación entre los niveles de PCT y el índice PSI, concluyendo que el valor inicial de PCT aporta escasa información respecto al riesgo de mortalidad, y no supera a las escalas clínicas^{146,147}.

La cinética de la PCT ha sido estudiada por otros autores, observando que se correlaciona con el pronóstico de los pacientes con NAC ingresados en una unidad de críticos. Así, los pacientes que fallecen tienen niveles mucho más elevados el día 1 de ingreso respecto a los supervivientes, y estos niveles se incrementan el día 3, mientras que en los supervivientes disminuyen. De ello se concluye que mediciones seriadas de este parámetro tienen valor pronóstico y puede servir como marcador de respuesta clínica al tratamiento. En el análisis multivariante de predicción de mortalidad, son factores relevantes el uso de ventilación mecánica, la presencia de infiltrados radiológicos multilobares, los niveles elevados de PCT y el deterioro en el score de fracaso multiorgánico. Además, niveles de PCT <0,95 ng/ml en pacientes intubados al tercer día de ingreso se asocian a una probabilidad de supervivencia del 95%. La medición seriada de PCR no tiene ningún valor pronóstico¹⁴⁸.

3.2.3. Leucocitos

Los leucocitos son un grupo heterogéneo de células generadas en la médula ósea, desde donde son transportados por la sangre a diversos tejidos. Son el principal componente celular de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Este grupo de células está formado por los neutrófilos, los linfocitos B y T, las células citolíticas (*natural killer*), los monocitos, los eosinófilos y los basófilos, cada una de ellas con funciones específicas¹⁴⁹.

A continuación se especifican las evidencias obtenidas en el campo de las infecciones, concretamente en la neumonía:

- El recuento total de leucocitos tiene una capacidad diagnóstica moderada de neumonía¹⁰¹, aunque en niños con fiebre sin foco la leucocitosis parece predecir la presencia de neumonía oculta¹⁵⁰. En adultos se ha comprobado recientemente la mayor utilidad de la PCT para detectar neumonía frente a los leucocitos, y de forma independiente a ellos¹¹². Hasta la fecha, no se han realizado estudios que evalúen el potencial pronóstico del recuento de leucocitos en sangre en la NAC.
- Los neutrófilos son las principales células destructoras de bacterias, aunque se ha visto que también pueden desempeñar un papel importante en las infecciones víricas. La presencia de neutrófilos como marcador de infección bacteriana presenta una baja especificidad incluso con valores muy elevados, ya que los agentes víricos pueden inducir fórmulas hematológicas “pseudobacterianas”¹⁵¹.
- La inmunidad humoral, mediada por los linfocitos B, juega un papel importante en la prevención de la neumonía bacteriana. Pacientes con defectos en la inmunidad humoral (como aquellos con inmunodeficiencia común variable) presentan un mayor riesgo de infección pulmonar por bacterias encapsuladas¹⁵².
- Respecto a la inmunidad celular, los linfocitos T CD8 apenas participan en las infecciones bacterianas. Sin embargo, los CD4 organizan la respuesta inmunológica a nivel pulmonar. Esto se ilustra

en la infección por VIH, enfermedad en la que el pulmón es el principal órgano diana de las infecciones oportunistas que aparecen a lo largo de la historia natural de la enfermedad, a medida que desciende la cifra de los CD4. De hecho, los pacientes con infección por VIH tienen tasas de bacteriemia mucho más elevadas que la población general en el contexto de neumonías, lo que sugiere que los CD4 también son importantes a la hora de limitar la infección¹⁵³.

- Los eosinófilos actúan fundamentalmente frente a infecciones parasitarias y reacciones alérgicas. Sin embargo, está descrito que la eosinopenia es marcador tanto de infección aguda como de sepsis en pacientes críticos (sensible pero poco específico)^{154,155}, aunque es peor predictor de bacteriemia en estos pacientes en comparación con la PCR¹⁵⁶. Presenta utilidad potencial a la hora de determinar la severidad en pacientes ingresados por exacerbación de EPOC, de forma independiente al recuento de neutrófilos y al pH sanguíneo¹⁵⁷. El papel de la eosinopenia en la neumonía no ha sido estudiado.

3.2.4. NT-proBNP

El péptido natriurético tipo B (BNP) es un polipéptido de 32 aminoácidos que se produce de forma mayoritaria en los ventrículos cardiacos. Se sintetiza inicialmente como pre-pro-péptidos de 134 aminoácidos, que se rompen en proBNP-108, la molécula precursora que se almacena en los gránulos secretorios de los miocitos. Tras su liberación, el proBNP-108 se divide por efecto de la proteasa furina en la fracción N-terminal (NT-proBNP), que es un

péptido de 76 aminoácidos, y en BNP, que es la molécula biológicamente activa.

El BNP regula múltiples efectos fisiológicos, incluyendo la natriuresis, diuresis y vasodilatación. El principal estímulo para su secreción es el estrés cardiaco secundario al estiramiento y contracción de las fibras miocárdicas o a la sobrecarga de volumen. También se encuentran niveles elevados en pacientes con comorbilidades relevantes, como insuficiencia cardiaca o renal crónicas¹⁵⁸.

Aunque de forma tradicional el BNP se ha empleado para separar causas cardiológicas y no cardiológicas de la disnea aguda^{158,159}, recientemente se ha identificado que ciertas citoquinas proinflamatorias y la activación del sistema nervioso simpático inducen la secreción de BNP¹⁶⁰. La hipoxia también la induce, al provocar vasoconstricción e hipertensión pulmonar y consecuentemente sobrecarga ventricular derecha¹⁶¹. Por ello, algunos trabajos sugieren que el BNP podría tener un papel determinante a la hora de estratificar el riesgo de la NAC¹⁶². Christ-Crain et al. han demostrado que el BNP predice la mortalidad y el fracaso terapéutico de forma independiente en pacientes con NAC (incluso en pacientes sin insuficiencia cardiaca aguda) y con mayor significación si se asocia al índice PSI, con un punto de corte de 279 pg/ml. En el estudio realizado por estos autores, también los niveles de PCT presentan asociación significativa con la gravedad medida por el índice PSI, no así la PCR¹⁶³.

El NT-proBNP y la pro-adrenomedulina (otro péptido que refleja la homeostasis cardiovascular) parecen predecir la mortalidad con similar precisión al BNP¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Mientras que la medición de pro-adrenomedulina no se

realiza de forma rutinaria en los laboratorios convencionales, el NT-proBNP presenta una importante ventaja respecto al BNP que es su mayor estabilidad, con muy pocas variaciones en su concentración plasmática hasta 72 horas después de la extracción de la muestra.

La combinación de niveles de PCT y de NT-proBNP ha demostrado utilidad diagnóstica en pacientes con disnea aguda, observándose que niveles de NT-proBNP superiores a 350 pg/ml indican insuficiencia cardiaca aguda, y niveles de PCT > 0,1 ng/ml sugieren NAC¹¹².

3.2.5. Otros marcadores

La respuesta inflamatoria pulmonar es un proceso complejo que implica la liberación de dos clases de citoquinas:

- Proinflamatorias: TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 y factores de la cascada de la coagulación como el inhibidor-1 del activador del plasminógeno
- Antinflamatorias: antagonista del receptor de la IL-1 y la IL-10

La relación entre el perfil de citoquinas y el pronóstico de la NAC no se conoce con exactitud, debido sobre todo a la complejidad de la fisiopatología de estas moléculas y a las diferentes variables incluidas en los estudios clínicos. Sin embargo, se sabe que representan un papel fundamental en la evolución de la NAC, ya que es necesario un adecuado equilibrio entre ambas clases de citoquinas para que la respuesta inflamatoria se limite al pulmón. En el daño pulmonar agudo y en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) se observa un exceso de producción de citoquinas proinflamatorias y de reclutamiento de neutrófilos¹⁶⁷. Además, la duración de esta producción parece estar relacionada con un peor pronóstico del SDRA¹⁶⁸. Un trabajo

clásico muestra que la mortalidad de los pacientes con neumonía en los primeros 5 días de la enfermedad se debe no tanto a un inadecuado tratamiento antimicrobiano, sino a una respuesta inapropiada del huésped¹⁶⁹.

Varios estudios han evaluado los niveles de citoquinas inflamatorias en el LBA, partiendo del hecho de que en las fases iniciales de la neumonía la respuesta inflamatoria está limitada al pulmón. En estos trabajos, las concentraciones de TNF-alfa, IL-1beta y de IL-6 son significativamente superiores en el pulmón afectado por la neumonía respecto al pulmón contralateral y a sujetos controles sanos¹⁷⁰⁻¹⁷². En uno de estos trabajos se encuentra además una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de citoquinas pulmonares y sanguíneos¹⁷⁰. Esto supone una gran ventaja en la práctica clínica, ya que el estudio broncoscópico es difícil en pacientes con insuficiencia respiratoria que no están intubados, y es un procedimiento no exento de riesgos, por lo que no se realiza de forma rutinaria.

Se ha encontrado una relación directa entre la intensidad de la respuesta inflamatoria (reflejada en la concentración sanguínea y pulmonar de estas citoquinas) y la severidad de la neumonía, observándose una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR e IL-6. Además, la respuesta inflamatoria es mayor y más prolongada en pacientes que con NAC fallecen¹⁷³⁻¹⁷⁵, observándose incluso distintos patrones en la concentración de citoquinas en la neumonía por *L.pneumophila* respecto a la neumonía producida por *S. pneumoniae*¹⁷⁴.

En este contexto, se ha propuesto que los esteroides podrían ser una opción terapéutica en pacientes con infección pulmonar y sepsis severa, debido a su capacidad inhibitoria de producción de citoquinas y de otras moléculas

inflamatorias estimuladas por infecciones bacterianas que pueden resultar dañinas para el huésped¹⁷⁶. Existe evidencia de la eficacia del tratamiento con esteroides sistémicos tanto en meningitis¹⁷⁷ como en el shock séptico¹⁷⁸. En un estudio realizado en pacientes inmunocompetentes con NAC severa se obtuvieron resultados favorables de supervivencia en pacientes que recibieron esteroides¹⁷⁹. También en pacientes con NAC que precisan ingreso en UCI el tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona se asocia con una reducción significativa de la duración de la ventilación mecánica, de la estancia hospitalaria y de la mortalidad¹⁸⁰. Parece que este beneficio se debe a que los pacientes con NAC severa presentan con frecuencia insuficiencia suprarrenal subyacente¹⁸¹. En la misma línea, un meta análisis objetiva una reducción de la mortalidad en pacientes con daño pulmonar agudo, SDRA y neumonía severa que reciben dosis bajas de esteroides en los primeros 14 días de la evolución de la enfermedad¹⁸². Sin embargo, el tamaño muestral es pequeño y el análisis, inconsistente. Por ello, y teniendo en cuenta que los esteroides también influyen en la capacidad bactericida de los macrófagos y granulocitos (principales células de defensa frente a infecciones bacterianas), son necesarios más estudios que evalúen la dosis óptima y la población de pacientes antes de poder recomendar su uso indiscriminado en la NAC. Tampoco existen trabajos que evalúen el efecto de estos fármacos en pacientes inmunodeprimidos.

Otro campo de estudio abierto es el realizado sobre niveles de células mieloides expresadas sobre el receptor triggering soluble (denominadas sTREM) en LBA. Estas células pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas y se expresan de forma selectiva en los macrófagos alveolares. Su función es

el aclaramiento de bacterias; así, la concentración elevada de estas células en suero y en el LBA es un marcador diagnóstico de neumonía bacteriana¹⁸³ y su cinética tiene valor pronóstico¹⁸⁴. En las infecciones pulmonares de origen viral, su concentración es significativamente inferior¹⁸⁵.

A pesar de estos interesantes resultados, en la práctica clínica el análisis del LBA no está disponible en la mayoría de los pacientes con neumonía. Tampoco la determinación de niveles de citoquinas se realiza de manera rutinaria, por lo que no han sido incluidas como variables de nuestro estudio.

IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El empleo aislado de algunos marcadores clínicos o biológicos en la valoración diagnóstica y/o pronóstica de la NAC ha demostrado ser de una utilidad innegable. Sin embargo, no se ha alcanzado conseguido identificar aquel rasgo o marcador que, por si solo, permita la toma de decisiones de cara al manejo del proceso.

En tal sentido, quizás la combinación de escalas clínicas y marcadores biológicos pueda mejorar el valor predictivo de mortalidad en los pacientes adultos con NAC en comparación con el uso de cada uno de estos elementos por separado, y -en consecuencia- podríamos llegar a identificar aquellos elementos con mejor poder pronóstico.

OBJETIVOS

Con el presente trabajo de investigación nos hemos planteado los siguientes objetivos:

1. Objetivo principal

Estudiar y analizar el valor pronóstico, y por tanto predictivo de mortalidad, de distintas variables clínicas y marcadores biológicos tradicionales o emergentes en el manejo clínico de la NAC, considerando tales elementos de forma aislada o en combinación a fin de identificar el mejor perfil clínico-biológico con capacidad predictiva y pronóstica.

Específicamente, nos ha interesado conocer el comportamiento de:

- Diferentes escalas clínicas validadas: PSI y CURB-65.
- Marcadores biológicos tradicionales: leucocitos y PCR.

- Marcadores biológicos emergentes: PCT y NT-proBNP.
- La combinación de parámetros clínicos y biológicos.

2. Objetivos secundarios

Adicionalmente, nos hemos propuesto analizar la capacidad de predicción de cada uno de estos parámetros sobre algunos aspectos evolutivos de la NAC:

- La aparición de complicaciones severas
- La estancia media
- La utilización de recursos sanitarios al alta (reingreso)

Asimismo, nos ha interesado conocer y valorar aquellos parámetros clínicos y biológicos que, aisladamente o en combinación, guardan relación con la evolución de la NAC a corto-medio plazo.

Si nuestros resultados fueran concluyentes, estaríamos en disposición de ofrecer algún elemento novedoso para el manejo clínico de la NAC, de fácil aplicación pero con impacto en la valoración pronóstica de la enfermedad y, por tanto, de utilidad clínica en la toma de decisiones. Más específicamente estaríamos en condiciones de aportar conocimiento científico en el empleo de algunos marcadores biológicos considerados como emergentes en este campo.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. POBLACIÓN

Se analizan prospectivamente pacientes ingresados en las unidades de Medicina Interna y Neumología con el diagnóstico de NAC desde Enero hasta Diciembre de 2010 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se trata de un hospital público médico-quirúrgico perteneciente al Servicio Madrileño de Salud, con más de 1.700 camas instaladas, siendo el centro de referencia para el área sanitaria número 1 de la Comunidad de Madrid.

El diagnóstico de NAC se basa en la combinación de los siguientes criterios³:

- a. Criterios clínicos: por lo menos dos de los siguientes síntomas: fiebre por encima de 38°C, escalofríos, aparición de tos o empeoramiento de tos crónica con aumento o cambios en el color del esputo, dolor pleurítico o disnea.
- b. Criterios radiológicos: una lesión radiológica aguda compatible y no explicable por otra causa.

Los criterios de exclusión son:

- a. Pacientes inmunocomprometidos por patología de base o por fármacos
- b. Neumonía por aspiración
- c. Pacientes internados en residencias o asilos
- d. Alta hospitalaria en los 14 días previos al ingreso
- e. Pacientes con fibrosis quística
- f. Pacientes con tuberculosis

5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio prospectivo observacional.
- Tamaño muestral: para su cálculo estimamos, en base a trabajos previos³, una mortalidad esperada del 10% en pacientes hospitalizados por NAC. Según estas consideraciones, para un riesgo α del 5% y una precisión de $\pm 5\%$, se necesitarían 139 pacientes. Aumentando esta cifra en un 10% para cubrir posibles pérdidas, el tamaño muestral finalmente requerido sería de 153 pacientes.

5.3. MÉTODOS DE MEDICIÓN

Una vez seleccionados los pacientes a incluir en el estudio, se realiza la recogida de los datos obtenidos a su llegada al Servicio de Urgencias, que incluye las siguientes variables:

- Datos demográficos
 - Edad
 - Sexo
- Comorbilidades asociadas
 - Hipertensión arterial (HTA; cifras de $TA \geq 140/90$), DM, enolismo crónico, EPOC, insuficiencia cardíaca, arritmia, coronariopatía, enfermedad vascular periférica, hepatopatía, ulcus, insuficiencia renal, enfermedad tromboembólica, cerebrovascular, oncológica (activa o en remisión), o del tejido conectivo, hemiplejia y demencia.

- Exploración física
 - Nivel de conciencia, presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura.
- Parámetros analíticos
 - Gasometría venosa (o arterial si procede), hemograma, coagulación y bioquímica que incluye perfil renal e iones.
 - PCR: su medición se realiza por inmunoturbidimetría potenciada con partículas de látex (aglutinación por látex) y acoplado a la cadena Cobas 711. Los límites de determinación son 0,1 - 25 mg/dl y el rango de normalidad es 0,0 - 0,5 mg/dl.
 - PCT: se emplea un test inmunológico in vitro que determina su concentración en suero y plasma humano mediante electro quimioluminiscencia (Elecsys Brahms, Roche). Se realiza con reactivo propio de Brahms integrado en la cadena de Roche (Cobas 6000). Los límites de determinación son <0,05 ng/ml y >100 ng/ml.
 - NT-proBNP: se emplea la misma técnica de medición que para la PCT, con límites de determinación de <5 a >35.000 pg/ml.
- Estudio microbiológico:
 - Hemocultivosx3
 - Antígenos de *L.pneumophila* serotipo 1 y de *S.pneumoniae* en orina.
 - Serología de bacterias atípicas (en la planta de hospitalización): *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* y *L.pneumophila* serotipos 1 a 6.

- Cultivo de esputo. Se considera adecuado para su análisis cuando cumple los criterios estándar de >25 leucocitos polimorfonucleares y <10 células epiteliales por campo.
- Patrón radiológico
 - El diagnóstico de infiltrado radiológico lo realiza un especialista en radiología torácica, que además precisa sus características (uni o multilobar).
 - Presencia o no de derrame pleural asociado.
- Tratamiento instaurado (a criterio del médico responsable)
 - Tipo y duración de los siguientes tratamientos:
 - Antibioterapia
 - Broncodilatadores nebulizados
 - Esteroides sistémicos: dosis diaria equivalente a ≥ 24 mg de metilprednisolona o ≥ 30 mg de prednisona, administrados de manera aguda en el momento del diagnóstico de la NAC.
- Escalas clínicas
 - Índices de PSI y CURB-65, e índice de comorbilidad de Charlson (tabla 3). Éste último está diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo (1 año) en función de las patologías crónicas asociadas.

Tabla 3. Índice de comorbilidad de Charlson

Puntuación	Comorbilidad
1	Infarto de miocardio (se excluye cambios ECG sin antecedentes médicos) Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad respiratoria crónica Enfermedad del tejido conectivo Ulcus péptico Hepatopatía leve Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órgano diana
2	Hemiplejia Enfermedad renal moderada-severa Diabetes con afectación de órganos diana (retinopatía, neuropatía, etc.) Tumor sin metástasis (excluir si > 5 años desde el diagnóstico) Leucemia (aguda o crónica) Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis SIDA (no únicamente VIH positivo)

NOTA: por cada década a partir de > 40 años se añade 1 punto a la puntuación

ECG: *electrocardiográficos*

En general, se considera ausencia de comorbilidad una puntuación de 0-1, comorbilidad baja 2 puntos y alta ≥ 3

puntos¹⁸⁶. En la tabla 4 se refleja la predicción de mortalidad al año en función de la puntuación de esta escala.

Tabla 4. Predicción de mortalidad según el índice de Charlson

Puntuación	Mortalidad/año
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
≥5	85%

- Evolución clínica
 - Estancia media
 - Eventos de gravedad, definidos como:
 - Ingreso en la UCI: por necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o invasiva (VMI), o de drogas vasoactivas (DVA) por shock séptico.
 - Mortalidad durante el ingreso, y a los 30, 60 y 90 días.

Todas las mediciones de laboratorio (tanto de bioquímica como de microbiología) se realizan en los laboratorios del hospital.

Se realiza un seguimiento del paciente mediante llamada telefónica a los 30, 60 y 90 días del alta hospitalaria, para evaluar el uso de recursos sanitarios y la mortalidad.

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los resultados de las variables continuas se presentan en forma de media y desviación típica. Aquellas variables numéricas con distribución no normal se muestran mediante su mediana y rango intercuartílico. El análisis de normalidad se estudia con la prueba de Kolmogorov-Sminov. Para las variables categóricas, los resultados se presentan por sus frecuencias y porcentajes.
- Para estudiar las diferencias entre variables numéricas, se utilizan pruebas paramétricas (t de Student) o pruebas no paramétricas (Mann-Whitney), utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo. La prueba U de Mann-Whitney se emplea en aquellos casos en los que, por sus características, no es posible usar pruebas paramétricas y en aquellas variables que, siendo categóricas, tienen un carácter ordinal.
- La asociación entre variables cualitativas, se estudia mediante la prueba ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.
- Mediante curvas ROC (receiver operating characteristic), se estudia la capacidad pronóstica para mortalidad de la PCT y el resto de marcadores clínicos y biológicos evaluados. Así mismo, se buscan puntos de corte para cada uno de los marcadores pronósticos y se analiza su sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Mediante una regresión logística binaria, se analiza si la combinación de varios de estos marcadores mejora la capacidad pronóstica de las escalas clínicas individuales. También se estudia la supervivencia mediante

curvas de Kaplan-Meier, así como la distinta evolución de pacientes con la prueba Log-rank.

- Todas las variables en las que se observa asociación estadísticamente significativa se evalúan mediante regresión logística univariante con el fin de conocer la odds ratio para cada una de ellas. Posteriormente se realiza un análisis multivariante para detectar qué variables tienen más relación independiente con la mortalidad.
- El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS versión 16.0. El tamaño muestral se calcula con el programa Granmo 6.0. Se consideran como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

- El proyecto se ha realizado respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1975 así como la legislación vigente para estudios observacionales y previa autorización del comité de investigación del centro.
- Antes de la inclusión del paciente en el estudio se le explica verbalmente y por escrito su naturaleza, solicitando el consentimiento informado escrito del paciente o un familiar cercano. Tras la obtención del consentimiento informado, se realiza la recogida de datos. En dicha hoja de recogida, se disocia el número de la historia clínica para evitar su identificación.

- El acceso posterior de los datos clínicos se lleva a cabo de acuerdo con los protocolos establecidos en el hospital.

VI. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Durante el periodo analizado ingresan 561 paciente por NAC en los servicios de Medicina Interna y Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se evalúa a estos pacientes en el plazo de 24-48 horas desde su llegada; son incluidos en el estudio aquellos en los que se había determinado la PCT en urgencias, lo que supone un total de 155 pacientes.

La mayoría de los individuos evaluados (94,2%) son varones, con una media de edad de 71 ± 17 años. En la figura 3 se observa la distribución de la población por grupos de edad. El 13,5% de la población tiene menos de 50 años, el 16,2% entre 50 y 70 años, y el resto (70,3%) mas de 70 años.

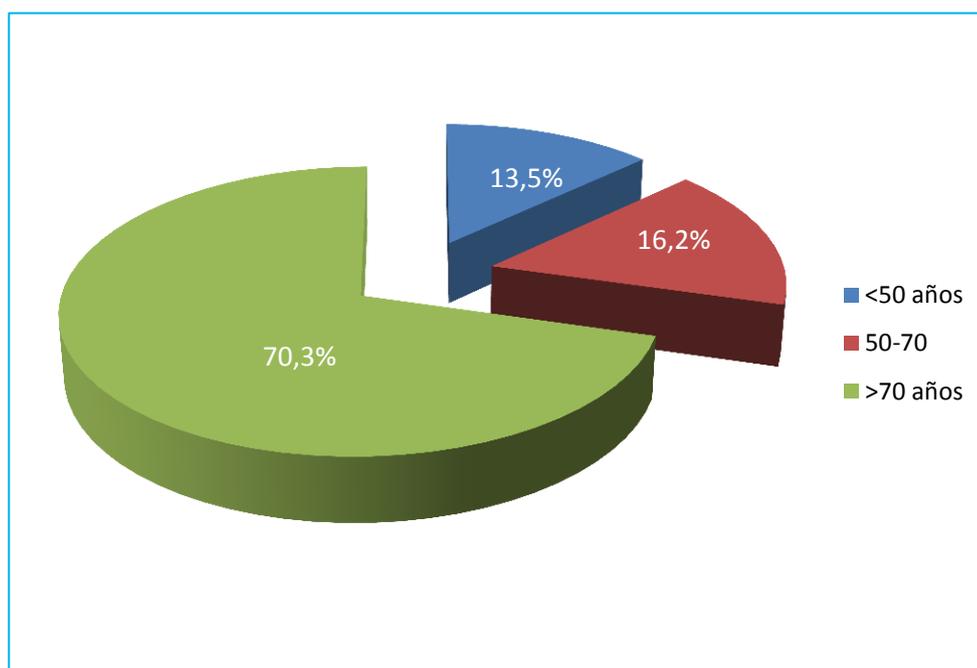


Figura 3. Distribución de la población por grupos de edad.

En la tabla 5 se resumen las principales características de nuestra población de estudio.

Tabla 5. Características basales de los pacientes

Características principales de la población de estudio	
Factores demográficos	
Edad-años	71 ± 17
Sexo masculino	146 (94,2%)
Comorbilidades asociadas	
Hipertensión arterial	72 (46,4%)
EPOC	60 (38,7%)
Fibrilación auricular	41 (26,4%)
Diabetes mellitus	38 (24,5%)
Neoplasia	38 (24,5%)
Cardiopatía isquémica	28 (18%)
Insuficiencia cardíaca	26 (16,7%)
Insuficiencia renal	21 (13,5%)
Enfermedad cerebrovascular	12 (7,7%)
Exploración física	
TAS<90 mmHg	20 (12,9%)
Fc>120 lpm	8 (5,1%)
Fr>30 rpm	41 (26,4%)
T ^a <35° ó >40°C	3 (1,9%)
Alteración nivel de conciencia	24 (15,4%)
Índice de Charlson	
0	8 (5,1%)
1-2	18 (11,6%)
3-4	31 (20%)
≥5	98 (63,2%)

Los datos son presentados como media ± desviación típica, o como n (%)

La población analizada presenta a su ingreso un índice de comorbilidad de Charlson medio de $5,48 \pm 3,17$ (figura 4).

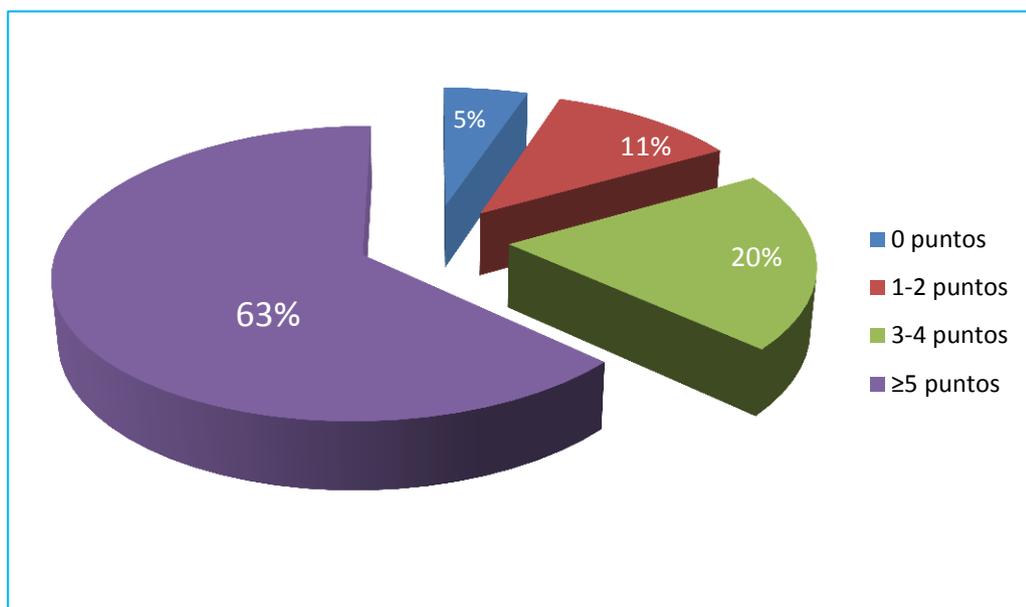


Figura 4. Distribución de la población según la puntuación del índice de Charlson.

La mayoría de los pacientes (89,6%) presenta alguna de las comorbilidades recogidas en el estudio. Como se refleja en la figura 5, las más frecuentemente observadas son la HTA (46,4%), la EPOC (38,7% de los pacientes, siendo leve en un 2,6%, moderada en un 7,7%, grave en otro 7,7% y muy grave en un 20,6%) y la fibrilación auricular (FA) crónica (26,4%). Un 17,4% de los pacientes tiene dos comorbilidades y otro 52,4% tiene tres o más comorbilidades.

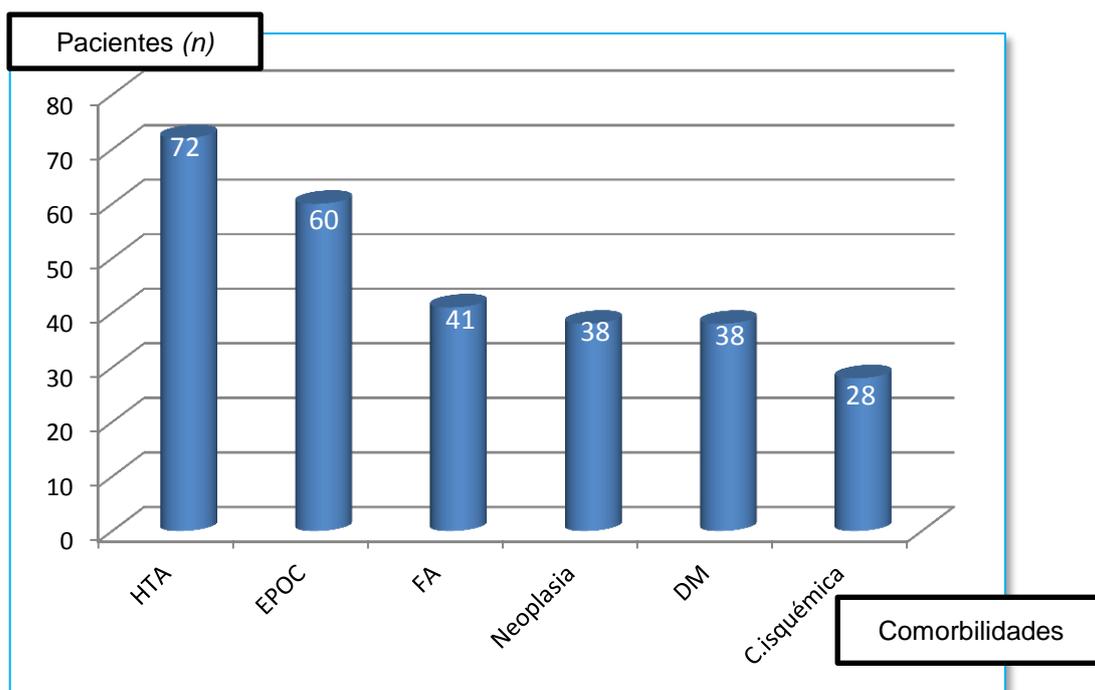


Figura 5. Comorbilidades más frecuentes en nuestra población de estudio.

C.Isquémica: cardiopatía isquémica

6.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA

A su llegada al servicio de Urgencias 42 pacientes (27%) son clasificados en las clases I, II y III del índice PSI, 56 (36,1%) en la clase IV y 57 (36,7%) en la clase V. La puntuación media del PSI es de $3,90 \pm 1,15$.

Respecto al índice CURB-65, la mayoría de los pacientes (89,6%) presenta una puntuación mayor o igual a 1. La puntuación media es de $2,06 \pm 1,11$. En la tabla 6 y en la figura 6 se exponen la distribución de pacientes según las clases de riesgo de ambas escalas.

Tabla 6. Distribución de los pacientes según clases de riesgo.

CURB-65	0	1	2	3	4	5	Total
Fine 1	8	0	0	0	0	0	8
2	5	7	3	0	0	0	15
3	3	7	8	1	0	0	19
4	0	8	32	12	4	0	56
5	0	3	20	26	5	3	57
Total	16	25	63	39	9	3	155

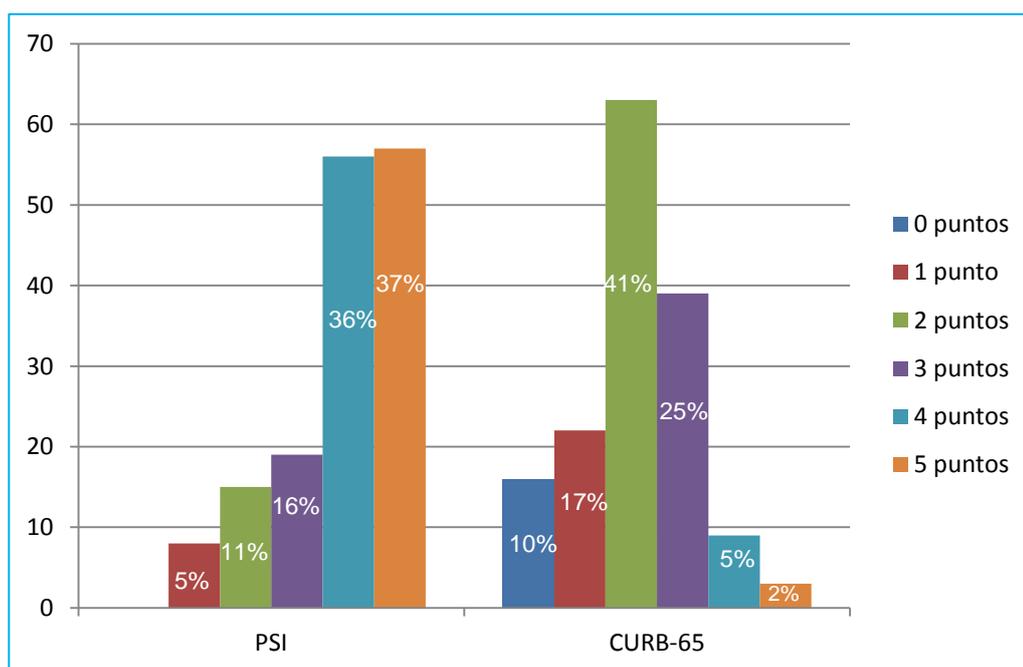


Figura 6. Distribución de los pacientes (en %) según la puntuación de los índices de PSI y CURB-65

Las características analíticas se reflejan en la tabla 7.

Tabla 7. Parámetros analíticos en los pacientes del estudio

Parámetros analíticos	Valores
Valores gasométricos	
pH	7,41 ± 0,81
pO2 (mmHg)	67 ± 17
pCO2 (mmHg)	40 ± 12
Hemograma	
Hemoglobina (g/dl)	12 (11-13,8)
Hematocrito (%)	35 ± 5
Leucocitos (células/ml)	13.217 ± 7.148
Neutrófilos (%)	80,73 ± 12,42
Bioquímica	
Glucosa (mg/dl)	133 ± 55
Urea (mg/dl)	53 ± 29
Creatinina (mg/dl)	0,9 (0,6-1,2)
Sodio (mmol/l)	136 ± 5
PCR (mg/dl)	9,3 (3,5-22)
PCT (ng/ml)	0,2 (0,1-0,8)
NT-proBNP (pg/ml)	1.901 (487-3819)

Los valores se expresan en media ± desviación típica, o mediana (p25-p75)

En el análisis de tendencias observamos, como se refleja en las figuras 7-10 y en la tabla 8, que todos los marcadores biológicos tienden a aumentar a medida que crece el riesgo medido por las escalas clínicas. No existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cada uno de estos parámetros biológicos en función de la clase de riesgo.

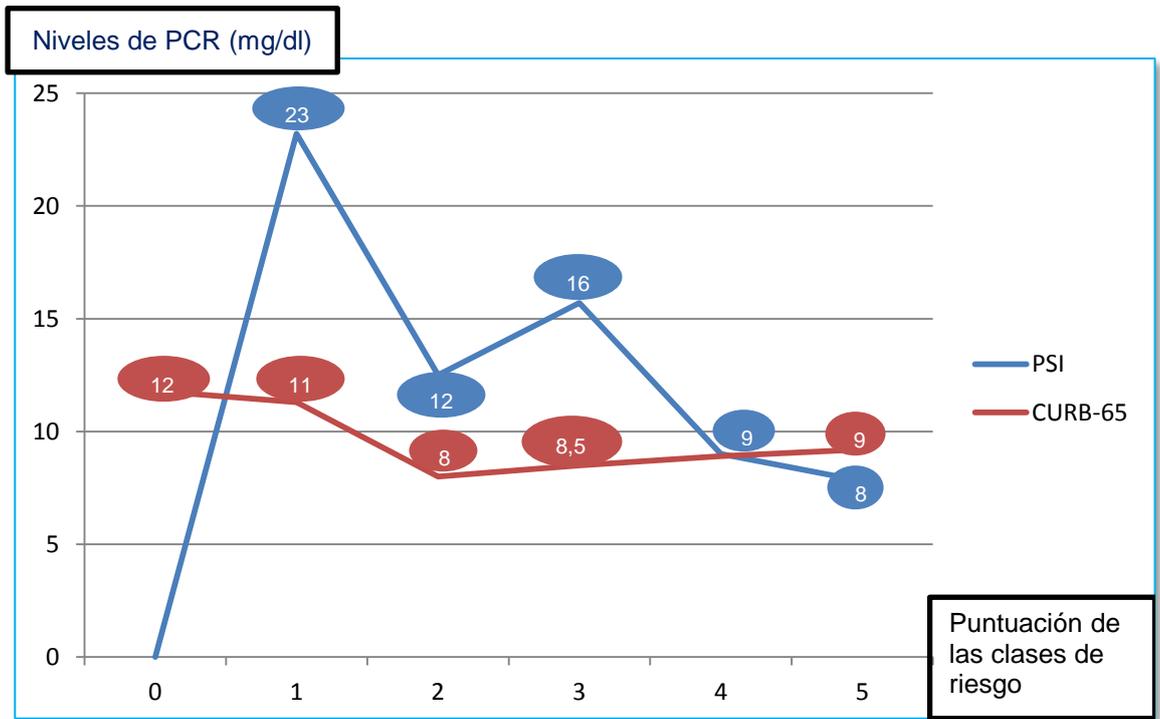


Figura 7. Niveles de PCR (mediana) en las distintas clases de riesgo

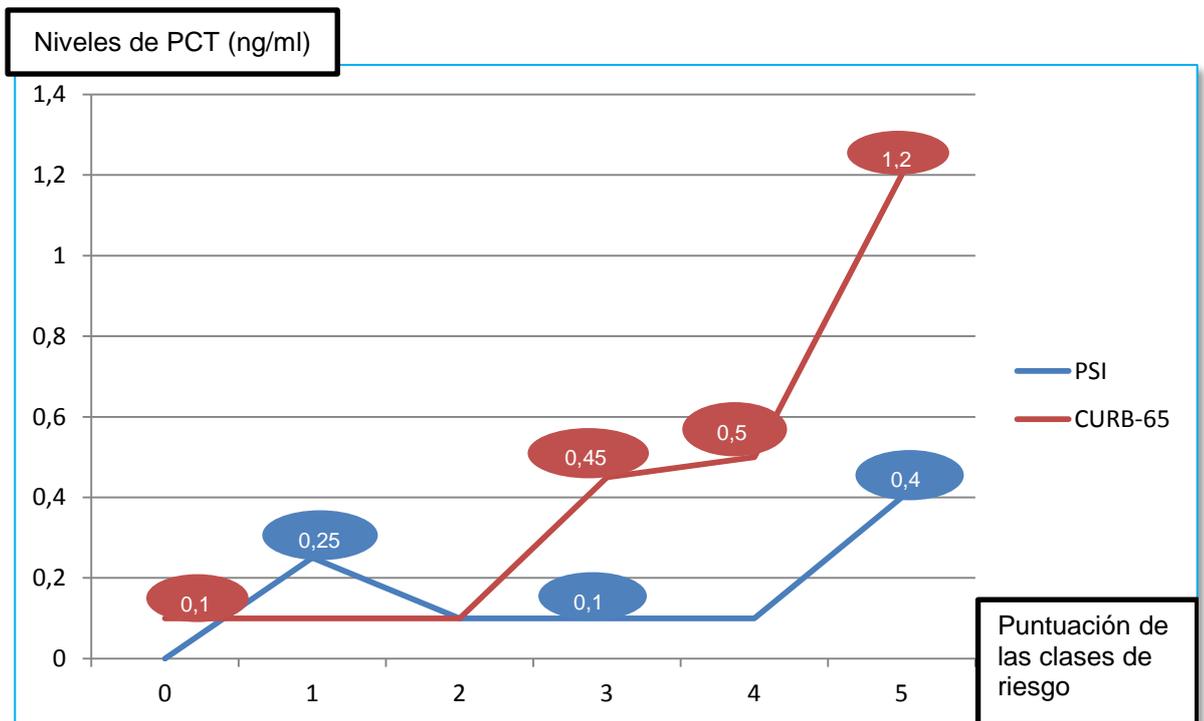


Figura 8. Niveles de PCT (mediana) en las distintas clases de riesgo

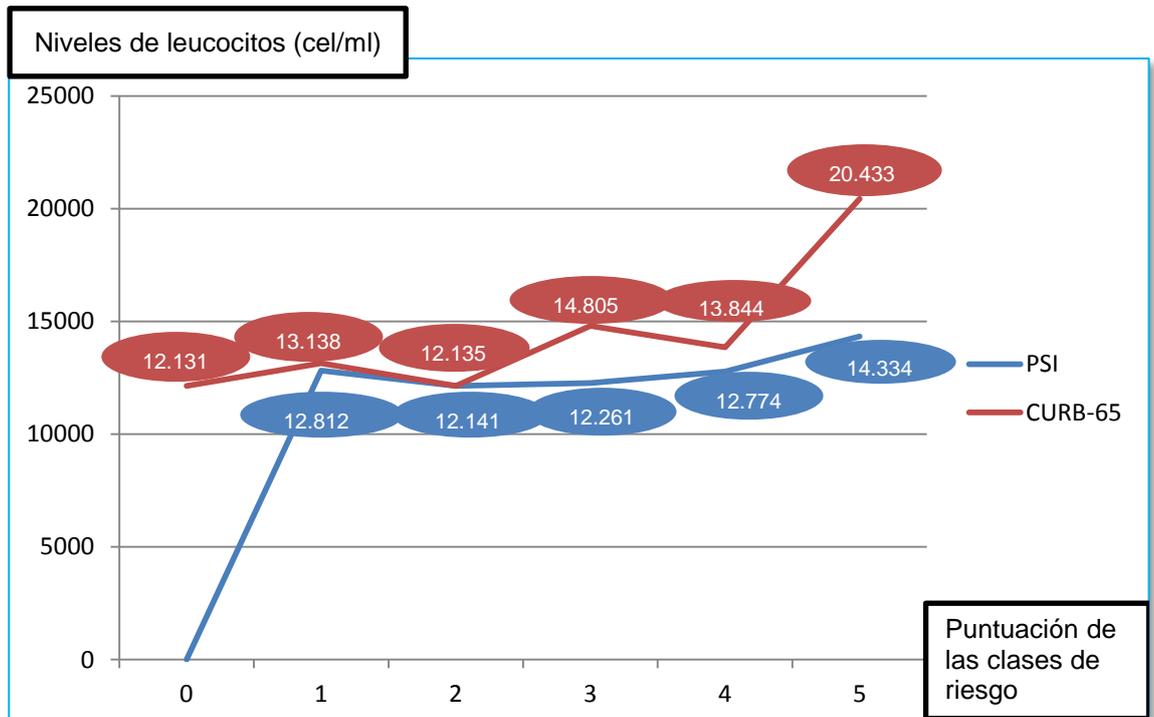


Figura 9. Niveles de leucocitos (media) en las distintas clases de riesgo

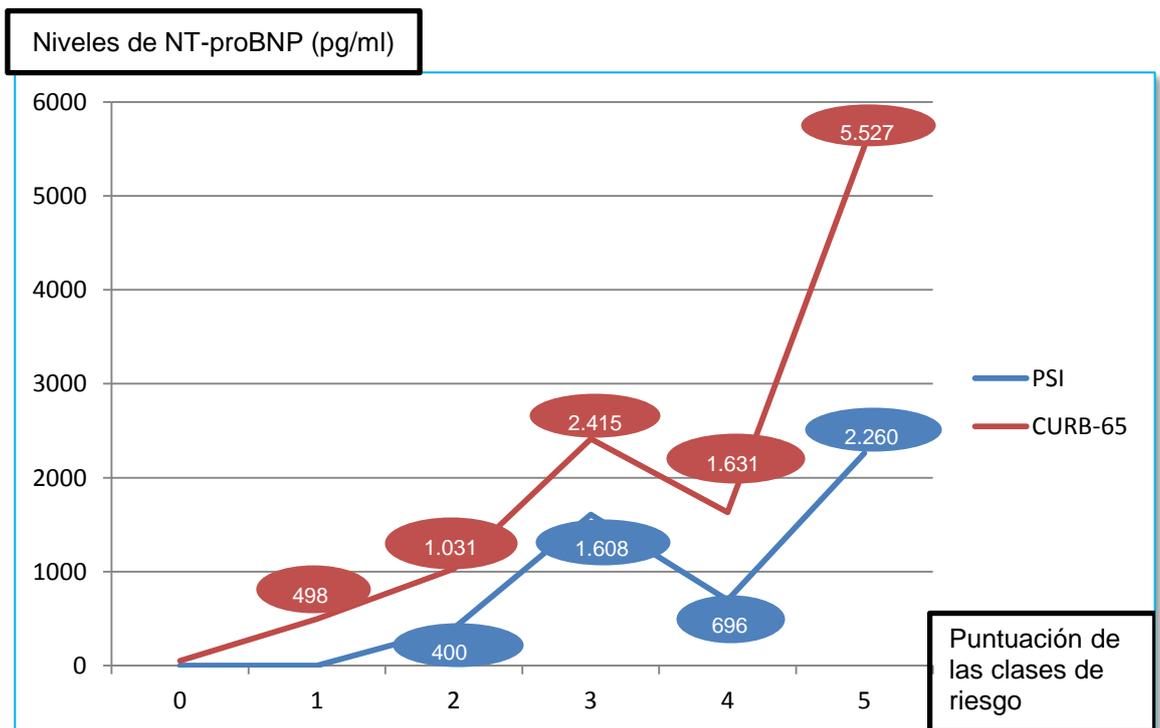


Figura 10. Niveles de NT-proBNP (mediana) en las distintas clases de riesgo.

Tabla 8. Valores de los parámetros biológicos en las clases de riesgo agrupadas.

	PCT	PCR	Leucocitos	NT-proBNP
PSI 1-2	0,1 (0,1-0,5)	12,3 (7,1-31)	11.100 (8.700-15.600)	617 (103-2.240)
PSI 3	0,2 (0,1-0,7)	9 (2,4-18,1)	12.300 (7.700-16.700)	697 (293-3.033)
PSI 4-5	0,4 (0,1-1,2)	7,8 (3,5-21,5)	13.700 (8.600-17.600)	2.260 (1.133-5.527)
CURB-65 0-1	0,1 (0,1-0,3)	11,8 (6-24,7)	11.450 (8.600-15.800)	449 (151-1.562)
CURB-65 2-5	0,2 (0,1-1)	8,9 (3-21,9)	12.600 (8.500-17.000)	2.026 (643-4.415)

Para estudiar si la PCT podría ser más útil en pacientes jóvenes sin comorbilidades de base que tuvieran por ello una menor carga inflamatoria, se analizaron los niveles de PCT por cuartiles de grupo de edad sin observarse diferencias significativas.

6.3. DIAGNÓSTICO

- Diagnóstico microbiológico

En nuestra población de estudio, se extrajeron hemocultivos en 70 pacientes (45,1%), de los cuales sólo 2 son positivos (*S.aureus* meticilin resistente -SARM- y *Staphylococcus epidermidis*). En los pacientes que reingresan, se solicitaron en 24 (lo que supone un 45,2% de los pacientes reingresados), siendo positivos en 4 de ellos. La antigenuria de *L.pneumophila* y/o *S.pneumoniae* se solicitó en 24 (15,4%) siendo positiva sólo en 2 pacientes, y en 2 pacientes que reingresan, siendo en ambos negativa. Por lo tanto, a lo largo del periodo de estudio se ha obtenido aislamiento microbiológico en un 5,1% de los pacientes. En la tabla 9 se reflejan los microorganismos aislados.

Tabla 9. Microorganismos aislados en nuestra población de estudio

Microrganismos	n
<i>S. aureus meticilin resistente</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Enterococcus avium</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Escherichia Coli</i>	1
<i>S.pneumoniae</i> *	1
<i>L.pneumophila</i> *	1

*Aislamiento del antígeno en orina

- Diagnóstico radiológico

En la radiografía de tórax se aprecia un infiltrado unilobar en el 76,8% de los casos, siendo en el resto multilobar. Un 20,6% tiene derrame pleural asociado.

6.4. TRATAMIENTO

- Tratamiento antibiótico

La duración media del tratamiento antibiótico es de 13 ± 3 días. El grupo terapéutico más empleado es el de las quinolonas, en un 40% de los pacientes, seguido de betalactámicos en un 32,3%, y la asociación de ambos en 19,4%. Solamente 5 pacientes (3,2%) reciben una combinación de betalactámicos con macrólidos. La elección del tratamiento antibiótico es independiente de la gravedad clínica y de los niveles de los marcadores biológicos, y la adecuación

del régimen antibiótico a las guías clínicas vigentes no se correlaciona con la evolución clínica.

El tratamiento antibiótico empírico inicial se describe en la figura 11.

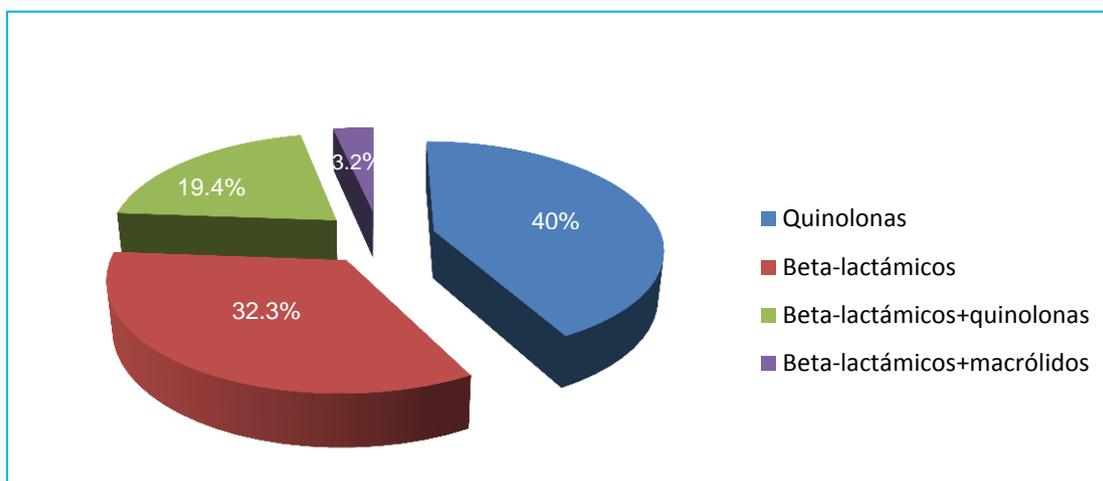


Figura 11. Antibióticos más empleados en la población de estudio.

- Cambio de régimen antibiótico

En 13 pacientes se cambia el tratamiento empírico inicial, bien por persistencia de fiebre, bien por empeoramiento radiológico o una combinación de ambos. Solamente en un caso el cambio se basa en el aislamiento microbiológico (antigenuria de *L.pneumophila* positiva).

En el 70% de los casos se emplea un carbapenémico (Meropenem en su mayoría) en la pauta antibiótica de rescate; en más de la mitad de los casos en monoterapia (55%) y en el resto asociado a quinolonas (2 casos), Linezolid (1 caso) y Teicoplanina (1 caso).

El resto de las pautas de rescate se basan en el empleo de Piperacilina-Tazobactam (en monoterapia en una ocasión y asociado a Linezolid en otra) así como en la asociación de Ceftriaxona con Levofloxacino en otros 2 casos.

- Antibioterapia en el reingreso

En el caso de los reingresos, también son las quinolonas en monoterapia el grupo más empleado (45,2% de los pacientes), seguido de los carbapenémicos (16,9%), amoxicilina-clavulánico (15,09%), cefalosporinas de 3ª generación (11,3%), la combinación de betalactámicos y quinolonas (3,7%) y las cefalosporinas de 4ª generación y la combinación de betalactámicos y macrólidos (1,8%).

- Tratamiento coadyuvante

- Aerosolterapia

Un 71,6% de los pacientes requiere aerosolterapia como adyuvante terapéutico. La principal indicación para su administración es la existencia de broncoespasmo o el diagnóstico previo de EPOC. Como se refleja en la figura 12, los broncodilatadores más empleados son la combinación de bromuro de ipratropio (anticolinérgico) y Salbutamol (beta-agonista de corta duración) en un 84,5% de los casos, seguido de la combinación de estos dos fármacos con Budesonida (8%). En el resto de pacientes se emplea otro tipo de combinaciones.

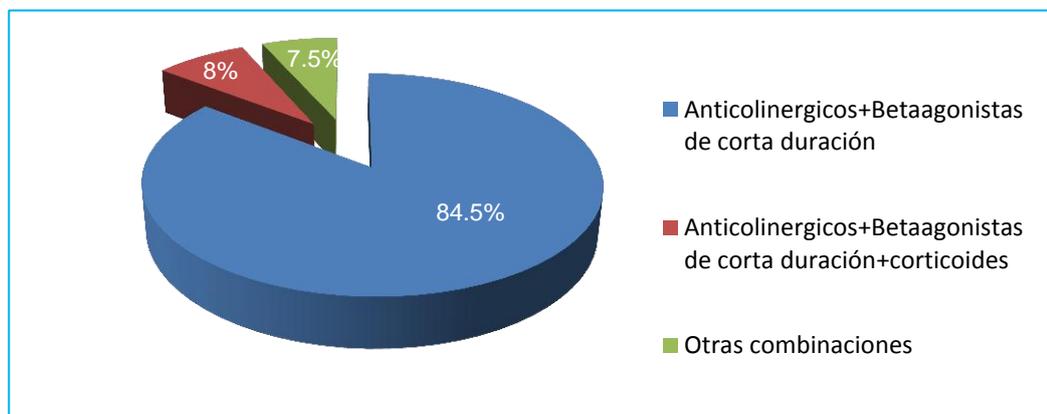


Figura 12. Tipo de aerosolterapia empleada.

○ Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos son utilizados frecuentemente en el tratamiento de la NAC (51,6%; n = 80). En la mayoría de los casos (91,2%) se emplea la metilprednisolona. Las principales indicaciones son la existencia previa de EPOC y la aparición de broncospasmo; su uso aumenta de forma significativa a medida que aumenta la gravedad de EPOC (figura 13).

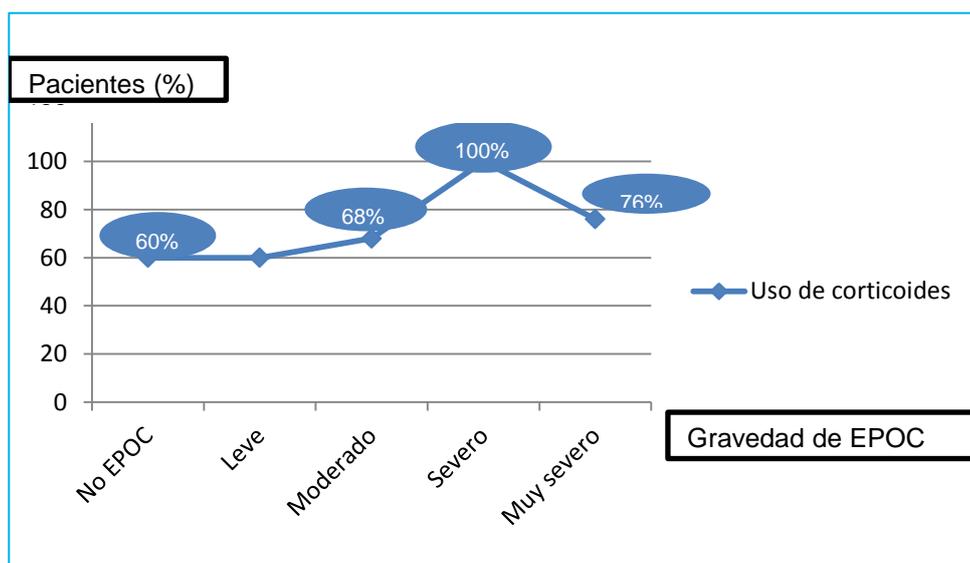


Figura 13. Porcentaje de pacientes que reciben esteroides en función de la existencia o no de EPOC y de su gravedad.

La administración de corticoides sistémicos tiene un impacto negativo significativo en la estancia media hospitalaria ($13,4 \pm 10,6$ días frente a $9,4 \pm 6$ días) y en la mortalidad al ingreso ($0,11 \pm 0,31$ frente a $0,01 \pm 0,11$) (p 0,01 y 0,09 respectivamente), aunque el tamaño muestral es pequeño. No se observa un impacto en la mortalidad a más largo plazo ni en la tasa de reingreso.

6.5. EVOLUCIÓN

En 35 pacientes (22,58%) la evolución clínica es mala: 16 (10,3%) precisaron VMNI, 9 (5,8%) VMI y otros 11 (7,1%) el empleo de drogas vasoactivas.

Fallecen 20 pacientes durante el periodo de seguimiento, lo que hace que la mortalidad global en nuestra población sea de 12,9%. Prácticamente todos los pacientes que fallecen (19) tienen ≥ 65 años. Hay 11 casos de fallecimiento durante el ingreso (7,09%), 4 pacientes fallecen en los primeros 30 días del alta (2,6%), otros 4 a los 60 días y otro paciente a los 90 días.

Las principales causas de mortalidad son la insuficiencia respiratoria (16 pacientes) y el fracaso multiorgánico secundario a shock séptico (2 pacientes). En la Tabla 10 se comparan la puntuación de las escalas clínicas y el valor de los parámetros biológicos en función de la presencia o no de criterios de gravedad. Tal como se ha mencionado previamente, son considerados criterios de gravedad:

- a) Ingreso en la UCI, por necesidad de
 - ventilación mecánica (invasiva o no)
 - empleo de drogas vasoactivas
- b) Mortalidad: durante el ingreso, y a los 30, 60 y 90 días.

De todos los parámetros biológicos, sólo la PCT se asocia de forma significativa con la evolución

Tabla 10. Características de los pacientes agrupados según su evolución

	Total N=155	Buena evolución N=120	Mala evolución N=35
Edad	71 ± 17	72 ± 16	69 ± 17
Sexo masculino	94,2%	60%	82,8%
Charlson 0	5,1%	5,8%	2,8%
1-2	11,6%	9,1%	20%
3-4	20%	20,8%	20%
≥5	63,2%	64,1%	57,1%
PSI 1	8 (5,1%)	8 (7%)	0 (0%)
2	17 (10,9%)	16 (13,9%)	1 (2,5%)
3	17 (10,9%)	15 (13%)	3 (7,5%)
4	56 (36,1%)	40 (34,8%)	15 (37,5%)
5	57 (36,7%)	36 (31,3%)	21 (52,5%)
CURB-65 0	16 (10,3%)	16 (13,9%)	0 (0%)
1	26 (16,7%)	22 (19,1%)	4 (10%)
2	64 (42,1%)	44 (38,3%)	19 (47,5%)
3	38 (24,5%)	27 (23,5%)	11 (27,5%)
4	8 (5,1%)	6 (5,2%)	3 (7,5%)
5	3 (1,9%)	0 (0%)	3 (7,5%)
Leucocitos (células/ml)	13.217±7.148	12.757±6.865	17.900±7.847
PCR (mg/dl)	9,3 (3,5-22)	9,0 (3-21,9)	11,8 (5,4-24,5)
PCT (ng/ml)	0,2 (0,1-0,8)	0,1 (0,1-0,5)	0,6 (0,2-2,1)
NT-proBNP (pg/ml)	1.901 (487-3.819)	1.562 (400-3.887)	2.155 (786-3.797)
Radiografía Unilobar	119 (76,8%)	100 (83,3%)	24 (68,5%)
Multilobar	36 (23,2%)	20 (16,7%)	16 (31,5%)
Derrame	32 (20,6%)	21 (17,5%)	11 (31,4%)

Los datos son expresados en n (%), media ± desviación típica o mediana (p25-p75).

Analizamos también las curvas ROC para comparar de forma cuantitativa cada una de las escalas clínicas y los parámetros biológicos en los pacientes que presenta evolución desfavorable. La mayor área bajo la curva corresponde a la PCT, por lo que es el parámetro más exacto a la hora de predecir mala evolución en pacientes con NAC (figura 14 y en la tabla 11).

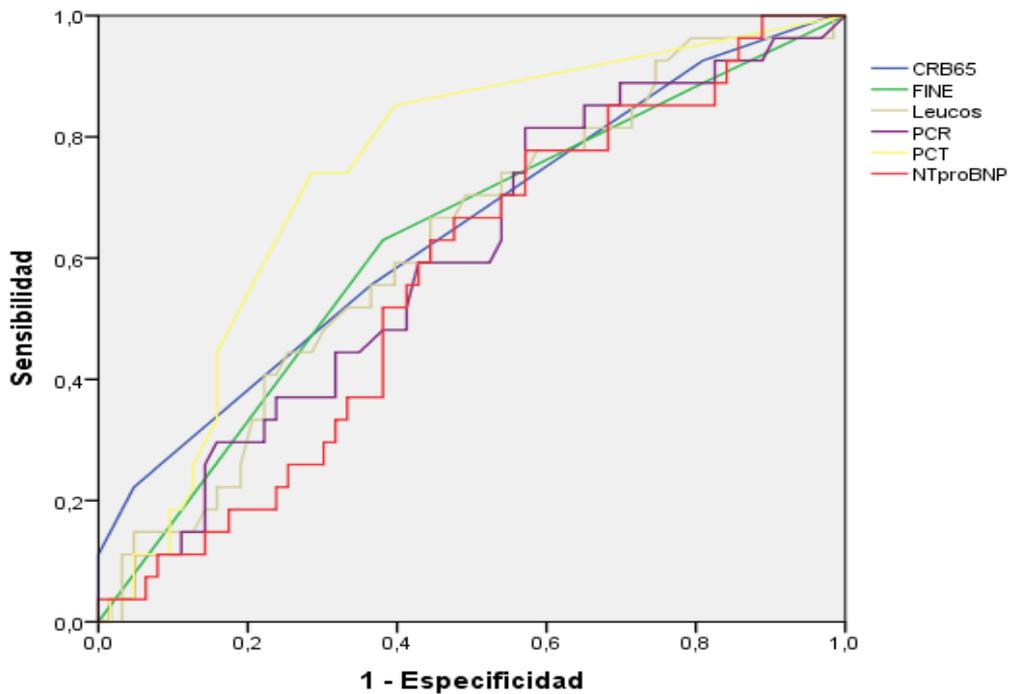


Figura 14. Curva ROC para las escalas clínicas y los parámetros biológicos en pacientes con mala evolución

Tabla 11. Área bajo la curva de los distintos parámetros en paciente con mala evolución

Parámetro	Área bajo la curva	Límite inferior	Límite superior
PCT	0,742	0,633	0,851
CURB-65	0,645	0,518	0,771
PSI	0,625	0,499	0,752
Leucocitos	0,623	0,499	0,746
PCR	0,597	0,472	0,722
NT-proBNP	0,568	0,445	0,692

Evaluando la evolución según las clases PSI, encontramos que el 88% de las clases de bajo riesgo (1-3) presentan una evolución favorable. Como se refleja en la figura 15, la posibilidad de una buena evolución disminuye a medida que la clase de riesgo aumenta, siendo del 71,4% en la clase IV y del 63% en la V.

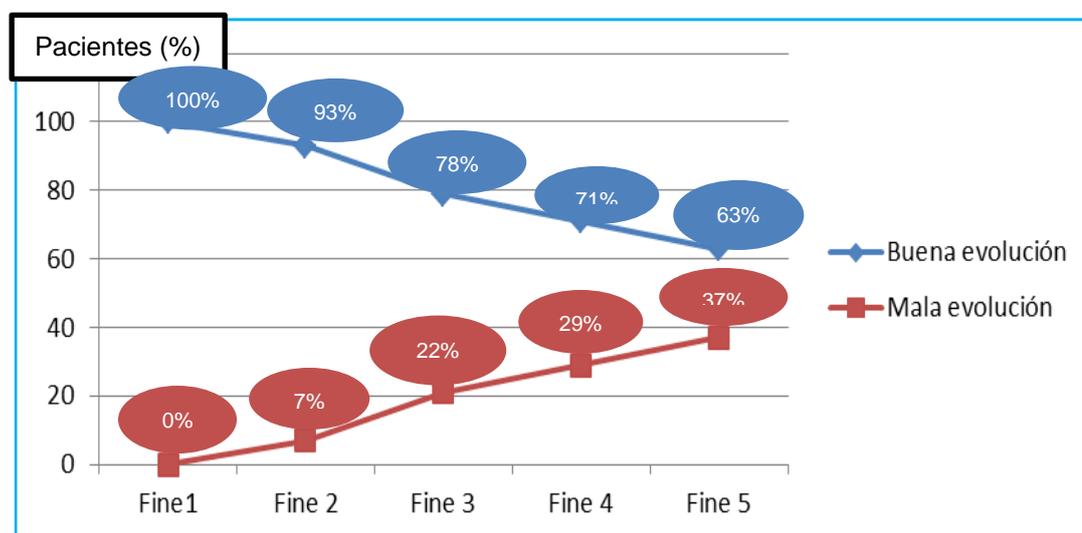


Figura 15. Distribución de la evolución clínica (en % de pacientes) en función de la clase Fine.

También en el índice CURB-65 se observa una tendencia a presentar mala evolución según aumenta la puntuación de dicha escala, de tal forma que, mientras el 100% de los pacientes con 0 puntos evoluciona favorablemente, sólo un 66% de los pacientes con 3 ó 4 puntos lo hace, y ninguno de los pacientes con 5 puntos, como puede verse en la figura 16.

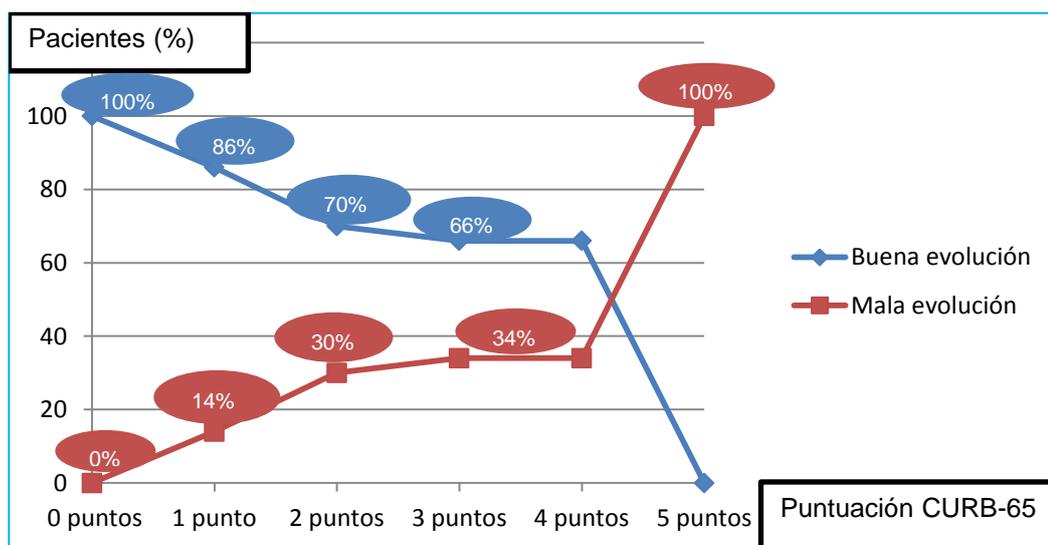


Figura 16. Distribución de la evolución clínica (en % de pacientes) según la clase CURB-65.

La evolución clínica en los distintos grupos de edad se refleja en la tabla 12. Podemos observar que todos los grupos presentan similar tasa de complicaciones/mortalidad.

Tabla 12. Evolución clínica en los distintos grupos de edad, expresada en número total y en porcentaje de pacientes de cada grupo

Grupos de edad	Buena evolución	Mala evolución	Total pacientes
<50 años	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21
50-64 años	12 (75%)	4 (25%)	16
≥65 años	88 (74%)	30 (25,4%)	118

Cuando desglosamos los criterios de mala evolución, encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre algunos de los parámetros estudiados y la evolución clínica:

- La necesidad de VMNI es mayor en pacientes con puntuación CURB-65 elevada (mediana 2,5 puntos frente a 2 puntos en los pacientes que no la precisan) y con niveles de PCT elevados (mediana 1,2 ng/ml frente a 0,1 ng/ml) con diferencias estadísticamente significativas (p 0,09 y 0,002 respectivamente). Estas asociaciones se reflejan en la figuras 17 y 18.

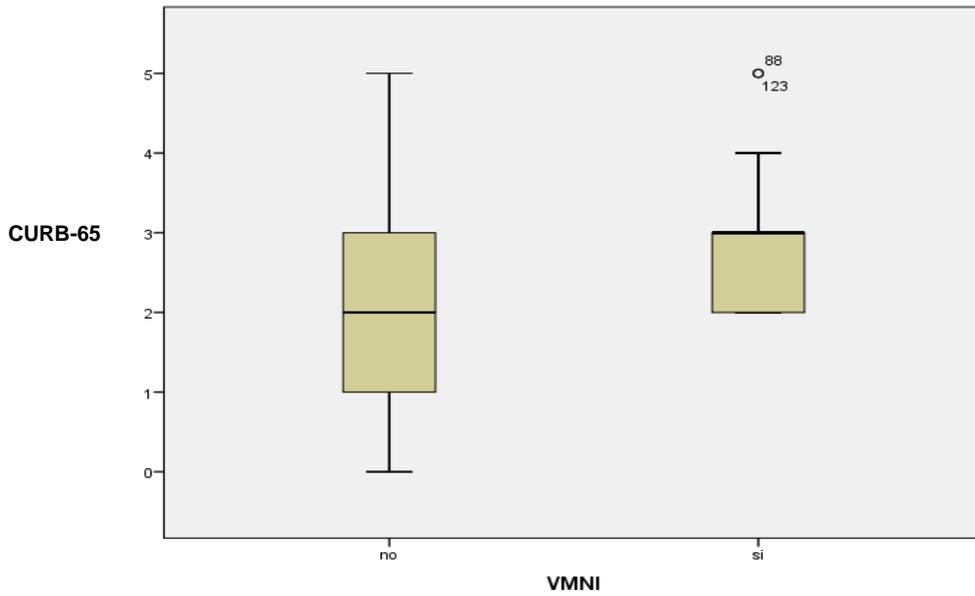


Figura 17. Comparación de la puntuación del índice CURB-65 según la necesidad de VMNI.

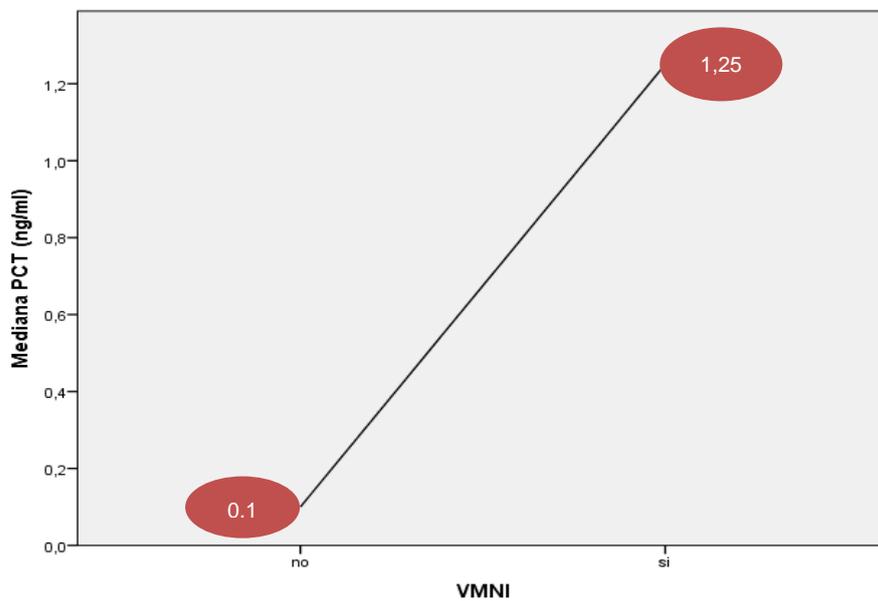


Figura 18. Comparación de los niveles de PCT (mediana) según la necesidad de VMNI.

- Uso de VMI: No se encuentra ninguna asociación estadísticamente significativa entre las variables analizadas y la necesidad de VMI.
- El empleo de DVA se relaciona de forma estadísticamente significativa con unas puntuaciones tanto del índice PSI como del CURB-65 elevadas (p 0,02 en ambos casos), además de niveles de PCT altos (p 0,001). Estos resultados se reflejan en las figuras 19 y 20 y en la tabla 13.

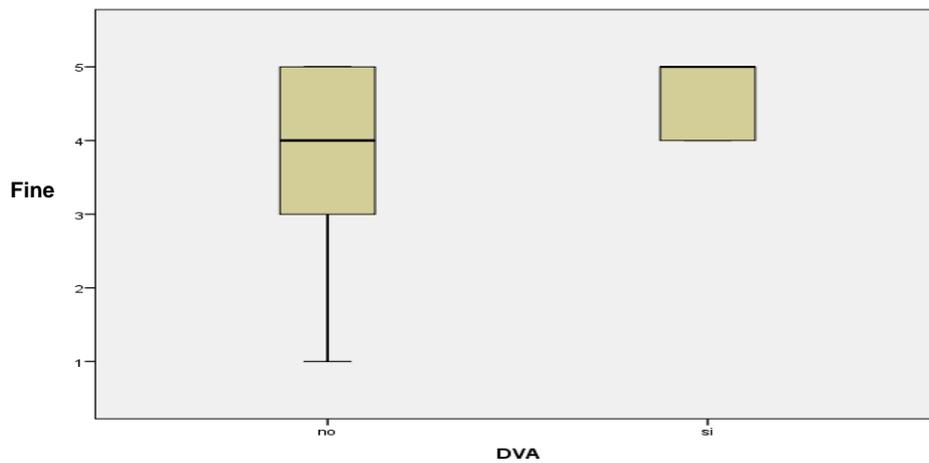


Figura 19. Valores del índice PSI en función de la necesidad de DVA.

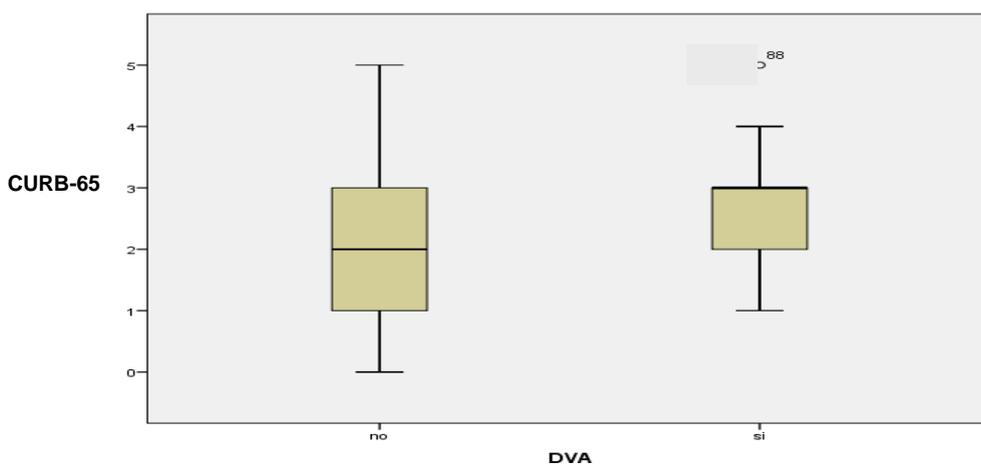


Figura 20. Valores del índice CURB-65 en función de la necesidad de DVA.

Tabla 13. Valores de puntuación de las escalas clínicas y de los niveles de PCT en función de la necesidad de DVA.

	DVA no	DVA si
Puntuación PSI	1,9 ± 1	2,8 ± 1,1
Puntuación CURB-65	2,8 ± 1	3,6 ± 0,5
PCT (ng/ml)	0,1 (0,1-0,6)	1,3 (0,5-9)

Los valores son expresados en media ± desviación típica o en mediana (p25-p75)

- **Mortalidad.** Existe asociación estadísticamente significativa entre la puntuación PSI y la mortalidad a los 30 días (p 0,043) y entre los niveles de PCT y la mortalidad a los 90 días de ingreso (p 0,049). Los pacientes que fallecen a los 30 días presentan una mediana de puntuación PSI de 4 (frente a 3 puntos de los pacientes que sobreviven) y los que fallecen a los 90 días, unos niveles de PCT de 1 ng/ml (frente a 0,1 ng/ml de los supervivientes). En ambos casos el tamaño muestral de los pacientes fallecidos es pequeño. No encontramos ningún parámetro que se asocie de forma significativa con la mortalidad durante el ingreso.

Respecto a los leucocitos, la PCR y el NT-proBNP, no existe asociación significativa con ninguno de los parámetros de mala evolución.

6.6. OTRAS CORRELACIONES

- Correlación entre los parámetros clínicos y biológicos

Al estudiar la correlación entre los distintos parámetros clínicos y biológicos se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre varios de ellos (tabla 14):

- El índice PSI y el CURB-65
- Los niveles de PCT y de PCR
- La PCR y los leucocitos
- Los niveles de NT-proBNP y el índice PSI (figura 21).

Tabla 14. Coeficiente de correlación entre las escalas clínicas y los parámetros biológicos.

	PSI	CURB-65	PCT	PCR	Leucocitos	NT-proBNP
PSI	1	0,69**	0,15	-0,25**	0,98	0,26*
CURB-65	0,69**	1	0,12	-0,12	0,14	0,16
PCT	0,15	0,12	1	0,28**	0,13	0,05
PCR	-0,25**	-0,12	0,28**	1	0,27**	-0,11
Leucocitos	0,98	0,14	0,13	0,27**	1	0,69
NT-proBNP	0,26*	0,16	0,05	-0,11	0,69	1

** La correlación es significativa al nivel 0,01

* La correlación es significativa al nivel 0,05

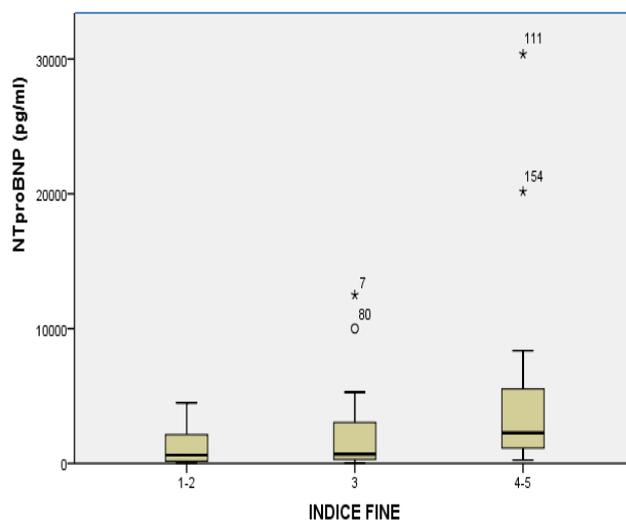


Figura 21. Niveles de NT-proBNP (mediana) en las distintas clases de riesgo de PSI.

Si dividimos las escalas clínicas en subgrupos de gravedad, encontramos que los niveles de PCT son inferiores en pacientes de bajo riesgo (índice PSI 1-3 y CURB-65 ≤ 1), respecto a los pacientes de alto riesgo, de forma estadísticamente significativa.

También son estadísticamente significativas la asociación entre la puntuación PSI y la de Charlson (coeficiente de correlación de 0,590) y entre la puntuación CURB-65 y el índice Charlson (0,415).

- Correlaciones obtenidas con la necesidad de reingreso

A lo largo de los 90 días que dura el seguimiento requieren asistencia ambulatoria no programada un 34,8% y reingreso un 38,1%. Presentar una puntuación PSI y CURB-65 elevadas en el momento de la admisión hospitalaria

se asocia de forma estadísticamente significativa con la necesidad de reingreso (p 0,01 y 0,007 respectivamente) (figuras 22 y 23).

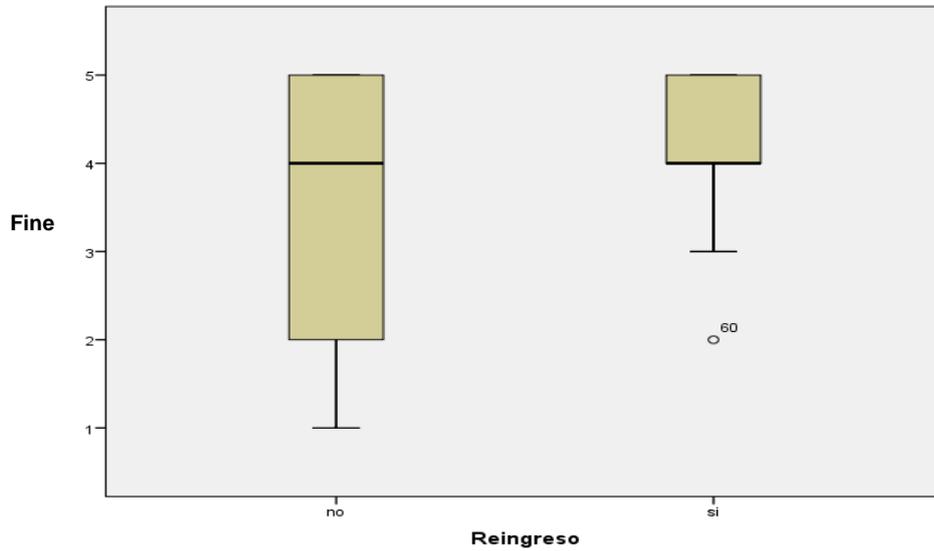
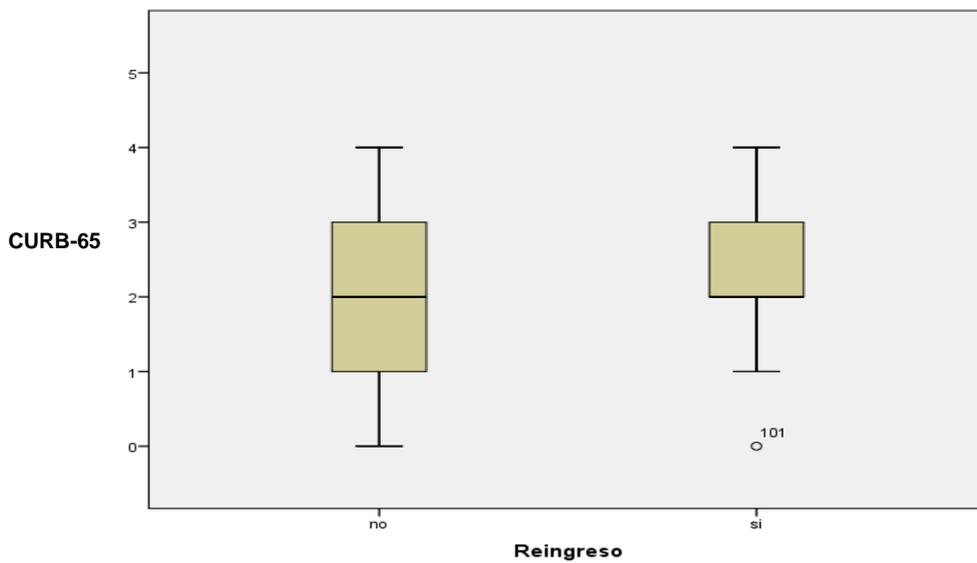


Figura 22. Valor del índice PSI en función de la necesidad de reingreso



Figuras 23. Valores del índice CURB-65 en función de la necesidad de reingreso.

De manera paradójica, los pacientes que requieren reingreso presentan niveles de PCR menores que aquellos que no reingresan. Con el resto de los parámetros biológicos no se obtienen diferencias respecto a la necesidad de reingresar o no.

- Correlaciones obtenidas con los hallazgos radiológicos

Los niveles de PCT son superiores en pacientes con infiltrado radiológico multilobar respecto a aquellos con infiltrado unilobar (0,5 vs. 0,1) con diferencias estadísticamente significativas.

En los pacientes que presentan derrame pleural los niveles de PCT son más elevados respecto a aquellos que no tienen derrame (0,3 vs. 0,1), en este caso sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

El resto de los parámetros biológicos y las escalas clínicas no se correlacionan con los hallazgos radiológicos.

- Correlaciones obtenidas con la estancia media hospitalaria

La estancia media hospitalaria es de $11,43 \pm 8,58$ días. Empleando pruebas no paramétricas, observamos que valores elevados al ingreso de la puntuación Fine y CURB-65 se corresponden con más días de ingreso (figura 24). Esta asociación es débil (coeficiente de correlación 0,05 y 0,16 respectivamente) pero estadísticamente significativa. Ninguno de los parámetros biológicos se asocia con la estancia media.

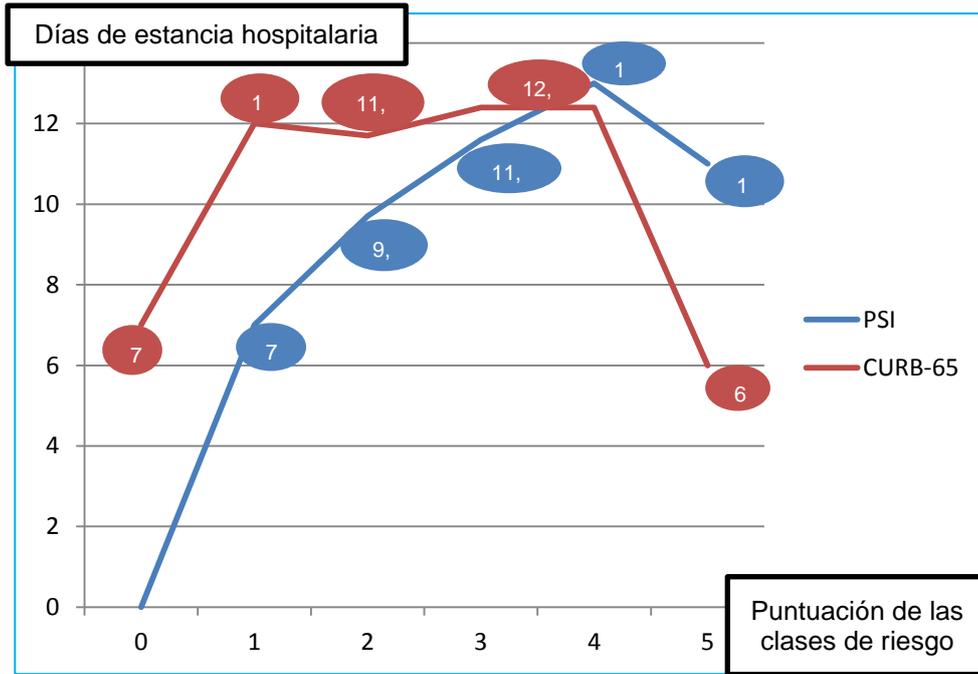


Figura 24. Estancia media hospitalaria (media) en las distintas clases de riesgo de Fine y CURB-65

VII. DISCUSIÓN

7.1 UTILIDAD DE LA COMBINACIÓN DE ESCALAS CLÍNICAS CON MARCADORES BIOLÓGICOS

A pesar de los avances médicos de los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de la patología respiratoria, la NAC continúa siendo una enfermedad potencialmente mortal. De cara a optimizar la utilización de recursos sanitarios, es fundamental valorar la gravedad del proceso y determinar el lugar en el que el paciente va a ser atendido

Las guías para el manejo de la NAC en adultos recomiendan una aproximación diagnóstica y terapéutica basada en la severidad. En la actualidad disponemos de herramientas que nos ayudan a estratificar el riesgo de mortalidad, entre las que destacan las escalas clínicas. Sin embargo, algunos estudios sugieren que se obtiene una mayor capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días combinando escalas clínicas y marcadores biológicos. Por ejemplo, en un trabajo realizado en nuestro país la mayor potencia predictiva se consigue con la combinación de dos escalas clínicas y la PCR¹⁸⁷.

En nuestro estudio hemos evaluado las dos escalas clínicas más empleadas en la práctica clínica (los índices PSI y CURB-65) además de marcadores biológicos, unos ampliamente conocidos como son los leucocitos, la PCR y el NT-proBNP, y otro de reciente aparición: la PCT. Ésta última se eleva en infecciones bacterianas pero no en las virales, y podemos encontrar altos niveles en situaciones de meningitis, sepsis y neumonía^{148,188-191}. Además, los niveles de PCT parecen determinar el pronóstico en estos dos últimos procesos^{101,131}.

Nos parece de una inmensa utilidad clínica analizar si la combinación de escalas clínicas con marcadores biológicos puede aumentar la capacidad de

predicción pronóstica en la NAC, de cara a facilitar la labor del médico en la toma de decisiones, y con el objetivo así mismo de paliar las limitaciones de las escalas clínicas.

En la red de trabajo alemana CAPNETZ se combinó el índice CURB-65 con los niveles de leucocitos, PCR y PCT. Se observó que los niveles de PCT eran muy bajos en clases de bajo riesgo de CURB-65, de lo que cual se concluyó que la combinación de ambos parámetros podría ser de utilidad para predecir bajo riesgo de mortalidad a los 28 días¹³⁷. En nuestro estudio encontramos que los niveles de PCT se asocian de forma significativa con las clases de riesgo de las escalas clínicas:

- En concordancia con otros estudios^{113,140,147,187,192}, en los pacientes de bajo riesgo (clases PSI 1-3 y puntuación CURB-65 ≤ 1) los niveles de PCT son inferiores a 0,1 ng/ml. Teniendo en cuenta que hemos obtenido una relación significativa entre la mortalidad, el índice PSI y los niveles de PCT, podemos afirmar que es útil combinar unos niveles bajos de PCT con clases de bajo riesgo del PSI para aumentar el poder predictivo de baja mortalidad. Aunque no hemos podido demostrar que el índice CURB-65 sea capaz de predecir mortalidad, esto está bien descrito en la literatura⁴⁶⁻⁵⁰. Por ello, es probable que también la combinación de niveles bajos de PCT con clases de bajo riesgo de CURB-65 tenga poder predictivo de baja mortalidad; esto es de especial interés en la práctica clínica ya que el índice CURB-65 presenta limitaciones a la hora de detectar, precisamente, enfermos de bajo riesgo.

- Los pacientes de alto riesgo presentan niveles de PCT $\geq 0,2$ ng/ml. Esta asociación no posee sin embargo utilidad clínica, ya que el límite establecido de la PCT para detectar un proceso infeccioso es $>0,5$ ng/ml.

Asimismo hemos encontrado, al igual que otros autores¹⁶³, una asociación significativa entre el NT-proBNP y el riesgo determinado por el índice PSI. El punto de corte en nuestro estudio es de 696 pg/ml; éste no es comparable al obtenido por Christ-Crain et al., ya que estos autores trabajan con el BNP. Sin embargo, aunque sí encontramos que el índice PSI se asocia con la mortalidad a los 30 días del ingreso hospitalario, no hemos podido demostrar esto con el NT-proBNP, probablemente porque el tamaño muestral de los pacientes a los que se solicitó este parámetro (n=90) no ha sido suficiente para mostrar diferencias. Su empleo como marcador pronóstico en la NAC, aunque prometedor, no está estandarizado; en la práctica clínica el uso del NT-proBNP se limita fundamentalmente a establecer el diagnóstico diferencial de la disnea aguda o para establecer el pronóstico de la ICC. Sería necesario aumentar el tamaño muestral de los pacientes a los que se determina este parámetro para poder afirmar que la combinación del índice PSI con el NT-proBNP mejora la capacidad predictiva.

Encontramos también una correlación significativa entre los niveles de PCR y de leucocitos con los de PCT. Sin embargo, esto no tiene utilidad clínica, ya que en nuestro estudio ni la PCR ni los leucocitos presentan asociación con ninguno de los parámetros de mala evolución.

Tanto el índice PSI como el CURB-65 se asocian de forma significativa con el índice Charlson. En el caso del índice PSI es lógico ya que analizan

variables similares. Los pacientes de nuestra población con puntuación elevada del índice de Charlson presentan una mayor mortalidad a los 30 días y de forma global. No obstante, no hay en la literatura trabajos que evalúen su capacidad predictora de mortalidad a corto plazo, ya que está validado como índice pronóstico a largo plazo (>1 año), lo que se escapa del objetivo de nuestro estudio.

7.2 CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PRONÓSTICA DE LAS ESCALAS CLÍNICAS Y LOS MARCADORES BIOLÓGICOS

Hemos encontrado utilidad de ambas escalas clínicas y de la PCT a la hora de augurar una mala evolución de los pacientes con NAC:

- En el caso del índice PSI, es útil para predecir la necesidad de empleo de DVA y la mortalidad a los 30 días.
- El índice CURB-65 se asocia con el uso de VMNI y de DVA.
- La PCT, por su parte, predice el empleo de VMNI y la mortalidad a los 90 días de seguimiento.

Algunos estudios señalan que niveles de PCT > 2 ng/ml se asocian con una mayor tasa de bacteriemia y complicaciones, lo que cambia el pronóstico, manejo y elección del tratamiento en las infecciones de origen bacteriano⁷². Esto no se ve reflejado en nuestra población de estudio, ya que en los pacientes que presentan complicaciones la mediana de los niveles de PCT es inferior a 2 ng/ml (1,2 ng/ml en aquellos que requieren ventilación mecánica, y 1,3 ng/ml en los que se emplean DVA).

Ni los leucocitos ni la PCR se han mostrado útiles como predictores pronósticos de la NAC en nuestra población, en concordancia con otros

trabajos¹³³. Un estudio realizado en individuos mayores de 65 años (franja de edad predominante en nuestra población) que ingresan con el diagnóstico de NAC concluye que ni la PCR ni el recuento de leucocitos tienen valor pronóstico en esta patología en pacientes ancianos¹⁹³.

Tampoco los niveles de NT-proBNP presentan en nuestra población capacidad para predecir mala evolución o necesidad de reingreso, ni tienen relación con la estancia media hospitalaria. Ello podría deberse a que hay bastantes pérdidas (pacientes a los que no se les solicitó este parámetro en el momento de la admisión hospitalaria), por las causas que hemos comentado anteriormente.

7.2.1 Capacidad predictora de mortalidad

La mortalidad global en nuestro estudio a los 30 días de seguimiento es de 12,9%, cifra que se encuentra dentro de los márgenes apuntados en otros trabajos³. De las variables estudiadas, sólo se encuentra asociación estadísticamente significativa entre la puntuación PSI y la mortalidad a los 30 días y entre los niveles de PCT y la mortalidad a los 90 días de seguimiento. La mediana de los niveles de PCT en pacientes que sobreviven es de 0,1 ng/ml, mientras que en los que fallecen es de 0,5 ng/ml (1 ng/ml en el subgrupo de pacientes que fallecen a los 90 días). Hasta ahora, las evidencias obtenidas del poder pronóstico de la PCT en la NAC son a corto plazo (30 días)^{108,132,137}. Los pocos estudios realizados a largo plazo (más allá de 30 días de seguimiento) no encuentran una utilidad clínica de la misma, siendo superiores el pro-BNP y la proadrenomedulina^{194,195}. En este sentido, por tanto, nuestro estudio aporta un resultado novedoso, si bien el tamaño muestral es pequeño.

Un 66,6% de los pacientes que fallecen presentan a su llegada a urgencias niveles de PCT menor de 0,95 ng/ml, lo cual no se corresponde con datos comunicados por otros autores, que señalan que estos niveles se asocian a buen pronóstico¹¹³.

7.2.2 Pronóstico en función de la edad

Nuestra población es anciana: un 76,1% de los pacientes tiene ≥ 65 años. Esto concuerda con los estudios de prevalencia de la NAC, que señalan que es máxima en pacientes con edad superior a 60 años¹.

Cuando analizamos la evolución clínica por grupos de edad, encontramos que presentan una evolución similar, con tasas de complicaciones/mortalidad del 25-28%.

Si comparamos de forma aislada el parámetro de mortalidad global en nuestra población, observamos que la tasa de mortalidad en los pacientes ancianos es mayor que en < 65 años (16,1% y 2,7% respectivamente, $p < 0,05$). Estas cifras son similares a las encontradas en otros trabajos que analizan el pronóstico de la NAC por grupos de edad (12% vs 2,2%, mortalidad a los 30 días^{196,197}).

En nuestro estudio, los pacientes ≥ 65 años presentan unos índices PSI, CURB-65 y Charlson significativamente superior respecto a los pacientes jóvenes ($p < 0,01$). Esto confirma un hecho ya conocido: en la población anciana, las clases de alto riesgo de las escalas clínicas y la comorbilidad previa al ingreso son los principales factores de predicción del pronóstico en la NAC¹⁹⁶. La mayor mortalidad en los pacientes ancianos se debe, por tanto, a sus comorbilidades previas al ingreso^{198,199}.

Esperando encontrar una mayor carga inflamatoria en pacientes ancianos, analizamos si existe correlación entre los niveles de los marcadores biológicos en los distintos grupos de edad. Sin embargo, solamente hallamos una correlación estadísticamente significativa: este subgrupo de pacientes presenta niveles de NT-proBNP mas elevados (figura 25), debido a que con frecuencia tienen cardiopatía de base que se descompensa durante el proceso infeccioso. Los niveles del resto de los parámetros biológicos no se correlacionan con la edad.

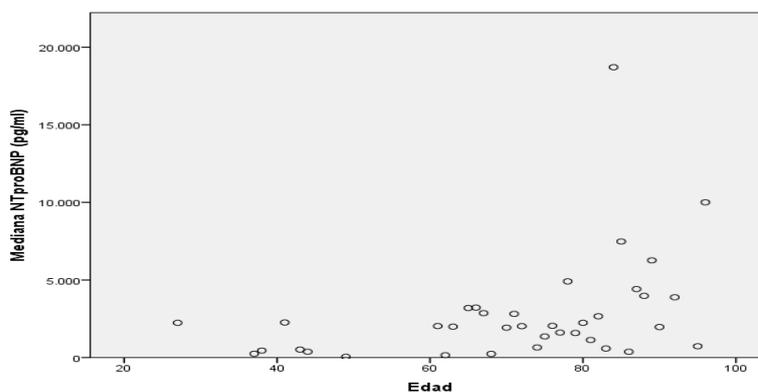


Figura 25. Niveles de NT-proBNP en función de la edad.

7.3 UTILIDAD DE LOS MARCADORES PARA PREDECIR INFECCIÓN BACTERIANA

Ningún marcador por separado presenta en nuestro estudio rendimiento suficiente para predecir infección bacteriana, probablemente porque el escaso tamaño muestral de los pacientes en los que se ha logrado el diagnóstico etiológico (5,1%) no permite extraer conclusiones sólidas en este sentido.

La cifra de pacientes en los que hemos establecido la etiología se sitúa muy lejana a la obtenida en otros trabajos (40-60%^{3,39}, aunque en un estudio

reciente la cifra es mucho menor -23,2%-²⁰⁰) debido al escaso porcentaje de la población a la que se solicitó estudio microbiológico (apenas un 60,4%). Ello va en contra de las recomendaciones de las guías clínicas actuales, comentadas en la introducción. Los clínicos debemos ser conscientes de la importancia de la filiación etiológica de la NAC, fundamentalmente de cara al ajuste del tratamiento antibiótico para optimizar la evolución del paciente y para evitar asimismo la aparición de resistencias. No obstante, debe recordarse que el aislamiento bacteriano es posible tan sólo en la mitad de los casos aproximadamente, y que el aislamiento de un virus no excluye coinfección bacteriana y, por tanto, necesidad de antibiótico.

7.4 ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO A LAS GUÍAS VIGENTES

7.4.1 Régimen antibiótico empírico inicial

Respecto al tratamiento antibiótico empleado, cabe señalar que un 32,3% de los pacientes recibió betalactámicos en monoterapia. Esto supone un tratamiento inadecuado si nos basamos tanto en las guías nacionales como internacionales^{3,4,157,193}, donde se recomienda que el tratamiento empírico inicial en los pacientes con NAC que requieren ingreso hospitalario debe cubrir tanto *S.pneumoniae* como BGN y *L.pneumophila* mediante alguno de los siguientes regímenes:

- Combinación de cefalosporina de tercera generación o amoxicilina-clavulánico (ambos por vía intravenosa) con un macrólido. Este régimen ha demostrado disminuir la mortalidad, sobre todo en pacientes con bacteriemia²⁰¹.

- Fluorquinolona en monoterapia (levofloxacino o moxifloxacino). Según algunas series, esta terapia predice menor fallo terapéutico²⁰².
- En el caso de la NAC que requiere ingreso en UCI se recomienda que el tratamiento sea siempre combinado, basado en una cefalosporina de tercera generación a dosis altas con un macrólido o con una fluorquinolona respiratoria.
- En la infección por *P. aeruginosa* se recomienda la combinación de un betalactámico con actividad anti-Pseudomonas y una fluorquinolona.

En base a estas guías, solamente un 58,1% de nuestra población de estudio ha recibido una antibioterapia empírica inicial adecuada: 40% quinolonas en monoterapia, 14,9% combinación de quinolonas con betalactámicos y 3,2% combinación de betalactámicos con macrólidos. La duración media del tratamiento antibiótico sí fue apropiada (13 ± 3 días).

En el caso de los reingresos fueron las quinolonas y los carbapenémicos los antibióticos más empleados, lo cual es lógico ya que durante el periodo de seguimiento realizado (de 90 días) es necesario la cobertura de gérmenes nosocomiales como *P. aeruginosa*, y ambas pautas antibióticas son adecuadas para ello.

7.4.2 Broncodilatadores

Cabe destacar el excesivo empleo de broncodilatadores nebulizados que se observa en nuestro estudio (71,6% de los pacientes), siendo los pacientes EPOC un porcentaje mucho inferior (39%). De los pacientes no diagnosticados de EPOC, sólo 4 presentaban broncoespasmo a su llegada a Urgencias, por lo

que no es justificable el empleo el uso de broncodilatadores en una proporción tan elevada como la observada en nuestra población, ya que su uso no está indicado de forma sistemática en la NAC.

7.4.3 Corticoides sistémicos

Más de la mitad de los pacientes (52,3%) de nuestro estudio recibieron corticoides sistémicos. La principal indicación de su administración fue la existencia previa de EPOC, aumentando de forma significativa el uso de corticoides a medida que aumenta la gravedad de EPOC.

Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentaban broncoespasmo a su llegada al servicio de Urgencias, por lo que el empleo de corticoides sistémicos no estaría justificado. Además, se observa que la administración de corticoides sistémicos tiene un impacto significativo en la estancia media hospitalaria y en la mortalidad al ingreso (sin influir en la tasa de reingresos). Aunque en un estudio reciente la administración de corticoides sistémicos en la NAC no modifican la mortalidad, la tasa de reingresos ni la duración de la estancia hospitalaria²⁰³, visto el impacto negativo observado en nuestro estudio, es razonable remarcar la necesidad de limitar el empleo de estos fármacos a situaciones en que su uso esté estrictamente indicado.

7.5 ADECUACIÓN DE INGRESO HOSPITALARIO

Como se ha comentado con anterioridad, los criterios de ingreso de la NAC se establecen mediante la puntuación que presenta el paciente de las distintas escalas clínicas. Se consideran clases de alto riesgo, y por lo tanto son indicación de ingreso, una puntuación PSI >3 puntos y una puntuación de

CURB-65 >2 ^{4,26}. Teniendo esto en cuenta, observamos que en nuestro estudio 41 pacientes (el 26,4% de nuestra población) fueron ingresados de forma inadecuada. Esto podría deberse a que el índice PSI, el más empleado en nuestro entorno hospitalario, es difícil de aplicar en los servicios de Urgencias por la cantidad de variables que deben medirse y porque en muchas ocasiones no se dispone de todas ellas. Otra explicación posible es que, al tratarse de una población predominantemente anciana, haya razones sociales para dicho ingreso.

7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- No se evalúa si los pacientes han recibido tratamiento antibiótico previo. No obstante, en algunos estudios se ha determinado que no es una limitación significativa²⁰⁴.
- Tampoco se registra el tiempo de evolución del cuadro clínico. Teniendo en cuenta la cinética de la PCT, que comienza a elevarse a las 2-3 horas del inicio de una infección con repercusión sistémica y alcanza su pico máximo a las 6-12 horas, es posible que en algunos pacientes se haya medido la PCT cuando ésta todavía no ha empezado a elevarse o cuando ha comenzado a disminuir.
- Al tratarse de pacientes ingresados, la mayoría de ellos pertenecen a clases de riesgo alto, lo que dificulta que nuestros resultados puedan ser trasladados a las clases de menor riesgo.
- Los criterios de admisión en la UCI pueden diferir entre hospitales, y ello dificultar la extrapolación de algunos de nuestros resultados a otros centros.

- Al ser un estudio observacional, el médico responsable del paciente en el servicio de urgencias es libre de elegir la antibioterapia, en base a los hallazgos clínicos y a la epidemiología local. Esto podría haber tenido influencia en la evolución clínica y dificultar la reproductibilidad de nuestros datos a otras poblaciones.
- El carácter unicéntrico del estudio puede dificultar la extrapolación de nuestros datos; cualquier generalización de los mismos debe realizarse de manera cuidadosa.
- El pequeño tamaño muestral en el caso de la variable NT-proBNP no permite obtener diferencias estadísticamente significativas entre este parámetro y las variables de nuestro estudio. Es posible que aumentando el tamaño muestral hubiésemos encontrado diferencias.

VIII. CONCLUSIONES

1. La combinación de clases de bajo riesgo del índice Pneumonia Severity Index (PSI) con niveles bajos de procalcitonina presenta poder predictivo de baja mortalidad. Así mismo, niveles bajos de procalcitonina ayudan a detectar pacientes de bajo riesgo cuando se emplea el índice CURB-65.
2. No hemos encontrado utilidad clínica a la asociación de las escalas de riesgo con el resto de marcadores biológicos.
3. El índice Pneumonia Severity Index (PSI) predice la mortalidad a los 30 días y los niveles de procalcitonina la mortalidad a los 90 días de seguimiento.
4. Los leucocitos y la proteína C reactiva no se asocian con ninguno de los parámetros de mala evolución clínica de neumonía adquirida en la comunidad, ni cuando se aplican aislados ni cuando se combinan con las escalas clínicas.
5. En concordancia con estudios previos, los pacientes ancianos de nuestro estudio presentan una mortalidad mayor, posiblemente debido a las comorbilidades previas al ingreso.
6. Debido al escaso número de pacientes a los que se solicitó estudio microbiológico, no hemos podido determinar que los marcadores presenten capacidad predictora de infección bacteriana y sean, por tanto, de utilidad a la hora de guiar el tratamiento antimicrobiano.
7. Poco más de la mitad de los pacientes (58,1%) recibió una adecuada antibioterapia empírica inicial, en base a las guías

clínicas vigentes. Sí fue apropiada la duración media del tratamiento antibiótico (13 ± 3 días).

8. Un 26,4% de la población ingresó de forma inadecuada según las escalas clínicas, probablemente porque la escala cuyo uso está más extendido, la Pneumonia Severity Index (PSI), es de difícil medición en los servicios de urgencias, lo que dificulta su realización en la práctica clínica rutinaria.
9. La utilidad de la procalcitonina se limita, por el momento, a complementar las escalas clínicas a la hora de identificar a pacientes de bajo riesgo y, por tanto, decidir el ingreso hospitalario y valorar la gravedad del paciente hospitalizado.

IX. SUMMARY

The community-acquired pneumonia is the sixth leading cause of death in the general population in our country, and the first in infectious diseases. The incidence in Spain is around 1,6-10 episodes/1.000 inhabitants /year and mortality in hospitalized patients is 5-10 % (up to 40 % in those who require admission to intensive care units); these numbers will increase in the coming years due to the aging population, as age is the main determinant of the incidence, hospital admission and mortality^{1, 2,6}.

Prognostic evaluation and identification of the potential severity of the disease are the most important decisions that the clinician should take when facing this entity, as they determine where the patient is treated, the diagnostic tests and treatment received. All these facts affect the use of health resources, the cost of care of the process and the possible evolution of the disease. Therefore, all those data to assess the situation of a patient with pneumonia, and to assess the risk in the short, medium or long -term will increase the chances of success when it comes to deal with this entity.

In current clinical practice, the tools used to assess the prognosis of community -acquired pneumonia are the clinical scales; the two most validated are Fine (PSI) and CURB- 65 . The PSI index sets, by measuring 20 variables , stratification of patients into 5 groups, based on the risk of death at 30 days for any reason. Thus, patients in classes I- III have low risk of death and may receive outpatient treatment (in the case of Class III, after a period of at least 24 hours of hospital observation), while patients in classes IV and V require hospitalization²⁶. The index CURB- 65, meanwhile, is easier to use because it employs just 5 variables, establishing also 3 groups³⁶. It is used less frequently than the PSI as it is not as validated in multiple populations, although both are

recommended in current clinical guidelines , with no clinical or mortality relevant differences between both of them ^{38,39}. It is generally considered that the PSI is more useful to detect patients at risk of mortality, and the CURB- 65 for higher risk.

However, the clinical scales have several limitations. One of the most important is that they don't include markers of systemic inflammatory response, which is crucial in curing the disease. Traditional markers are leukocytes, C-reactive protein and microbiological cultures. Procalcitonin has recently emerged as the most promising marker, as it rises in bacterial but not viral infections, so it is very useful when indicating antibiotics^{45,46}. In addition, blood levels begin to rise before C-reactive protein, and down from 24 hours, while C-reactive protein takes several days to disappear, even though the infection has finished⁷³. It has a better sensitivity and specificity than C-reactive protein for differentiating bacterial infection from other causes of systemic inflammatory response to stratify the need for and duration of antibiotics in community-acquired pneumonia , and assessment of prognosis , especially in combination with clinical scales ^{75,97-104 ,136,143,144} . Another marker used is the NT- proBNP (N-terminal fraction brain natriuretic peptide), which has proven useful in predicting mortality and treatment failure in community-acquired pneumonia , with greater significance if coupled with the PSI¹⁶² .

In our study we analyze whether combining clinical scales (PSI , CURB- 65) and biological markers (leukocytes , C-reactive protein , procalcitonin , NT - proBNP) may improve the predictive value of mortality in community-acquired pneumonia compared each of these items separately . Additionally, we intend to analyze the predictive power of each of these parameters on the occurrence of

severe complications (use of mechanical ventilation and / or vasoactive drugs) , the average stay and the use of health resources at discharge (readmission) . To do this, we analyze prospectively 155 patients admitted with a diagnosis of community-acquired pneumonia in Internal Medicine and Pneumology at Gregorio Marañón Hospital. It shows the clinical characteristics, laboratory and radiological parameters, treatment received and evolution, and we follow up the patients during 90 days.

After analyzing the data, we observe that 94.2 % of patients are male, with a mean age of 71 ± 17 years . Most of them (89.6 %) present some of the comorbidities included in the study, the most frequent being hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. A 26.4 % of the population is improperly hospitalized according to clinical scales, probably because of the difficulty of measuring the PSI in the emergency department because of its complexity, and the presence of social factors that could determine the income. Biological markers tend to increase with increasing risk as measured by the clinical scales, with no significant differences. Microbiological diagnosis is obtained in 5.1% of the population (a figure much lower than in other studies^{2,38}) and just over half of patients (58.1%) receive an appropriate initial antibiotic therapy based to clinical guidelines^{2,31,56,192}. The overall mortality rate is 12.9%. Mortality at 30 days is associated with PSI, and 90 days with procalcitonin levels . For its part, the use of mechanical ventilation is more frequent in patients with high score CURB -65 and high levels of procalcitonin, and vasoactive drugs with higher score on the clinical scales. There are no differences in the evolution in the different age groups. The mean

hospital stay and the need for readmission are higher in patients with high risk classes of the clinical scales.

In our study, the combination of low-risk classes PSI index with low levels of procalcitonin have predictive value for low mortality. Likewise, low levels of procalcitonin help identify low-risk patients when used CRUB -65 index. The other biological markers are not associated with any of the parameters of poor outcome, nor when using isolated nor when combined with clinical scales. The usefulness of procalcitonin is limited, for the moment, to complement the clinical scales in identifying low-risk patients and, therefore, decide on admission and assess the severity of the hospitalized patient.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388.406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement program in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64:1062-9.
2. Chacón García A, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidence rate of community acquired pneumonia in a population cohort registered in BIFAP. *Aten Primaria*. 2010 Nov;42(11):543-9.
3. Blanquer J, Sanz F. Neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 (Supl 7):26-30.
4. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(5):223e1-223e19.
5. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Supl 3:iii1-55.
6. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres G. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17.869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Supl 2:S1.
7. Pachón J, Alcántara J, Cordero E, Camacho A, Lama C, Rivero A. Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:63-73.

8. Falguera M, Carratalá J, Ruiz-González A, García-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, et al. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology*. 2009;14:105-11.
9. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med*. 2009;53:358-65.
10. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Lück C, Ewig S. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis*. 2009;9:62.
11. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66:340-6.
12. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953-9.
13. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1450-5.
14. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, Marrie TJ, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict

- mortality in patients with community-acquired pneumonia? Arch Intern Med. 1996;156:2206-12.
15. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol. 2005;41:272-89.
16. Ferré C, Llopis F, Jacob J, Juan A, Palom X, Bardés I, et al. Evaluación de la utilidad de la tinción de Gram del esputo para el manejo de la neumonía en urgencias. Emergencias 2011;23:108-111.
17. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikos I, Froudarakis M, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. J Infect. 2009;59:83-9.
18. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2004;39:165-9.
19. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howards RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. West J Med. 1996;165:197-204.
20. Menéndez R, Córdoba J, de la Cuadra P, Cremades MJ, López-Hontagas JL, Salavert M, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of

community acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1868-73.

21. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown aetiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med. 1999;106:385-90.
22. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1102-8.
23. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2003;138:109-18.
24. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community- acquired pneumonia. Eur Respir J. 2006;27:151-157.
25. Ewig S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. Thorax. 2004;59:421-427.
26. Dean NC, Suchyta MR, Bateman KA, Aronsky D, Hadlock CJ. Implementation of admission decision support for community-acquired pneumonia. Chest. 2000;117:1368-1377.

27. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
28. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Woersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-82.
29. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, Chang Y, Burnham DC, Metlay JP, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med.* 1998;158:1350-6.
30. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA.* 2000;283:749-55.
31. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:717-23.
32. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2003;21:695-701.

33. Naito T, Suda T, Yasuda K, Yamada T, Todate A, Tsuchiya T, et al. A validation and potential modification of the pneumonia severity index in elderly patients with community-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1212-9.
34. British Thoracic Society, Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age Ageing.* 2006;35:286-91.
35. Arnold FW, Ramírez JA, McDonald LC, Xia EL, España PP, Capelastegui A, et al. Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index versus clinical judgment. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003;124:121-4.
36. British Thoracic Society Research Committee. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors, and outcome. *Q J Med.* 1987;62:195-220.
37. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax.* 2001;56:296-301.

38. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006;260:93-101.
39. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Supl 2:S27-72.
40. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehna TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005;118:384-92.
41. Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerng WJ, et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64:598-603.
42. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:375-84.
43. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.

44. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
45. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Ghate J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med.* 1987;147:1895-906.
46. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515-8.
47. Becker KL, Nylen ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Critical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gen family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1512-25.
48. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004;125:1335-42.
49. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract.* 2007;57:547-54.
50. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis

- of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med.* 2004;116:529–35.
51. Joffe E, Justo D, Mashav N, Swartzon M, Gur H, Berliner S, et al. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure. *Clin Biochem.* 2009;42:1628-1634.
52. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ.* 2009;338:1112-1116.
53. Justo D, Lachmi S, Saar N, Joffe E, Atzmony L, Mashav N, et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2009;20:518-521.
54. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M, Batham S, Barer M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* 2011;139:1410-1418.
55. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995;108:1288-1291.
56. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalized community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008;63:447-52.

57. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care*. 2007;11:R92-R100.
58. Hansson LO, Hedlund JU, Ortqvist AB. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997;57(2):111-118.
59. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219-25.
60. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007;30:556-73.
61. Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2560-9.
62. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:620-630.
63. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004;114:e249-254.

64. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:48-53.
65. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004;8:R234-R242.
66. Muñoz P, Simarro N, Rivera M, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49:237-241.
67. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc.* 2004;67:217-221.
68. Kopterides P, Tsangaris I. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility, prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:823-35.
69. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210-7.
70. Charles PE, Ladoire S, Snauwaert A, Prin S, Aho S, Péchinot A, et al. Impact of previous sepsis on the accuracy of procalcitonin for the

early diagnosis of blood stream infection in critically ill patients. *BMC Infect Dis.* 2008;8:163.

71. Casado J, Blanco A. Procalcitonin. A new marker for bacterial infection. *An Esp Pediatr.* 2001;54:69-73.
72. Becker K, Snider R, Nysten E. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010;159:253-64.
73. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49(supl 1):S57-S61.
74. Couderc R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2004;38(4):513-7.
75. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(10):875-881.
76. Franz AR, Kron M, Pohland F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborns infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:666-71.
77. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:S346-50.

78. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract.* 2011; 2011: 549645.
79. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in critically ill patients: procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2011;27:253-63.
80. Keze J, Hendrix MG, van der Bergh FA, Brouwer RM, Zijlstra JG. In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading. *Crit Care.* 2011;15:422.
81. Elefsiniotis I, Skounakis M, Vezali E, Pantazis K, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2006;18:525-530.
82. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.
83. Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2001;131:595-602.
84. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002;35:156-61.

85. Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnosis marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1752-61.
86. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138(1):121-129.
87. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-27.
88. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-1377.
89. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 2009;13(2):R38.
90. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:396-402.

91. Kushimoto S, Shibata Y, Koido Y, Kawai M, Yokota H, Yamamoto Y. The clinical usefulness of procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically ill patients requiring corticosteroid therapy. *J Nihon Med Sch.* 2007;74:236–240.
92. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1166–1169.
93. Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, Fukui M, Yahata S, Hayashi H, et al. Use of a semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis. *Int J Gen Med.* 2012;5:483-8.
94. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 1998;26:1001-1006.
95. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36:941-52.
96. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50:34-41.
97. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the

presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax*. 1989;44:1031-1035.

98. Haubitz S, Mueller B, Schuetz P. Streamlining antibiotic therapy with procalcitonin protocols: consensus and controversies. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:145-57.
99. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84-93.
100. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kühn F, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter post study survey (ProREAL). *Arch Intern Med*. 2012;172:715-22.
101. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
102. Masiá M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest*. 2005;128:2223-9.

103. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission - a randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(5):481-487.
104. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:159-67.
105. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: A systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1322-1331.
106. Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2011;16:819-24.
107. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Módol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias* 2012; 24: 348-356.
108. Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, Greve JW, de Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1105-1113.

109. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, Araujo-Neto CA, Guerin S, Saukkoriipi A, et al. Procalcitonin is useful in identifying bacteremia among children with pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:644-649.
110. Cohen JF, Leis A, Lecarpentier T, Raymond J, Gendrel D, Martin Chalumeau. Procalcitonin predicts response to Beta-lactam treatment in hospitalized children with community-acquired pneumonia. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e36927.
111. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353:1838–42.
112. Maisel A, Neath S, Landsberg J, Mueller C, Nowak R, Peacock W, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:278-286.
113. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(10):1059-1066.
114. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract.* 2007;57(540):547-554.

115. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131(1):9-19.
116. Kook JL, Chao SR, Le J, Robinson PA. Impact of the use of procalcitonin assay in hospitalized adult patients with pneumonia at a community acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:424-6.
117. Scalera NM, File TM Jr. Determining the duration of therapy for patients with community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:191-5.
118. Lacombe A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:157-169.
119. Falsey A, Becker K, Swinburne A, Nysten E, Snider R, Formica M, et al. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:127-135.
120. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:498-505.

121. Riche FC, Cholley BP, Panis YH, Laisne MJ, Briard CG, Graulet AM, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med.* 2000;28:433-437.
122. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection.* 2005;33:257-63.
123. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J.* 2003;21:939-943.
124. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:56-61.
125. Niederman MS. Biological Markers to Determine Eligibility in Trials for Community-Acquired Pneumonia: A Focus on Procalcitonin. *Clin Infect Dis.* 2008;47:S127-32.
126. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med.* 2011;39:1792-9.
127. Smith KJ, Wateska A, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK, et al. Cost-Effectiveness of Procalcitonin-Guided

Antibiotic Use in Community Acquired Pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2013 Mar 6. [Epub ahead of print].

128. Montassier E, Goffinet N, Potel G, Batard E. How to reduce antibiotic consumption for community-acquired pneumonia?. *Med Mal Infect*. 2013;43:52-9.
129. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, Zuithoff NP, de Jong PA, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f2450.
130. Engel MF, Paling FP, Hoepelman AI, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract*. 2012;29:383-93.
131. Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118:170-4.
132. Hedlund J, Hansson L. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000;28:68-73.

133. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, E Marc, J Coste, J Iniguez, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2001;84:332-336.
134. Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:825-33.
135. Menéndez R, Sahuquillo Arce JM, Reyes S, Martínez R, Polverino E, Cillóniz C, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012;141:1537-45.
136. Wu MH, Lin CC, Huang SL, Shih HM, Wang CC, Lee CC, Wu JY. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7:349-55.
137. Krüger S, Pletz MW, Rohde G. Biomarkers in community acquired pneumonia: what did we learn from the CAPNETZ study?. *Pneumologie*. 2011;65(2):110-113.
138. Menéndez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax*. 2009;64:987-92.

139. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1248-54.
140. Kasamatsu Y, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Tanaka N, Oka H, Nakamura T, et al. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test and the A-DROP Japanese prognostic scale for predicting mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2012;17:330-6.
141. Berg P, Lindhardt B. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia--a systematic review. *Dan Med J.* 2012;59:A4357.
142. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2011;39:2211-7.
143. Krger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008;31:349-55.
144. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008;52:48 -58.

145. Horie M, Ugajin M, Suzuki M, Noguchi S, Tanaka W, Yoshihar H, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired Pneumonia. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):30-5.
146. Nylen E, Muller B, Becker K, Snider R. The future diagnostic role of procalcitonin levels: the need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis.* 2003;36:823-4.
147. Schuetz P, Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37:384-92.
148. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32:469-72.
149. Harrison T, Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, et al. *Principios de Medicina Interna.* 16ª edición. Capítulo 55, página 391.
150. Ploegstra WM, Onnes B, de Vries NK, Kamps AW. Occult pneumonia in a child. *BMJ Case Rep.* 2012; 8:2012.
151. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med.* 1999;340:448-54.
152. Salzer U, Unger S, Warnatz K. Common variable immunodeficiency (CVID): exploring the multiple dimensions of a heterogeneous disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1250:41-49.

153. Eddens T, Kolls JK. Host defenses against bacterial lower respiratory tract infection. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(4):424-30.
154. Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care.* 2010;25(4):570-5.
155. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care.* 2008;12(2):R59.
156. Ho KM, Towler SC. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37(3):450-6.
157. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010;15(1):165-7.
158. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350:647-54.
159. Breidthardt T, Laule K, Strohmeyer AH, Schindler C, Meier S, Fischer M, et al. Medical and economic long-term effects of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Clin Chem.* 2007; 53:1415–22.

160. Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;36:505-13.
161. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest.* 2004;126:1330-6.
162. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Perruchoud AP. B-type natriuretic peptide for risk stratification in community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2005;258:391-3.
163. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2008;264:166-76.
164. Muller B, Suess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, et al. Circulating levels of proatrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med.* 2006;260:568–76.
165. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:13542.

166. Courtais C, Kuster N, Dupuy AM, Folschveiller M, Jreige R, Bargnoux AS, et al. Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2013 ;31:215-21.
167. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004;141:460-70.
168. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest.* 1995;107:1062-73.
169. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteriemic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med.* 1964;60:759-770.
170. Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret M, Crestani B, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:710-716.
171. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacas JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit. Care Med.* 1999;27:1745-1753.
172. Shutte, M, Lohmeyer J, Rosseau S, Ziegler S, Siebert C, Kielisch H, et al. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients

with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary edema. Eur Respir J. 1996;9:1858-1867.

173. Fernández-Serrano S, Dorca J, Coromines M, Carratalá J, Gudiol F, Manresa F. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. Clin Diagn Lab Immunol. 2003;10(5):813-820.
174. Park DR, Skerrett SJ. IL-10 enhances the growth of Legionella pneumophila in human mononuclear phagocytes and reverses the protective effect of IFN. J Immunol. 1996;157:2528-2538.
175. Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. Lancet. 1998;351:950-953.
176. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:983-991.
177. De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002;347:1549-1556.
178. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind randomized, placebo controlled crossover study. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:512-520.

179. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2007;30:951-956.
180. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242-248.
181. Salluh J, Verdeal J, Mello G, Araújo LV, Martins GA, de Sousa Santino M, et al. Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32:595-598.
182. Lamontagne F, Briel M, Guyatt G, Cook D, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials *J Crit Care*. 2010;25(3):420-35.
183. Siranović M, Kovac J, Gopcević S, Kelečić M, Kovac N, Rode B, et al. Human soluble TREM-1: lung and serum levels in patients with bacterial ventilator associated pneumonia. *Acta Clin Croat*. 2011;50(3):345-9.
184. Wu CL, Lu YT, Kung YC, Lee CH, Peng MJ. Prognostic value of dynamic soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Respirology*. 2011;16(3):487-94.

185. Rohde G, Radsak MP, Borg I, Buhl R, Schultze- Werninghaus G, Taube C. Levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;83(2):133-9.
186. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
187. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Fillela X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognosis scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587-91.
188. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:93-100.
189. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:396-402.
190. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2002;34:895-901.

191. Oppert M, Reinicke A, Müller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2002;53:167-170.
192. España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Diez R, Izquierdo F, López de Goicoetxea MJ, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:3397-405.
193. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stuckle C, Heppner HJ, Endres HG et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing*. 2009;38:693-7.
194. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1426-34.
195. Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, Grabar S, Jegou D, Batard E, et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36:799-809.

196. Muller B, Christ-Crain M, Nylen ES, Snider R, Becker KL. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1867-1868.
197. Ma HM, Tang WH, Woo J. Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia. *Age and Ageing.* 2011;40:736-741.
198. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J.* 2008;32:139-46.
199. Mody L, Sun R, Bradley SF. Assessment of pneumonia in older adults: effect of functional status. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1062-1067.
200. Musher D, Roig I, Cazares G, Stager C, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. *J Infect.* 2013;19:S0163-4453.
201. Brown RB, Ianini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest.* 2003;123:1503-11.
202. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras J, Borderías L, et al. Risks factors of treatment failure in community

acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59:960-5.

203. Fernández-Herranz J, de Miguel-Díez J, del Castillo-Rueda A, Bellón-Cano JM, Jiménez-García R, Álvarez-Sala-Walther LA. Influencia de la administración de corticoides sistémicos en el pronóstico de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2012;212(7):337-43.
204. Mortensen EM, Restrepo MI, Pugh JA, Anzueto A. Impact of prior outpatient antibiotic use on mortality for community acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2008 1;1 :120.