

Ana Belén Lasierra Monclús

Utilidad clínica de los niveles
plasmáticos de la región media de
la proadrenomedulina en la
neumonía adquirida en la
comunidad

Departamento
Farmacología y Fisiología

Director/es
Bello Dronda, Salvador
Escanero Marcén, Jesús Fernando

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Tesis Doctoral

**UTILIDAD CLÍNICA DE LOS NIVELES
PLASMÁTICOS DE LA REGIÓN MEDIA DE LA
PROADRENOMEDULINA EN LA NEUMONÍA
ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

Autor

Ana Belén Lasierra Monclús

Director/es

Bello Dronda, Salvador
Escanero Marcén, Jesús Fernando

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Farmacología y Fisiología

2011

ISBN 978-84-608-1323-1

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Fisiología



**UTILIDAD CLÍNICA DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA
REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA EN LA
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN MEDICINA

PRESENTADA POR:

Ana Belén Lasierra Monclús

Bajo la dirección de los Doctores:

Dr. D. Salvador Bello Dronda

Dr. D. Jesús Fernando Escanero Marcén

Zaragoza, 2011



UNIVERSIDAD
DE
ZARAGOZA

Departamento de
Farmacología y
Fisiología

D. Jesús Fernando Escanero Marcén, Catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y D. Salvador Bello Dronda, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza y Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Miguel Servet

CERTIFICAN:

Que D^a Ana Belén Lasierra Monclús, Licenciada en Bioquímica por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo para la elaboración de su Tesis Doctoral titulada:

“Utilidad clínica de los niveles plasmáticos de la Región Media de la proAdrenomedulina en la Neumonía Adquirida en la Comunidad”

Dicho trabajo, en nuestra consideración, reúne todos y cada uno de los requisitos exigibles a una Tesis Doctoral por lo que estimamos puede ser defendido ante el tribunal nombrado al efecto para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste, expedimos el presente certificado en Zaragoza, a 20 de junio de 2011.

Fdo: Dr. D. Jesús Fernando Escanero Marcén

Fdo. Dr. D. Salvador Bello Dronda

A mi padre

“He sido un hombre afortunado: nada en la vida me fue fácil”

Sigmund Freud

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que, de una manera u otra, han formado parte del largo camino que ha sido la elaboración de esta Tesis Doctoral, unas aportando su conocimiento, otras con un sabio consejo y muchas con una palabra de ánimo. A todos ellos mis más sincero agradecimiento.

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Salvador Bello Dronda y el Dr. Jesús Fernando Escanero Marcén, todo el apoyo y tiempo dedicado en esta Tesis. Al Dr. Salvador Bello por ser impulsor de la investigación sobre las neumonías adquiridas en la comunidad y los biomarcadores y haber confiado en mí para desarrollar este proyecto, acercándose al mundo de la clínica. Y al Dr. Jesús Escanero por sus correcciones y sugerencias y por su predisposición permanente para brindarme ayuda en todo momento.

Al Dr. Ángel García de Jalón por los cuatro años de residencia en su Servicio de Bioquímica Clínica y después por haberme permitido utilizar el laboratorio el tiempo necesario hasta finalizar esta Tesis, así como por escucharme y aconsejarme.

A mis compañeros del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet, adjuntos, residentes, enfermeras y técnicos, por su ayuda y apoyo para la realización de este trabajo. De aquí me llevo muy buenos momentos, muchas horas de trabajo y alegrías, las risas y desahogos entre “resistentes” (los que fuimos y los que aún lo son), cenas y noches de fiesta, y sobre todo muy buenos amigos, todos sabéis quiénes sois. En especial, el sabio de la montaña gracias por estar siempre allí para ayudarme, en el fondo (aunque tú no lo creas) eres buena persona; a mi hermana mayor en el Servicio en la que siempre he encontrado apoyo y ese punto de disciplina; y como no a mi R mayor que me acogió desde el principio sin conocerme y desde entonces hemos permanecido juntas, ha sido una suerte que nos encontraramos.

Al personal del Servicio de Neumología, en especial a mi compañera de Tesis Elisa, cuánto tiempo ha pasado desde aquella vez que me enseñaste a tomar las muestras de aspirado nasofaríngeo parecía tan lejano el final y ahora ya estamos allí; también a Eli en el principio; y a Sergio que aunque llegó más tarde es ahora quien se queda con la herencia. Por todas esas horas compartidas recogiendo pacientes, mirando historias, rellenando bases de datos y escribiendo comunicaciones para congresos.

Al personal del Servicio de Microbiología, en especial a la Dra. M^a Ángeles Ruiz, a la Dra. María José Revillo, jefa del Servicio de Microbiología, al Dr. Manuel Omeñaca, jefe de la Sección de Virología, y a la Dra. Cruz Villuendas, de la Sección de Bacteriología, por coordinar y llevar a cabo los análisis microbiológicos.

A todos los médicos adjuntos, residentes y enfermeras que trabajan en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet por su inestimable colaboración en el diagnóstico inicial de los pacientes y en la recogida de las correspondientes muestras biológicas.

Por supuesto, este trabajo no sería posible sin la colaboración altruista de todos los pacientes con neumonía y los que constituyen el grupo control, que voluntariamente han participado en este estudio por la mejora del conocimiento médico sobre la neumonía adquirida en la comunidad.

Por otro lado, quisiera agradecer a mis amigas de toda la vida, que no tienen nada que ver con este mundo pero que siempre se han interesado por lo que estaba haciendo, encontrando risas en esos textos que leo y en los que, según ellas, sólo comprenden los artículos, preposiciones y conjunciones. Porque son imprescindibles, por sacarme de la rutina y porque aunque tengamos momentos en los que nos vemos poco, somos capaces de reencontrarnos como si el tiempo no hubiese pasado. También a todos aquellos amigos que he ido encontrando a lo largo de la vida, en diversas facetas, y que siempre son un apoyo y una forma de desconectar.

A mi familia, mis hermanos y de manera muy especial a mis padres que me han dado todo. A mi padre, que ya hace unos años que no está pero que siempre me acompaña. Por su forma de ser sencilla, noble, de mente abierta, con una constante inquietud por saber, y de quien he aprendido lo importante en la vida. A mi madre, siempre tan generosa, trabajadora, sacrificada por los demás y que tanto se preocupa por nosotros. Los dos sois mi guía y de vosotros he aprendido el valor del trabajo sin esperar nada a cambio, de la discreción, la humildad y la honradez. Gracias por haberme educado así y por haberme dado la oportunidad y la libertad de elegir mi camino.

A Yago, por estar a mi lado, por su comprensión, su tiempo, su apoyo incondicional en los momentos duros, sus consejos, porque más que nadie siempre ha confiado en mí, y sobre todo por su empeño en que llevara a cabo esta Tesis. Mi amigo y confidente, gracias a ti los días tienen ese algo más que los hace diferentes y las cosas malas se vuelven menos malas a tu lado. Gracias por tu amor.

FINANCIAMIENTO

Esta Tesis Doctoral se ha realizado con el financiamiento parcial del premio "Beca BRAHMS 2009" concedido por la Fundación José Luis Castaño para el desarrollo de la Bioquímica Clínica de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y con la colaboración de BRAHMS Iberia S. L. También ha sido financiado parcialmente por la Beca de Investigación "Antonio Duplá Abadal" 2010 concedida por la Sociedad Aragonesa de Aparato Respiratorio (S.A.D.A.R. - PNEUMARAGÓN).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las organizaciones finanziadoras no han intervenido de ningún modo en el diseño del estudio, la recopilación de datos y análisis de los mismos, ni en la aprobación de esta Tesis Doctoral.

“Jamás se descubriría nada si nos considerásemos
satisfechos con las cosas descubiertas”

Lucio Anneo Séneca

ABREVIATURAS

ADM	Adrenomedulina
ADN/DNA	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanino aminotransferasa
AMBP-1	Proteína de unión a la ADM 1
Amy	Amilina
AP-1	Proteína activadora 1
AP-2	Proteína activadora 2
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AST	Aspartato aminotransferasa
ATS	American Thoracic Society
AUC	Área bajo la curva
BACH	Biomarkers in Acute Heart Failure
BAL	Lavado bronco-alveolar
BAS	Broncoaspirado
BGN	Bacilos Gram negativos
BNP	Péptido natriurético tipo B
BTS	British Thoracic Society
CALC-I	Gen Calcitonina
CAP	Community-Acquired Pneumonia
CAPTNETZ	German competence network for the study of CAP
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGRP I y II	Calcitonin Gene-Related Peptide I y II
CK	Creatin Kinasa
CRB65	Confusion, Respiratory rate, Blood pressure and age ≥ 65
CREB	cAMP-regulated enhancer element
CT	Calcitonina
CURB	Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate and Blood pressure
CURB65	Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure and age ≥ 65
DOR	Diagnostic Odds Ratio
EDTA	Ácido etilendiamonotetraacético
EEUU	Estados Unidos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ET-1	Endotelina-1
FDA	Food and Drug Administration

FiO_2	Fracción inspiratoria de oxígeno
GenIMS	Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis study
GGT	γ -glutamil transferasa
HCAP	Healthcare-Associated Pneumonia
HDL	High Density Lipoprotein
HIF-1	Factor Inducible por Hipoxia 1
HMGB-1	High Mobility Group Box-1
IC95%	Intervalo de Confianza 95%
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL	Interleuquina
IMC	Índice de Masa Corporal
IMD	Intermedina
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolisacárido o endotoxina bacteriana
LHR+/-	Likelihood Ratio +/- o razón de verosimilitud +/-
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
MR-proADM	Región media de la proADM o proADM 45-92
MR-proANP	Región media de la prohormona del péptido natriurético atrial
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad
NF-IL6	Factor Nuclear para IL6
NF- κ B	Factor Nuclear κ B
NIPIA	Near Infrared Particle Immunoassay
NT-proBNP	Fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAAF	Punción-Aspiración con Aguja Fina
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAMP	Péptido N-terminal de la proADM
PaO_2	Presión arterial de oxígeno
PBS	Cepillado bronquial mediante catéter telescopado
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PMN	Polimorfonucleares
PORT	Pneumonia Patient Outcomes Research Team
proADM	ProAdrenomedulina
PSI	Pneumonia Severity Index

RIC	Rango intercuartílico
RLU	Unidades relativas de luz
ROC	Receiver Operating Characteristic
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SARS virus	Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SCAP score	Severity Community Acquired Pneumonia score
SD	Desviación estándar
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SMART-COP	Systolic blood pressure, Multilobar chest radiography, Albumin level, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, and arterial pH
SOAR	Systolic blood pressure, Oxygenation, Age and Respiratory rate
sTREM-1	soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TC	Tomografía Computarizada
TRACE	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
VMNI	Ventilación Mecánica No Invasiva
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VRS	Virus Respiratorio Sincitial
WBC	Recuento leucocitario

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DEFINICIÓN DE LA NEUMONÍA	3
1.2. CLASIFICACIÓN DE LA NEUMONÍA	4
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA NAC.....	5
1.3.1. Incidencia.....	5
1.3.2. Hospitalización.....	6
1.3.3. Mortalidad	6
1.4. ETIOLOGÍA DE LA NAC	8
1.5. DIAGNÓSTICO DE LA NAC	12
1.5.1. Diagnóstico radiológico.....	13
1.5.2. Diagnóstico microbiológico	14
1.5.3. Pruebas de laboratorio	19
1.6. EVALUACIÓN INICIAL DE LA GRAVEDAD DE LA NAC	22
1.7. ESCALAS PRONÓSTICAS.....	26
1.7.1. PSI (Pneumonia Severity Index).....	26
1.7.2. CURB65	29
1.7.3. Otras escalas.....	34
1.7.4. Limitaciones.....	37
1.8. TRATAMIENTO DE LA NAC.....	40
1.9. BIOMARCADORES EN LA NAC	43
1.9.1. Biomarcadores y diagnóstico de la NAC.....	45
1.9.2. Biomarcadores y pronóstico de la NAC	48
1.9.3. Proteína C reactiva	55
1.9.4. Procalcitonina	59
1.9.5. Adrenomedulina	65
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	77
2.1. JUSTIFICACIÓN	79
2.2. OBJETIVOS	80
2.2.1. Primer objetivo.....	80
2.2.2. Segundo objetivo.....	81
2.2.3. Tercer objetivo	81
2.2.4. Cuarto objetivo	82
2.2.5. Quinto objetivo.....	82
2.2.6. Sexto objetivo.....	83
III. MATERIAL Y MÉTODOS	85
3.1. DISEÑO	87
3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	87
3.2.1. Grupo de estudio o grupo NAC.....	87
3.2.2. Grupo control	89
3.3. VARIABLES REGISTRADAS.....	90

3.4. PROTOCOLO	94
3.4.1. Procedimientos diagnósticos.....	94
3.4.2. Definiciones diagnósticas	96
3.4.3. Seguimiento de los pacientes.....	96
3.5. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	98
3.5.1. Determinación de biomarcadores.....	98
3.5.2. Análisis microbiológico	102
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	105
IV. RESULTADOS	109
4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL	111
4.1.1. Grupo de estudio o grupo NAC.....	111
4.1.1.1. Características demográficas de los pacientes con NAC.....	111
4.1.1.2. Comorbilidades de los pacientes con NAC en el momento del ingreso	112
4.1.1.3. Síntomas de presentación clínica de los pacientes con NAC al ingreso.....	113
4.1.1.4. Hallazgos clínicos y radiológicos de los pacientes con NAC al ingreso	114
4.1.1.5. Datos analíticos de los pacientes con NAC al ingreso.....	115
4.1.1.6. Clasificación de los pacientes según los diferentes modelos de gravedad al ingreso ..	118
4.1.1.7. Clasificación de los pacientes según la etiología de la NAC.....	119
4.1.1.8. Características de la evolución clínica de los pacientes con NAC	120
4.1.1.9. Descripción de la mortalidad de los pacientes con NAC.....	121
4.1.2. Grupo control	125
4.1.2.1. Características demográficas del grupo control	126
4.1.2.2. Comorbilidades de los pacientes control en el momento del ingreso	127
4.1.2.3. Datos analíticos de los pacientes control al ingreso	127
4.2. RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS.....	129
4.2.1. Primer objetivo: Estudio de la MR-proADM como marcador diagnóstico en la NAC y comparación con otros marcadores de infección (PCT, PCR y WBC)	129
4.2.1.1. Evaluar la capacidad de los biomarcadores en la diferenciación de la NAC de otros procesos no infecciosos ni respiratorios.....	129
4.2.1.2. Comprobar si los niveles de MR-proADM varían en función de la etiología de la NAC	132
4.2.2. Segundo objetivo: Utilidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso como predictores de la gravedad de la NAC ..	135
4.2.2.1. Correlación con las escalas pronósticas (PSI y CURB65)	135
4.2.2.2. Capacidad para clasificar a los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas pronósticas (PSI y CURB65)	136
4.2.3. Tercer objetivo: Utilidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) como predictores de la evolución de la NAC.....	145
4.2.3.1. Predicción de mala evolución (incluyendo muerte intrahospitalaria).....	145
4.2.3.2. Predicción de complicaciones respiratorias	149
4.2.4. Cuarto objetivo: Capacidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) para predecir la mortalidad en los pacientes con NAC	153
4.2.4.1. Mortalidad a corto plazo (30 días).....	153
4.2.4.2. Mortalidad a medio plazo (90 y 180 días)	159
4.2.4.3. Mortalidad a largo plazo (1 año).....	167
4.2.5. Quinto objetivo: Utilidad de la medición seriada de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) en el seguimiento de la NAC	173
4.2.5.1. Niveles de los biomarcadores medidos durante el seguimiento de la NAC	173
4.2.5.2. Predicción de mala evolución (incluyendo muerte intrahospitalaria).....	175

4.2.5.3. Utilidad de la medición consecutiva de los biomarcadores como predictores de mortalidad.....	178
4.2.6. Sexto objetivo: Identificar los factores de riesgo independientes de mortalidad de los pacientes con NAC	185
4.2.6.1. Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad en los 30 primeros días en los pacientes con NAC	185
4.2.6.2. Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad a largo plazo (1 año) en los pacientes con NAC.....	188
V. DISCUSIÓN	191
VI. CONCLUSIONES	215
VII. BIBLIOGRAFÍA	219

I. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE LA NEUMONÍA

La neumonía es un proceso infeccioso del parénquima pulmonar producido por una proliferación de microorganismos en el interior de los alvéolos que provoca una respuesta inflamatoria y una lesión de los tejidos¹. También puede definirse como un proceso patológico complejo que incluye la acumulación de líquido exudativo y células inflamatorias en el alveolo en respuesta a la proliferación de microorganismos dentro del parénquima pulmonar, estéril en condiciones normales².

En condiciones fisiológicas, las defensas pulmonares (mecanismos físico-químicos de defensa e inmunidad humoral y celular) son extremadamente eficientes para mantener la esterilidad de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, cuando estos mecanismos se encuentran alterados, los microorganismos son capaces de llegar a las partes más distales de las vías respiratorias y proliferar, pudiendo causar una neumonía¹.

La respuesta inflamatoria pulmonar refuerza la inmunidad natural pero también puede contribuir a lesionar el pulmón y alterar su función. La respuesta inflamatoria podrá diferir en función del tipo de microorganismo (virulencia), del tamaño del inóculo y de los factores del huésped que pueden interferir con los mecanismos de defensa pulmonar y aumentar la predisposición a la infección^{3,4}. Entre los factores del huésped se encuentran: la edad, el consumo de tabaco y de alcohol, alteraciones del nivel de conciencia, las infecciones previas, la sepsis, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las manipulaciones iatrogénicas del paciente (tubo endotraqueal, sonda nasogástrica, etc.), determinados fármacos y muchos otros (hipoxemia, uremia, acidosis, edema pulmonar, malnutrición, agentes inmunosupresores, etc.)^{4,5}.

1.2. CLASIFICACIÓN DE LA NEUMONÍA

La neumonía adquirida fuera de un hospital se define como neumonía adquirida en la comunidad (NAC), mientras que la neumonía nosocomial o intrahospitalaria se refiere a aquella neumonía adquirida durante la estancia en un hospital y hasta una semana después del alta⁶.

La NAC puede dividirse a su vez dependiendo de si el tratamiento se puede realizar a nivel ambulatorio o, en cambio, requiere de un ingreso hospitalario debido a su gravedad.

Recientemente, se ha identificado una nueva clase de neumonía, la HCAP (Healthcare-Associated Pneumonia). Es la neumonía adquirida en la comunidad en sujetos en contacto frecuente con sistemas de salud como son pacientes en hemodiálisis, en centros de larga estancia o procedentes de instituciones geriátricas, que han sido ingresados al menos 48 horas en los 90 días anteriores a la neumonía, entre otros^{7,8}. La práctica clínica sugiere que la presencia de dispositivos invasivos (catéteres permanentes, etc.) también puede considerarse como un criterio adicional para identificar la HCAP⁹. Diferentes estudios han demostrado que la HCAP difiere de la NAC en términos de presentación clínica, factores de riesgo, etiología, pronóstico y, probablemente, el enfoque terapéutico^{8,9}.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA NAC

1.3.1. Incidencia

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad frecuente y es una importante causa de morbi-mortalidad, especialmente en pacientes ancianos y en pacientes de riesgo. No obstante, precisar la incidencia exacta de la NAC es difícil debido a que es muy variable en función de la localización geográfica y de la población diana. Realmente no existen datos exactos debido a que la NAC no es una enfermedad de declaración obligada y los datos de los que se disponen se han obtenido de estudios que a su vez presentan diferencias en sus diseños¹⁰.

En Estados Unidos se diagnostican un total de ~4 millones de casos cada año, que generan entre 485.000 y 1.000.000 de hospitalizaciones y un coste asociado de unos 5.000 millones de dólares, lo que demuestra su gran impacto social^{10,11}. En los países europeos la incidencia de NAC es algo menor y se sitúa entre 5-11 casos/1000 habitantes/año^{12,13,14,15}.

En concreto, en España la incidencia varía entre 1,6-1,8 casos/1000 habitantes/año¹⁶. Se trata de una de las infecciones que ocasiona mayor número de hospitalizaciones, aproximadamente 53.000/año. El coste estimado de la NAC en nuestro país asciende a más de 115 millones de euros¹⁷.

Con independencia de las diferencias en el diseño de los estudios, en todos ellos hay concordancia respecto a que la incidencia es mayor en la población con edad superior a los 65 años y en varones, en los que la incidencia anual sobrepasa los 10 casos por 1.000 habitantes/año¹⁸. Asimismo, se refleja en todas las series que la incidencia es mayor en la época invernal.

La prevalencia de la neumonía también es más elevada en pacientes que presentan diversos factores de riesgo y/o comorbilidades, entre ellos, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus (DM), alcoholismo, consumo de tabaco, malnutrición, uremia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{5,15}.

1.3.2. Hospitalización

El porcentaje de pacientes con NAC que requieren ingreso hospitalario es muy variable, oscilando entre el 22 y el 61%^{18,19}. Esta amplia variación se atribuye a la existencia de criterios de ingreso heterogéneos, la posibilidad de atención en el servicio de urgencias, la disponibilidad de camas hospitalarias, el porcentaje de pacientes de edad avanzada, la accesibilidad variable a los recursos sanitarios y/o la posibilidad de cumplimentar correctamente un tratamiento antibiótico en el domicilio. Además, entre un 1,2 y un 10% de pacientes hospitalizados por NAC precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI)¹⁵.

Varios estudios realizados en diferentes países han demostrado un incremento significativo en los últimos años del número de hospitalizaciones, así como de ingresos en la UCI, a causa de la NAC cuando se compararon datos procedentes de los años 90 con datos del periodo comprendido entre los años 2000-2005^{20,21,22}.

1.3.3. Mortalidad

La Neumonía Adquirida en la Comunidad continúa siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países industrializados occidentales^{18,23,24}.

Según las cifras aportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de los 50,5 millones de muertes que se produjeron en el año 1990, 4,3 millones se atribuyeron a neumonías, 2,2 a tuberculosis, 2 a EPOC y 0,95 millones a cáncer de pulmón. En nuestro país fallecieron por neumonía 4.254 hombres y 3.998 mujeres en 1999, lo que supone

una tasa de mortalidad de 14,1 por 100.000 habitantes. Según datos del Instituto Nacional de Estadística publicados en diciembre de 2004, la mortalidad en el año 2002 fue del 19,5 por 100.000 habitantes, lo que sitúa las neumonías en el noveno lugar entre las causas de muerte en España, con una variabilidad entre comunidades autónomas entre el 11 por 100.000 habitantes de Cataluña y el 34 por 100.000 habitantes de Aragón²⁵.

La mortalidad global por NAC varía dependiendo de las características propias del paciente, de su gravedad inicial y del lugar donde se efectúa el tratamiento. De esta manera, los pacientes más leves, que son tratados ambulatoriamente, registran una mortalidad baja que no supera el 1%. Sin embargo, entre los pacientes adultos ingresados la mortalidad varía en torno al 5,7-14%¹², siendo la mortalidad a medio y largo plazo elevada con cifras del 8,7% a 90 días y del 39,1% a 5,9 años según muestra un estudio realizado en Estados Unidos²⁶. La mortalidad entre los pacientes que precisan ingreso en UCI es mayor y asciende al 35-52% según varias series europeas¹². En un reciente estudio realizado en España, que registró más de 7.000 casos de NAC ingresados en UCI durante el periodo 2000-2007, se observó una mortalidad del 32%. Esta mortalidad inferior a la expuesta por anteriores trabajos está justificada por el hecho de que el 86% de los pacientes que ingresaron en la UCI lo hicieron dentro de las primeras 24 horas de su llegada al hospital, cifra muy superior a los estudios previos en los que sólo el 50% de los casos ingresó antes de las primeras 48 horas en la UCI²⁷.

A pesar de los progresos alcanzados en los últimos años en el manejo de las infecciones respiratorias, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo hoy en día una causa importante de hospitalización y fallecimiento.

1.4. ETIOLOGÍA DE LA NAC

En general, el diagnóstico etiológico de la NAC no supera el 40-60% de los casos, dependiendo del número de técnicas microbiológicas empleadas. Y esta cifra disminuye a valores del 6 al 25% en la práctica diaria, fuera del contexto de estudios dirigidos a evaluar la etiología de esta patología²⁸. De hecho, en la NAC leve y que puede ser tratada a nivel ambulatorio pocas veces está indicado el establecimiento del agente causal¹⁶.

Un diagnóstico microbiológico precoz, rápido y fiable es muy interesante para instaurar un tratamiento antimicrobiano inicial adecuado. Este tratamiento antimicrobiano inicial es indispensable para disminuir la elevada tasa de mortalidad de la NAC como sugieren varios estudios que indican que la primera dosis administrada en las primeras 4-8 horas de la llegada del paciente a un servicio de urgencias disminuye la mortalidad¹⁵. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de medios diagnósticos microbiológicos rápidos ni con una sensibilidad y especificidad del 100% por lo que el tratamiento inicial de la NAC es empírico en la mayoría de pacientes. Aunque muchos microorganismos se han asociado con la NAC, sólo un reducido número de ellos son los responsables de la mayor parte de los casos. Por estas razones, el conocimiento de los agentes patógenos que causan la NAC con mayor probabilidad, así como de sus patrones de sensibilidad a los antibióticos en los diferentes países, es importante a la hora de instaurar un tratamiento antibiótico empírico racional en las primeras horas, y también para la elaboración de las normativas de manejo de la NAC.

La frecuencia de los distintos patógenos varía según la NAC sea tratada en el medio extrahospitalario (NAC leve) o en el hospital (ingreso en planta o en UCI). Sin embargo, independientemente de que la distribución etiológica varíe en función del lugar de atención del paciente, el agente causal más frecuente en la NAC es *Streptococcus*

pneumoniae y, se estima que este microorganismo es el responsable de aproximadamente el 50% de todos los casos de NAC²⁹.

En los pacientes tratados de forma ambulatoria, la NAC está ocasionada fundamentalmente por *S. pneumoniae*, aunque algunos estudios españoles realizados con métodos serológicos también encuentran predominio de bacterias atípicas, en especial *Mycoplasma pneumoniae*¹⁶. Éste último, puede variar su frecuencia dependiendo de si el estudio se ha realizado o no en años epidémicos.

Entre los pacientes hospitalizados, *S. pneumoniae* también es el principal patógeno causante de la NAC. Con la introducción de nuevos métodos de investigación etiológica se ha demostrado que como mínimo un tercio de las neumonías sin diagnosticar mediante las técnicas convencionales realmente estaban producidas por *S. pneumoniae*. Mientras que sólo el 5-10% de los casos de NAC en pacientes hospitalizados son causados por *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos (BGN) aerobios, y un 5% son debidos a aspiración²⁸. *Legionella spp.* parece tener una incidencia mayor en el área mediterránea, causando entre el 2 y el 6% de los casos de NAC y pudiendo presentarse de manera esporádica durante todo el año y de forma epidémica con mayor frecuencia en el verano¹⁶.

Los patógenos “atípicos” (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *C. psittaci* y *Coxiella burnetii*) son causantes de la NAC en un 20-35% de los casos, predominando *M. pneumoniae*. La relevancia de estos patógenos varía en las series dependiendo de la intensidad de su búsqueda¹⁶.

Los virus han sido considerados agentes etiológicos menores de NAC en adultos. Utilizando métodos diagnósticos convencionales (serología, inmunofluorescencia y cultivo), los virus aparecen implicados en un 18% de los casos de NAC y son los únicos agentes causantes en la mitad de estos casos³⁰. Con la introducción de técnicas de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa) se ha demostrado que la

etiología viral en pacientes adultos con NAC es más relevante, como muestran recientes publicaciones con tasas de etiología viral, única o mixta en la NAC en adultos, del 29%³¹ o incluso del 56%³². Aunque el virus influenza sigue siendo el virus predominante en la etiología viral de la NAC, también se han identificado otros virus que deben tenerse en cuenta como el virus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus, rhinovirus, coronavirus y virus parainfluenza, y otros menos comunes como metapneumovirus, herpes simple, enterovirus y varicela-zóster, entre otros²⁹.

Estudios recientes revelan que más de un patógeno puede ser aislado en un gran número de casos de NAC. Sin embargo, la etiología mixta varía entre un 2,5-38% de los casos según autores³³. Se pueden encontrar muchos tipos de combinaciones etiológicas diferentes cuyo significado no está completamente aclarado y tiene un interés muy importante a la hora de seleccionar el tratamiento. En estos estudios, *S. pneumoniae* fue el patógeno más frecuentemente implicado en la NAC mixta, participando en el 27-54% de los casos de neumonía mixta según las diferentes series³³. Por lo tanto, *S. pneumoniae* no sólo es el patógeno principal en la NAC, sino también en aquellos casos de infección mixta. Además, existe evidencia de que *S. pneumoniae* tiene un papel importante en el desarrollo de la neumonía asociada con el virus influenza A, el VRS, parainfluenza y adenovirus.

En los pacientes con NAC que requieren ingreso en UCI, son frecuentes *S. pneumoniae* y *Legionella spp.* siendo responsables de aproximadamente el 50% de los casos. Los bacilos Gram negativos (BGN), mayoritariamente *Pseudomonas aeruginosa*, son la tercera causa de NAC grave. En los pacientes intubados la incidencia de *P. aeruginosa* y *Legionella pneumophila* es significativamente mayor¹⁶. Otros patógenos a considerar entre los pacientes críticos con NAC son *Staphylococcus aureus* (sobre todo en ancianos y pacientes con gripe), *Mycobacterium tuberculosis* (especialmente en ausencia de otros aislamientos) y los patógenos oportunistas (como *Pneumocystis jiroveci* en pacientes VIH

o *Aspergillus spp.* en pacientes con EPOC con tratamiento esteroideo y en general, en inmunodeprimidos)^{12,16}.

El espectro etiológico de la NAC también puede verse afectado por los factores del huésped (edad, EPOC, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, consumo de alcohol, tabaquismo, tratamientos crónicos con esteroides, factores ambientales y exposición laboral, etc.), el área geográfica, los métodos microbiológicos utilizados, entre otros.

1.5. DIAGNÓSTICO DE LA NAC

El diagnóstico de la NAC se basa en la existencia de una clínica de infección aguda acompañada de un infiltrado pulmonar de reciente aparición en la radiografía de tórax, no atribuible a otra causa¹⁶. Sin embargo, en muchas ocasiones y en especial en determinados grupos de población como los ancianos y en los niños, los síntomas pueden ser totalmente inespecíficos y alguno tan importante como la fiebre, puede estar ausente en el primero de estos grupos.

Clínicamente, la neumonía se caracteriza por la presencia de fiebre, afectación del estado general y un conjunto de síntomas diversos, entre los que se incluyen la tos, la expectoración, la disnea y el dolor torácico. La presentación clínica varía considerablemente de unos pacientes a otros. Así, por ejemplo, los jóvenes suelen presentar cuadros agudos y floridos, mientras que los ancianos pueden tener cuadros más insidiosos, con alteración del nivel de conciencia y síntomas diversos (incontinencia urinaria, caídas, etc.). En la exploración física pueden apreciarse signos de hipertermia, taquicardia y taquipnea. En la auscultación pulmonar predominan los signos de consolidación pulmonar, estertores crepitantes húmedos, matidez a la percusión, egofonía, soplo tubárico, aumento de las vibraciones vocales, etc. En los casos en los que existe derrame pleural puede apreciarse en la exploración una disminución del murmullo vesicular, matidez a la percusión o roce pleural. Sin embargo, todos estos hallazgos pueden estar ausentes en dos tercios de los casos de NAC, no sólo en los cuadros más leves, sino también en los que precisan ingreso hospitalario³⁴.

Es difícil establecer el diagnóstico de neumonía si no existe una combinación de datos en la anamnesis o hallazgos semiológicos en la exploración que permitan detectar su presencia con fiabilidad. No obstante, hay que tener en cuenta que la radiografía de tórax es el procedimiento de referencia para establecer el diagnóstico de esta enfermedad y

debe realizarse, tan pronto como sea posible, a todos los pacientes ingresados con sospecha de NAC para confirmar o descartar el diagnóstico.

1.5.1. Diagnóstico radiológico.

Debido a que las manifestaciones clínicas de la neumonía son inespecíficas la radiografía de tórax es obligatoria para establecer el diagnóstico. Además, esta exploración permite valorar la localización y el grado de extensión de la NAC, detectar posibles complicaciones (derrame pleural, cavitación, etc.) o la existencia de otras patologías pulmonares, y también nos permite valorar su evolución clínica^{12,15,34}.

La recomendación de realizar una radiografía de tórax de rutina en las dos proyecciones convencionales es universal. Sin embargo, esta técnica presenta una serie de limitaciones que pueden dificultar el diagnóstico radiológico de la NAC. Estas limitaciones son la incapacidad de discriminar entre infección (neumonía) y un infiltrado inflamatorio no infeccioso (insuficiencia cardiaca, tromboembolismo pulmonar, etc.), y también la incapacidad de detectar infiltrados de pequeño tamaño que sólo serán visibles en la tomografía computarizada (TC) torácica^{16,34}. Asimismo, no existe ningún patrón radiológico que de forma fiable permita reconocer la etiología de la NAC ni diferenciar entre grupos de patógenos¹⁵.

La radiografía de tórax es importante en la valoración de la extensión de la NAC, además la afectación bilateral, o de dos o más lóbulos y la existencia de derrame pleural son indicadores de gravedad, sobre todo el derrame pleural bilateral, ya sea por la propia neumonía o por insuficiencia cardiaca asociada¹⁵.

Generalmente, la curación radiológica es casi siempre posterior a la clínica, incluso en determinados casos la resolución radiológica puede tardar más de 8 semanas. Por lo que es imprescindible la confirmación radiológica de la curación de la neumonía¹⁶. Se

recomienda realizar un control radiológico en el momento del alta hospitalaria y entre las 4 a 6 semanas del diagnóstico.

Por lo tanto, la NAC precisa de un diagnóstico radiológico, un seguimiento evolutivo mediante la realización secuencial de radiografías de tórax y la realización adicional de controles radiológicos si existe empeoramiento o complicaciones.

1.5.2. Diagnóstico microbiológico

Los estudios microbiológicos para establecer la etiología de la NAC tienen importancia por sus implicaciones terapéuticas ya que posibilitan el tratamiento antimicrobiano dirigido, restringiendo su espectro de actividad y limitando su toxicidad, su coste y el desarrollo de resistencias por presión selectiva. Además, también aportan información epidemiológica que es fundamental para el diseño de estrategias preventivas y la elaboración de las normativas de manejo clínico de la NAC.

Aunque no hay certeza de que el conocimiento del agente causal modifique el pronóstico, se ha sugerido que un tratamiento antibiótico inadecuado está relacionado con una mala evolución clínica y que un diagnóstico etiológico precoz se correlaciona con una mejoría más rápida tras la instauración del tratamiento¹⁶.

El diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior presenta importantes limitaciones debido a su baja rentabilidad y a la dificultad de obtener muestras de calidad adecuada. La interpretación de los hallazgos en muestras inadecuadas puede inducir a diagnósticos y tratamientos erróneos¹⁵. Con frecuencia presentan falsos negativos y en numerosas ocasiones no son lo suficientemente específicos³⁴.

Aunque no existen estudios prospectivos que hayan identificado cuales son las técnicas diagnósticas que deben aplicarse a los pacientes con NAC, actualmente se dispone de un considerable número de técnicas microbiológicas que pueden ser útiles en la NAC (hemocultivo, cultivo de esputo, antígenos en orina para *S. pneumoniae* y/o *L. pneumophila*, serología, amplificación de ácidos nucleicos, etc.). Su utilización dependerá fundamentalmente de la gravedad estimada de la NAC, de su evolución y respuesta al tratamiento, del grado de inmunocompetencia y de otras circunstancias ambientales o específicas de cada paciente³⁴.

Por estos motivos, la mayoría de las guías clínicas recomiendan emplear un mayor número de técnicas de diagnóstico microbiológico cuanto más grave sea la NAC, mientras que no se recomienda la realización sistemática de estudios microbiológicos en los pacientes con NAC leve que pueden seguir un tratamiento ambulatorio^{12,16}. En cualquier caso, no debe retrasarse el inicio del tratamiento antimicrobiano para la obtención de una muestra adecuada para el diagnóstico etiológico.

Las técnicas de diagnóstico microbiológico se pueden clasificar en invasivas y no invasivas, y su solicitud dependerá de la gravedad del paciente y los factores de riesgo:

- a) Hemocultivos: se recomiendan en aquellos pacientes con NAC moderada o grave y preferentemente antes del inicio del tratamiento. Los agentes patógenos asociados con bacteriemia son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae*¹². Aunque el aislamiento de estas bacterias a partir de cultivos de sangre en pacientes con NAC es altamente específico (diagnóstico definitivo) y también es un indicador de la gravedad de la enfermedad, sólo se suele obtener en un 20% de los casos y este porcentaje es aún menor en los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico antes del ingreso^{1,12,15,16}.
- b) Cultivo de esputo y tinción de Gram: se recomienda en pacientes hospitalizados, en especial si se sospecha la presencia de un microorganismo resistente o inhabitual, y preferentemente antes de la administración de antibióticos^{12,16}. El

esputo es la muestra respiratoria que se obtiene con mayor frecuencia para el diagnóstico de la NAC ya que se trata de un método simple, rápido y económico.

A pesar de ello, también es la muestra más problemática debido a la dificultad de obtener una muestra de buena calidad (contaminación con la microbiota orofaríngea, dificultad en la expectoración, etc.) y a su baja sensibilidad y especificidad (pérdida de bacterias por retraso en el procesamiento, agentes etiológicos difíciles de cultivar, etc.)^{1,15}. Además, los criterios estrictos para su interpretación requieren de un microbiólogo experto, situación que no se da en todos los laboratorios¹². Los resultados del cultivo deben correlacionar con los de la tinción de Gram.

- c) Detección de antígenos en orina (*S. pneumoniae* y *L. pneumophila*): se recomienda en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos con NAC grave¹². Esta técnica inmunocromatográfica presenta una serie de ventajas como la facilidad de obtención de la muestra, la rapidez de la técnica y la elevada sensibilidad (>70%) y especificidad (>95%) en los pacientes adultos con NAC^{12,15,34}. Entre los inconvenientes, cabe destacar la presencia de falsos positivos para neumococo en niños, y la incapacidad de detección de otros serogrupos o especies de *Legionella* diferentes a *L. pneumophila* serogrupo 1, aunque ésta es la más frecuente productora de todas ellas¹².
- d) Antígenos víricos: pueden ser detectados en secreciones respiratorias por inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis, también se han desarrollado métodos inmunocromatográficos para detectar VRS, adenovirus y virus influenza. Son técnicas rápidas y sencillas que pueden tener una elevada especificidad (90-95%) pero con una sensibilidad variable (20-65%) en función de la calidad de la muestra y la carga viral^{15,34}.
- e) Serología: los estudios serológicos tienen una aplicación muy limitada en la clínica (títulos iniciales elevados de IgM), pero poseen un indudable valor epidemiológico en el estudio de la etiología de la NAC. La serología está indicada para el

diagnóstico de la NAC por *M. pneumoniae* y por *C. pneumoniae*, aunque su sensibilidad y especificidad variable y el tiempo necesario para obtener el resultado (2 a 3 semanas) limitan como se ha dicho su utilización en la práctica clínica habitual. La serología será la técnica de elección cuando se sospeche infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q) o *Francisella tularensis* (tularemia) (contexto epidemiológico) y en caso de que no se haya podido establecer el diagnóstico de *L. pneumophila* por otras técnicas¹⁵.

- f) Líquido pleural: la toracocentesis está recomendada ante un derrame pleural asociado a NAC, ya que el desarrollo de empiema es uno de los principales factores asociados a mala evolución de la NAC. Se puede realizar cultivo, detección de antígenos e incluso la detección de ácidos nucleicos, con una alta sensibilidad y especificidad¹⁵.
- g) Técnicas de biología molecular: están indicadas en pacientes con NAC grave en los que no se ha conseguido establecer el diagnóstico etiológico por los medios habituales y en centros con la infraestructura y la experiencia técnica necesaria¹⁵. La detección de DNA neumocócico por métodos moleculares sigue estando esencialmente en el campo de la investigación y su valoración es difícil debido a la falta de un método de referencia diagnóstico³⁴. En el diagnóstico de los virus implicados en la NAC, la reacción en cadena de la polimerasa es una técnica más sensible en comparación con los métodos convencionales, aumentando significativamente el rendimiento diagnóstico³¹. Desgraciadamente, no existe una estandarización de las diferentes técnicas de biología molecular para estos patógenos, por lo que todavía no han podido ser validadas para su uso clínico.
- h) Técnicas invasivas: no están recomendadas en el manejo de rutina de los pacientes con NAC y sólo se indican en los casos de NAC más graves, de curso fulminante o que no responden al tratamiento antibiótico empírico inicial^{16,34}. Estas técnicas son la aspiración transtracheal, la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) transtorácica y las técnicas realizadas mediante fibrobroncoscopio.

En la guía de consenso publicada por las dos sociedades científicas internacionales, Infectious Diseases Society of America (IDSA) y American Thoracic Society (ATS), se detalla un listado de cuáles son las indicaciones clínicas para la realización de exploraciones diagnósticas etiológicas más exhaustivas (ver tabla 1). Basaron la selección en dos criterios, el primero es si el resultado que se obtenga es probable que cambie el tratamiento antibiótico individual y el segundo es que si la prueba en cuestión es probable que obtenga el mayor rendimiento²⁹.

Tabla 1. Indicaciones clínicas para la realización de un estudio etiológico más exhaustivo²⁹.

	Hemocultivo	Cultivo de esputo	Antígeno orina <i>Legionella</i>	Antígeno orina Neumococo	Otros
Ingreso en UCI	X	X	X	X	X ^a
Fallo tratamiento empírico no ingresados		X	X	X	
Infiltrados cavitarios	X	X			X ^b
Leucopenia	X			X	
Alcoholismo	X	X	X	X	
Cirrosis hepática	X			X	
EPOC		X			
Asplenia	X			X	
Viaje reciente (2 semanas)			X		X ^c
Antígeno <i>Legionella</i> +		X ^d	----		
Antígeno neumococo +	X	X		----	
Derrame pleural	X	X	X	X	X ^e

^a Aspirado endotraqueal si está intubado; lavado broncoalveolar.

^b Cultivo de hongos y cultivo para micobacterias.

^c Sospecha de Coccidioides, Hantavirus, *Burkholderia pseudomallei*, virus de la gripe y SARS.

^d Medio de cultivo selectivo para *Legionella*.

^e Toracocentesis y cultivo de líquido pleural.

Según las recomendaciones de la British Thoracic Society, siempre que exista una clara evidencia microbiológica de un patógeno específico, los antibióticos empíricos iniciales deben ser modificados por otros específicos para el agente causal aislado a menos que existan indicios de una infección por varios patógenos¹².

1.5.3. Pruebas de laboratorio

En general, las pruebas de laboratorio se realizan para evaluar la gravedad del paciente que ingresa con NAC, valorar el impacto o detectar la presencia de cualquier patología de base, proporcionar algún indicio sobre el posible agente etiológico causal, identificar las complicaciones y monitorizar la evolución de la NAC. Sin embargo, no existen recomendaciones firmes sobre qué determinaciones llevar a cabo, se trata de una cuestión de juicio clínico¹².

A parte de la radiografía de tórax esencial para el diagnóstico de la NAC, algunas pruebas no microbiológicas son utilizadas habitualmente para el manejo inicial del paciente con NAC como son la urea/creatinina, que pueden informar de algunos aspectos de gravedad, y la saturación de oxígeno, que afecta a la necesidad de la administración urgente de oxígeno. Además, en la práctica diaria se toman muestras de sangre para la realización de un hemograma y para una bioquímica general que incluye pruebas de función renal, función hepática y la determinación de proteína C reactiva. Estas pruebas a menudo ayudan a identificar importantes patologías de base o asociadas, tales como enfermedad renal o hepática y alteraciones hematológicas o metabólicas^{12,15}.

En los pacientes con NAC que requieren hospitalización, el recuento leucocitario (WBC) y recientemente la determinación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva y/o procalcitonina) constituyen un complemento para la orientación del diagnóstico etiológico, así como para la estratificación de la gravedad de la NAC y en el seguimiento de la evolución del paciente^{12,15}.

Un recuento leucocitario $>15 \times 10^3/\mu\text{L}$ apoya fuertemente una etiología bacteriana (principalmente por *S. pneumoniae*), aunque un valor inferior no excluye una causa bacteriana. Mientras que un recuento de leucocitos $>20 \times 10^3/\mu\text{L}$ (leucocitosis) o $<4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (leucopenia) se considera un indicador de gravedad de la NAC^{12,15}.

Numerosos autores han investigado la utilidad de la proteína C reactiva (PCR) como herramienta diagnóstica etiológica para diferenciar infecciones virales y bacterianas o infecciones bacterianas atípicas y típicas, ya que sus niveles son generalmente inferiores en las infecciones virales o bacterianas atípicas que en las bacterianas típicas. Sin embargo, su papel en el diagnóstico etiológico de la NAC o de otras infecciones respiratorias aún es un tema controvertido ya que los resultados obtenidos en estudios publicados son discordantes. Varios artículos, entre ellos un estudio prospectivo de una cohorte de más de 1.000 pacientes con NAC³⁵, han detectado niveles de PCR más elevados en la NAC neumocócica en comparación con la NAC viral o por *Mycoplasma*¹² y en los casos de NAC en que el agente etiológico causal era *L. pneumophila* en comparación con el resto de etiologías³⁵. La evidencia publicada hasta la fecha sugiere que la medición de PCR al ingreso puede ser útil para distinguir la neumonía de otras enfermedades respiratorias agudas¹².

En los últimos años, la procalcitonina (PCT) ha sido el marcador biológico más estudiado en el diagnóstico de la NAC. A pesar de no ser un marcador bioquímico exclusivo de infección, ya que su concentración plasmática aumenta también en determinadas situaciones inflamatorias no infecciosas, la PCT se puede considerar como el marcador más sensible (92 % vs 86 % PCR) y específico (73 % vs 70 % PCR) capaz de diferenciar las infecciones bacterianas de las virales³⁶. Además, mientras el incremento de otros marcadores inflamatorios, incluyendo la PCR, se ve atenuado por medicamentos inmunosupresores (corticoides), la precisión diagnóstica de la PCT permanece inalterada³⁷. En pacientes con infiltrados y dudas diagnósticas, el hallazgo de niveles de PCT > 0,25-0,5 ng/mL parece sugerir al clínico el diagnóstico de NAC bacteriana, lo que es especialmente interesante dadas las dificultades de identificar el agente patógeno causal en la NAC³⁸. Sin embargo, la determinación de PCT como herramienta diagnóstica no ha sido introducida ampliamente en las guías debido a la controversia existente entre los artículos publicados.

En resumen, podemos afirmar que en los últimos años se han introducido un conjunto de pruebas de laboratorio que pueden ser utilizadas para orientar un diagnóstico de NAC frente a otros alternativos que pueden cursar con clínica parecida e infiltrados pulmonares (insuficiencia cardiaca izquierda, infarto pulmonar, etc.) y de diagnóstico de infección bacteriana frente a viral/atípica, así como para evaluar la gravedad inicial del paciente con NAC y monitorizar su evolución. Sin embargo, hoy en día el diagnóstico inicial de la NAC todavía se basa en la evaluación clínica de los síntomas y signos del paciente, con el apoyo de las pruebas de radiodiagnóstico, siendo esencial la radiografía de tórax.

1.6. EVALUACIÓN INICIAL DE LA GRAVEDAD DE LA NAC

La NAC es una enfermedad con un amplio rango de gravedad, que va desde un cuadro infeccioso leve y autolimitado hasta casos de shock séptico de evolución fulminante, como refleja la extensa variación en las tasas de mortalidad publicadas en distintos contextos clínicos (pacientes ambulatorios, hospitalizados o en UCI)¹². Este hecho dificulta la toma de determinadas decisiones clínicas, como la de realizar un tratamiento ambulatorio o determinar el ingreso hospitalario. Por lo tanto, en el manejo de la NAC es crucial la evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad para poder orientar las opciones terapéuticas: lugar de tratamiento (ambulatorio o ingreso en el hospital) y elección y ruta del tratamiento empírico más adecuado.

El lugar de tratamiento va a determinar una evaluación diagnóstica más o menos exhaustiva, la elección inicial del tratamiento antimicrobiano empírico, la vía de administración, la duración del tratamiento y la intensidad de la observación clínica (enfermería y atención médica). De esta forma, identificar a los pacientes con bajo riesgo, es decir, que pueden recibir un tratamiento ambulatorio tiene el potencial de reducir los ingresos hospitalarios innecesarios y por tanto los costes inherentes¹². Este aspecto es muy importante debido a que el coste de la atención hospitalaria puede llegar a ser hasta 25 veces superior a la atención ambulatoria²⁹.

Sin embargo, a menudo los criterios utilizados para evaluar la gravedad de la NAC son subjetivos ya que el uso del juicio clínico depende de la experiencia del médico responsable y puede infravalorar o sobreestimar la gravedad del proceso. De hecho, un retraso en la identificación de la gravedad o su infravaloración puede implicar un tratamiento y cuidados subóptimos desde la llegada del paciente al hospital, lo que se asocia con un aumento de la mortalidad¹⁵.

Por otro lado, existe una correlación directa entre la presencia de ciertos factores de riesgo y la mortalidad y se clasifican en³⁹:

- a) dependientes del paciente: edad avanzada, tabaquismo, alcoholismo, enfermedad neurológica, desnutrición, inmunosupresión, enfermedad crónica, episodio previo de neumonía, bronquitis crónica, etc.
- b) dependientes del episodio de NAC: hallazgos clínicos, analíticos y radiográficos.

Pero ningún factor pronóstico por sí solo es capaz de predecir la mortalidad con suficiente sensibilidad o especificidad, por lo que debe recurrirse a estudios multivariantes para obtener factores de riesgo independientes y de valor pronóstico⁴⁰.

Por todas estas razones, en las dos últimas décadas se han desarrollado diversos estudios con la intención de diseñar reglas que permitan objetivar la gravedad de la NAC, predecir su evolución y ayuden en la toma de decisiones clínicas.

Desde 1997, a partir de los trabajos presentados por el grupo PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team), ha ido ganando fuerza la idea de basar la decisión de derivación y tratamiento de los pacientes con NAC según el riesgo de mortalidad que presenten⁴¹. Un gran número de estudios univariantes realizados en pacientes con NAC sugieren que existen más de 40 parámetros diferentes asociados con la mortalidad. Sin embargo, los estudios multivariantes sólo han demostrado de forma consistente la asociación independiente con la mortalidad para un número reducido de estos factores de riesgo. En concreto, los factores que se asocian con un mayor riesgo de mortalidad son la edad avanzada, la presencia de enfermedades coexistentes, frecuencia respiratoria elevada, confusión mental, presión arterial baja, hipoxemia, insuficiencia respiratoria, leucocitosis o leucopenia, radiografía de tórax bilateral o multilobar y hemocultivo positivo (bacteriemia)¹².

Con los factores de riesgo y de gravedad asociados a mortalidad se han desarrollado reglas clínicas de predicción de mortalidad a 30 días, estratificando el riesgo en función de los distintos factores pronósticos. Los dos modelos más conocidos y útiles son el Pneumonia Severity Index (PSI)⁴² y el CURB65⁴³. Estas reglas de clasificación pronóstica han demostrado consistencia y reproductibilidad (validadas en distintas poblaciones) y mejoran claramente la estimación clínica basal hecha por los médicos¹¹. Su objetivo va dirigido a dos aspectos fundamentales en el manejo de la NAC, identificar pacientes con bajo riesgo de muerte susceptibles de tratarse de forma ambulatoria y reconocer pacientes con alto riesgo de muerte que requerirán ingreso hospitalario¹⁶.

Sin embargo, la necesidad de ingreso hospitalario no depende únicamente del riesgo de mortalidad. Existen otra serie de complicaciones presentes en el momento del diagnóstico o que pueden desarrollarse durante la evolución, que precisarán una mayor monitorización y control. Bajo esta premisa se ha desarrollado recientemente otra escala de gravedad, la SCAP score (Severity Community Acquired Pneumonia score) que fue derivada y posteriormente validada para la predicción de mortalidad intrahospitalaria y/o necesidad de ventilación mecánica y/o shock séptico⁴⁴. De forma que una vez determinada la necesidad de ingreso en el hospital, hay que llevar a cabo una nueva valoración clínica que, apoyándose en la mayor o menor gravedad de las escalas de riesgo, pueda usarse para separar a los pacientes que requieren una hospitalización convencional de aquellos que necesitan control en la UCI. Como ya se ha citado, la amplia variación entre distintos hospitales en el porcentaje de pacientes con NAC ingresados que requieren admisión en la UCI (1,2-10%) pone de manifiesto la dificultad de homogeneizar criterios para derivar a los pacientes a estas unidades. La decisión de admitir a un paciente en la UCI depende del juicio clínico del médico responsable y de las prácticas locales de sus hospitales¹⁵. En un esfuerzo por predecir mejor el perfil de los pacientes que necesitan ser tratados en la UCI, la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) han propuesto una nueva escala de

gravedad que todavía no se ha validado prospectivamente²⁹. Del mismo modo, tratando de evitar la gran variabilidad de ingreso en UCI de pacientes con NAC, otros autores han desarrollado recientemente una nueva escala de gravedad (SMART-COP) enfocada específicamente en la predicción de la necesidad de soporte vasopresor o ventilatorio intensivo⁴⁵.

Los modelos SMART-COP y SCAP que predicen el ingreso en UCI o el desarrollo de eventos adversos graves (ventilación mecánica, shock séptico y/o fallecimiento) que podrían justificar el tratamiento en la UCI precisan ser validados en diferentes cohortes y en diferentes ámbitos geográficos.

La estrategia a utilizar para evaluar la gravedad de un paciente con NAC tiene que poder responder a dos aspectos básicos, que son la toma de la decisión respecto al ingreso hospitalario y la ubicación adecuada si es que procede la hospitalización¹⁵.

1.7. ESCALAS PRONÓSTICAS

1.7.1. PSI (Pneumonia Severity Index)

Desde finales de los años 80, un grupo de investigadores de la Universidad de Pittsburg (Pennsylvania; EEUU) y el “Massachusetts General Hospital” en Boston (Massachusetts; EEUU), realizaron investigaciones sobre la NAC con el objetivo prioritario de reconocer aquellos pacientes que podían ser tratados en régimen ambulatorio de forma segura, así como identificar los factores de gravedad que se asociaban a un riesgo mayor de complicaciones o de mortalidad.

Este grupo denominado como el “Pneumonia Patient Outcomes Research Team” (PORT) desarrolló su investigación y difundió los resultados de la misma a través de publicaciones progresivas durante los años 90. El resultado de estos trabajos culminó finalmente en la elaboración de una escala pronóstica o índice de gravedad de la neumonía, “Pneumonia Severity Index” (PSI) publicado en 1997⁴².

El grupo de trabajo PORT definió su escala o índice pronóstico a partir del análisis de los datos de 14.199 pacientes ingresados por NAC recogidos en la base de datos “MedisGroups Comparative Hospital Database” de 1989, que contenía información de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía dados de alta de 78 hospitales de 23 estados de los EEUU⁴⁶. Este índice fue diseñado con el fin de identificar adecuadamente a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad en los 30 días posteriores al diagnóstico de la NAC y evaluar la capacidad de predicción de otras variables clínicas. Su desarrollo se realizó en base a un modelo de predicción de la mortalidad de la NAC a los 60 días, previamente calculado por el grupo PORT y validado, sobre el que se realizaron una serie de modificaciones con el objetivo de obtener un modelo más fácil de usar y con más relevancia clínica⁴⁷. Las modificaciones llevadas a cabo fueron las siguientes: se pasó de un tiempo de seguimiento de los pacientes de 60 a 30 días para aumentar la proporción de muertes atribuibles a la neumonía, se eliminaron los datos de

laboratorio que no se solicitan habitualmente como variables predictivas, determinados factores como la procedencia de una institución geriátrica y la patología renal y hepática se incluyeron como variables predictivas dentro de la lista de comorbilidad significativa, las variables continuas u ordinales se transformaron en dicotómicas y, en último lugar, todos los términos de interacción se suprimieron. Finalmente, tras incluir todas las variables se identificaron los factores predictivos de mortalidad mediante un análisis de regresión logística y se utilizó este modelo de regresión logística para estratificar a los pacientes según el cálculo de su probabilidad de muerte.

El modelo PSI fue validado en más de 38.000 pacientes ingresados por NAC cuyos datos estaban recogidos en la “Pennsylvania MedisGroups statewide data base” de 1991, y en 2287 pacientes con NAC incluidos de forma prospectiva en el estudio “Pneumonia Patient Outcomes Research Team prospective cohort study”. Este último estudio observacional y prospectivo incluyó tanto pacientes ingresados como tratados ambulatoriamente con NAC y fue realizado en cinco centros médicos⁴². Los criterios de inclusión en el estudio fueron tener al menos 18 años, presentar uno o más síntomas sugestivos de neumonía, evidencia radiográfica compatible con la neumonía y dar su consentimiento informado para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron haber sido dados de alta de un hospital de agudos en los 10 días previos a la neumonía o estar infectado por VIH.

El modelo PSI es un sistema de puntuación que resulta de valorar 20 variables: 3 demográficas, 5 relacionadas con las comorbilidades, 5 con la exploración física y 7 con los resultados radiológicos y de laboratorio (tabla 2). A cada variable se le asigna una puntuación y, en función del total de puntos obtenidos, se estratifica a los pacientes en 5 categorías o clases (I-V) según el riesgo de mortalidad a los 30 días tras el diagnóstico de la NAC (tabla 3).

Tabla 2. Escala de puntuación PSI.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE		PUNTUACIÓN
Demográficas		
Edad		
Hombre		Edad en años
Mujer		Edad (en años) -10
Asilo o residencia		+10
Comorbilidades		
Neoplasia		+30
Enfermedad hepática		+20
Enfermedad cardiaca congestiva		+10
Enfermedad cerebrovascular		+10
Enfermedad renal		+10
Exploración física		
Estado mental alterado		+20
Frecuencia respiratoria >30/min		+20
Tensión arterial sistólica <90 mmHg		+20
Temperatura <35 °C o >40 °C		+15
Pulso >125 latidos/min		+10
Resultados de laboratorio y radiográficos		
pH arterial <7,35		+30
Nitrógeno ureico en sangre ≥11 mmol/L (30 mg/dL)		+20
Sodio <130 mmol/L		+20
Glucosa ≥14 mmol/L (250 mg/dL)		+10
Hematocrito <30%		+10
Presión parcial de oxígeno arterial <60 mmHg o saturación de oxígeno <90%		+10
Derrame pleural		+10

Tabla 3. Estratificación en grupos de riesgo PSI y tratamiento recomendado.

CLASE	PUNTUACIÓN	MORTALIDAD (%)	LUGAR TRATAMIENTO
Clase I	---	0,1-0,4	Tratamiento ambulatorio
Clase II	70	0,6-0,9	Sala de observación
Clase III	71-90	0,9-2,8	Ingreso hospitalario
Clase IV	91-130	8,2-9,3	
Clase V	>130	27-31	

Un paciente menor de 50 años, que no presente ninguna comorbilidad, con estado de conciencia normal y sin alteración importante de los signos vitales, puede asignarse al grupo I, de bajo riesgo, sin necesidad de realizar determinaciones analíticas. En el resto de casos, será necesario valorar ciertas determinaciones analíticas (indicadas en la tabla 2) para clasificar al paciente en los grupos II a V. Las clases I-III corresponden a pacientes con NAC leve (riesgo de muerte bajo, entre 0,1-2,8%), la clase IV a pacientes con riesgo intermedio (riesgo de muerte entre 8,2-9,3%) y la clase V a pacientes con

28

riesgo elevado (riesgo de muerte entre 27-31%). De forma que se recomienda tratamiento ambulatorio en las clases I-II, salvo que exista hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) o saturación de oxígeno <90%), imposibilidad de tratamiento oral o existencia de condiciones sociales o psiquiátricas que hagan dudar del cumplimiento. En la clase III se recomienda observación en unidades de corta estancia y en las clases IV-V ingreso hospitalario. Ante acidosis respiratoria grave o insuficiencia respiratoria grave, necesidad de ventilación mecánica, shock, fracaso renal agudo que requiera diálisis, coma y progresión radiológica significativa, se propone el ingreso en UCI. Los pacientes con infección por el VIH o inmunodepresión por otra causa y las embarazadas no deben entrar en esta estrategia de decisión. Asimismo, los pacientes con disnea o derrame pleural (salvo que este sea mínimo) deben ingresar siempre independientemente de su PSI.

En la actualidad, el PSI es uno de los modelos pronósticos más utilizados y se encuentra incluido en las más importantes guías de práctica clínica del manejo de la NAC, que recomiendan su utilidad para la identificación de pacientes candidatos a realizar tratamiento ambulatorio^{12,15,29}. La escala PSI fue desarrollada para identificar a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad que podrían ser susceptibles de un tratamiento ambulatorio, y es en este contexto donde está mejor validada.

1.7.2. CURB65

En 1987 el comité de investigación de la British Thoracic Society (BTS) especificó unos criterios clínicos con el objetivo de identificar a los pacientes con más alto riesgo de muerte o de sufrir complicaciones en el transcurso de la infección. Estos criterios se obtuvieron a partir de un estudio prospectivo de 453 pacientes adultos ingresados por NAC en 25 hospitales británicos entre noviembre de 1982 y diciembre de 1983. Este estudio fue diseñado para determinar la etiología, factores pronósticos, mortalidad y evolución de la NAC⁴⁸. En él se identificaron varios factores de mal pronóstico, viéndose

que la muerte era más frecuente en mayores de 60 años, pero el riesgo de muerte aumentaba independientemente de la edad si alguno de los siguientes factores estaba presente al ingreso: frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 respiraciones por minuto, tensión arterial diastólica menor o igual a 60 mmHg, uremia mayor de 7 mmol/L, confusión, presión parcial de oxígeno inferior a 60 mmHg, leucocitosis mayor de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ o leucopenia inferior a $4 \times 10^3/\mu\text{L}$, y albúmina inferior a 35 g/L.

Según la BTS se podía considerar como un paciente de alto riesgo aquel que presentaba al menos dos de las siguientes variables:

- a) Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto.
- b) Urea $> 7 \text{ mmol/L}$.
- c) Presión arterial diastólica (PAD) $\leq 60 \text{ mmHg}$.

Además, se comprobó que estos pacientes presentaban un riesgo relativo de mortalidad 21 veces superior respecto al resto de pacientes.

Este modelo pronóstico fue validado en un estudio de 245 pacientes ingresados por NAC en 1991. De los factores pronósticos identificados en estudios previos hubo 8 que se asociaron a mortalidad en el análisis univariante, pero sólo la frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, la tensión arterial diastólica $\leq 60 \text{ mmHg}$, y la uremia $> 7 \text{ mmol/L}$ se mantenían predictivos en el análisis multivariante, lo que confirmaba el valor de los criterios publicados por la BTS en 1987. Observaron que la presencia de estas 3 variables tenía una sensibilidad del 70% y una especificidad del 84% para predecir mortalidad, identificando así a los pacientes de alto riesgo⁴⁹.

En 1996, Neill et al realizaron otro estudio en el que incluyeron 255 pacientes ingresados por NAC en un hospital de Nueva Zelanda. Su objetivo era determinar la sensibilidad y especificidad de la regla pronóstica previa de la BTS, pero modificada en cuanto que se

añadía la confusión mental como otro signo pronóstico completando el panel con 4 variables. Comprobaron que los pacientes presentaban un riesgo relativo de mortalidad 36 veces mayor si presentaban en el momento del ingreso al menos 2 de los 4 criterios mencionados. Este modelo pronóstico mostró una sensibilidad del 95% y una especificidad del 71%⁵⁰. A pesar de su sencillez, presentaba una limitación importante debido a que clasificaba a los pacientes únicamente en dos grupos (graves y no graves), lo que hacía que quedara excluida la identificación de los pacientes candidatos a ser dados de alta y tratados ambulatoriamente⁵¹.

En el año 2001 Lim et al sugirieron el índice CURB, derivado de los 4 criterios de gravedad identificados en el modelo anterior, como sistema de estratificación de los pacientes en clases de riesgo de mortalidad creciente y mejorando la estrategia del modelo previo que únicamente clasificaba a los pacientes en graves y no graves⁵². El acrónimo CURB hace referencia a “Confusion” (confusión), “Urea” (Urea >7 mmol/L), “Respiratory rate” (frecuencia respiratoria ≥30 respiraciones/min) y “Blood pressure” (presión arterial diastólica ≤60 mmHg o sistólica <90 mmHg).

Posteriormente, en el año 2003 se publicó un estudio multicéntrico realizado por Lim et al para desarrollar y validar un modelo de determinación del riesgo de muerte a 30 días que permitiese estratificar a los pacientes en diferentes grupos. Se combinaron los datos de 3 estudios prospectivos y se incluyeron un total de 1068 pacientes, de los que un 5% requirió ingreso en la UCI y la mortalidad a los 30 días fue del 9%⁴³. Para el diseño de este modelo se aplicó un análisis estadístico univariante para analizar la asociación entre la mortalidad a 30 días y cada una de las potenciales variables predictivas, y mediante un análisis de regresión logística se identificaron las variables predictivas independientes. El modelo de predicción clínica derivado se basó en el índice CURB y los factores pronósticos identificados, y fue validado en una cohorte.

En el análisis multivariante se identificaron dos nuevos factores, edad mayor o igual a 65 años y albúmina inferior a 30 g/L, que se asociaban de forma independiente a una mayor mortalidad a los 30 días. Basándose en estos resultados, la edad ≥65 años se añadió al índice CURB como otro factor de gravedad, transformando el coeficiente en CURB65. La albúmina no se incluyó en el modelo por no ser un parámetro disponible de forma rutinaria en el momento del ingreso, lo que hubiera dificultado el cálculo del modelo. En cambio, la edad es un parámetro fácilmente disponible y presenta una fuerte asociación con el pronóstico de la NAC como habían demostrado otros estudios⁴⁶.

El modelo CURB65 incluye 5 variables predictoras con una puntuación de 1 punto cada una (tabla 4). El coeficiente final calculado presenta un rango de 0-5 puntos, estratificando a los pacientes en 6 grupos o clases (0-5) según el riesgo de mortalidad a los 30 días tras el diagnóstico de la NAC (tabla 5).

Tabla 4. Escala pronóstica CURB65.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	PUNTUACIÓN
C Confusión (desorientación en tiempo, espacio o personal)	1
U Urea sérica >7 mmol/L (42 mg/dL)	1
R Frecuencia respiratoria ≥30/min	1
B Tensión arterial diastólica ≤60 mmHg o sistólica <90 mmHg	1
65 Edad ≥65 años	1

Tabla 5. Estratificación en grupos de riesgo CURB65 y tratamiento recomendado.

PUNTOS	MORTALIDAD (%)	LUGAR TRATAMIENTO
0	0,7	Tratamiento ambulatorio
1	2,1	-----
2	9,2	Sala de observación
3	14,5	-----
4	31	Ingreso hospitalario, valorar UCI
5	40	-----

Las clases 0 a 1 representan a pacientes con bajo riesgo (mortalidad 1,5%), la clase 2 corresponde a pacientes con riesgo intermedio (mortalidad 9,2%) y las clases 3 a 5 a

pacientes con alto riesgo (mortalidad 22%). Se recomienda el ingreso hospitalario cuando la puntuación es >1, sobre todo si existen otros factores asociados de gravedad como hipoxemia o afectación multilobar en la radiografía de tórax. Los pacientes con una puntuación CURB65 de 0 o 1 pueden ser tratados de forma ambulatoria, mientras que los pacientes con una puntuación de 2 (riesgo moderado de muerte) deben ser valorados para un tratamiento hospitalizado de corta duración o un tratamiento ambulatorio supervisado. Finalmente, los pacientes con una puntuación ≥ 3 deben ser ingresados, valorando aquellos con CURB65 4 o 5 para un posible traslado a la UCI.

La ventaja que ofrece el coeficiente CURB65 con respecto al PSI radica en la mayor simplicidad de cálculo y sencillez en su aplicación, ya que el primero solo utiliza 5 variables, mientras que el PSI utiliza 20. Además las variables del CURB65 son fáciles de obtener mediante una exploración física, sólo precisando análisis de laboratorio para la determinación de la urea.

Una versión simplificada (CRB65) que no requiere de la determinación de la urea sérica podría ser adecuada a la hora de tomar decisiones a nivel de atención primaria⁵³. Este modelo basado solo en variables clínicas, sin parámetros analíticos al eliminar la determinación de la urea, también fue evaluado en el trabajo publicado por Lim et al en 2003 y se comprobó que, al igual que el CURB65, era un modelo adecuado⁴³. El modelo CRB65 permite calcular un coeficiente con rango 0-4 estratificando a los pacientes con NAC según el riesgo de mortalidad. Se recomienda el ingreso en aquellos pacientes con 1 o más puntos⁵⁴. Los pacientes con puntuación 0 presentan bajo riesgo (mortalidad 1,2%) pudiendo recibir un tratamiento ambulatorio, los pacientes con 1 o 2 puntos CRB65 corresponden a pacientes de riesgo intermedio (mortalidad 8,5%) y los pacientes con 3 a 4 puntos corresponden a pacientes con elevado riesgo (mortalidad 31%) que requerirán ingreso hospitalario y valoración para su posible traslado a la UCI.

1.7.3. Otras escalas

En los últimos años se han desarrollado nuevos modelos pronósticos, incluyendo aquellos para predecir el ingreso en cuidados intensivos o para predecir tanto mortalidad como la necesidad de ingreso en UCI. Sin embargo, todavía es necesaria la validación de la mayoría de estos modelos en diferentes contextos y cohortes de pacientes.

En el año 2006, Myint et al propusieron el modelo SOAR para la evaluación de la gravedad de la NAC⁵⁵. Estos autores desarrollaron un estudio a partir de los datos de dos estudios previos prospectivos observacionales de pacientes con NAC hospitalizados. Diseñaron un nuevo modelo para la evaluación de la gravedad en pacientes de edad avanzada que incluía 4 criterios. Los criterios incluidos fueron la presión arterial sistólica, la oxigenación (medida por la variable $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), la edad y la frecuencia respiratoria, de allí su acrónimo SOAR (Systolic blood pressure, Oxygenation, Age and Respiratory rate). Del mismo modo que la escala CURB65, cada variable aporta un punto al coeficiente final que presenta un rango de 0-4. Tomando como punto de corte del modelo una puntuación ≥ 2 , la sensibilidad y especificidad obtenida por el modelo para predecir mortalidad a 6 semanas fue del 81% y del 59,3% respectivamente. Los autores proponen estos nuevos criterios como una herramienta alternativa para una mejor identificación de la NAC grave en pacientes de edad avanzada, debido a que excluye las variables de la presencia de confusión mental y los niveles de urea que podrían ser variables confusoras ya que se encuentran elevadas en un gran número de pacientes geriátricos. Sin embargo, cuando compararon este modelo con los criterios de la BTS (CURB65), no mostró una mejora de la capacidad predictiva de mortalidad.

En la misma línea, el grupo del Hospital de Galdakao desarrolló otra escala de gravedad, la SCAP score (Severity Community Acquired Pneumonia score) que fue derivada y posteriormente validada para la predicción de mortalidad intrahospitalaria y/o necesidad de ventilación mecánica y/o shock séptico⁴⁴. En el análisis multivariante identificaron 8

factores predictivos independientes que constituyeron las variables de la escala. La escala incluyó 2 criterios mayores: pH arterial <7,3 y presión sistólica <90 mmHg; y 6 menores: confusión o estado mental alterado, frecuencia respiratoria >30/min, urea >30 mg/dL, pO₂ arterial <54 mmHg o pO₂/FiO₂ <250 mmHg, edad ≥ 80 años, y afectación multilobar en la radiografía de tórax. A cada variable se le asignó una puntuación pudiendo clasificar a los pacientes en 5 categorías o clases de riesgo: clases 0-1 (0-9 puntos) riesgo bajo, clase 2 (10-19 puntos) riesgo intermedio, y clases 3-4 (>20 puntos) riesgo elevado. Se recomienda que los pacientes con >10 puntos ingresen, mientras que el resto (clases 0-1) pueden ser tratados ambulatoriamente. Este modelo presentó un área bajo la curva de 0,92 y resultó ser mejor en la identificación de pacientes que evolucionan a una NAC grave que las escalas CURB65 y PSI.

En 2007, la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) elaboraron una nueva escala de gravedad para predecir mejor el perfil de los pacientes que requieren ingreso en UCI²⁹. Dicha escala incluye 2 criterios mayores: ventilación mecánica invasiva y shock séptico con necesidad de vasopresores; y 8 criterios menores: frecuencia respiratoria >30/minuto, pO₂/FiO₂ <250 mmHg, infiltrado multilobar en la radiografía de tórax, confusión/desorientación, uremia >20 mg/dL, leucopenia (<4 leucocitos x 10³/μL), trombopenia (<100 plaquetas x 10³/μL), hipotermia (<36 °C), e hipotensión requiriendo fluidoterapia agresiva. La presencia de un criterio mayor o al menos tres criterios menores indicará la necesidad de ingreso en la UCI. Aunque la capacidad predictiva de este modelo ha sido validada recientemente⁵⁶, la obviedad de los criterios mayores limita su operatividad.

Recientemente, Charles et al han diseñado una nueva escala de gravedad, denominada SMART-COP, enfocada únicamente a la predicción de la necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo⁴⁵. Esta escala está compuesta por 8 variables clínicas y de laboratorio con diferentes puntos de corte para diferentes grupos de edad. Las

variables que la componen son: presión sistólica baja, afectación radiológica multilobar, albúmina baja, frecuencia respiratoria alta, taquicardia, confusión, oxigenación baja, y pH bajo. A cada una de las 8 variables se le otorga una puntuación y los pacientes quedan estratificados en 4 grupos de riesgo según su necesidad de soporte intensivo: riesgo bajo (0-2 puntos), riesgo moderado (3-4 puntos), riesgo alto (5-6 puntos), y riesgo muy elevado (>6 puntos). Se trata de un modelo sencillo y práctico para predecir la necesidad de soporte vasopresor o ventilatorio intensivo, siendo un complemento en la valoración de la gravedad de la NAC.

La utilidad de los modelos generales de predicción, como la puntuación APACHE II, también ha sido probada en pacientes con NAC. El APACHE II, acrónimo de "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II", es una escala de gravedad publicada en 1985 por Knaus et al que estratifica la gravedad de los pacientes que ingresan en UCI mediante el cálculo de un coeficiente⁵⁷. En 2007, Tamm et al publicaron un trabajo en el que clasificaron la gravedad de los pacientes con NAC incluidos en su serie mediante el modelo predictivo específico PSI y el modelo general APACHE II. Sin embargo, no compararon la capacidad predictiva de estos dos modelos⁵⁸. En otro estudio realizado en 2008, sí que se comparó la capacidad de predecir mortalidad a 30 días de la escala APACHE II respecto a la CURB65 y la CRB65 pero en pacientes con neumonía por SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina). El modelo general APACHE II superó a los modelos específicos CURB65 y CRB65 en la valoración inicial del pronóstico⁵⁹. Este mismo año se ha publicado un estudio en el que se han comparado las escalas CURB65, PSI y APACHE II para predecir mortalidad a 28 días y mortalidad durante el ingreso en 278 pacientes con NAC. A pesar de que estas tres escalas presentan una capacidad predictora similar, parece que la APACHE II clasifica mejor la NAC grave⁶⁰. Sin embargo, el reducido número de estudios realizados hasta la fecha no apoyan el uso de los modelos generales sobre los modelos específicos de neumonía en el manejo de la NAC. Asimismo, la ausencia de investigaciones metodológicamente

sólidas en este campo indica que es un tema en buena parte sin resolver, siendo necesaria la realización de más estudios de comparación en poblaciones independientes.

1.7.4. Limitaciones

Las escalas de gravedad más robustas, validadas y recomendadas por las principales sociedades científicas son el PSI y el CURB65. Varios estudios han comparado la capacidad de estas escalas para identificar a los pacientes con mayor riesgo de fallecer a los 30 días y han demostrado que PSI y CURB65 tienen una capacidad predictora similar^{61,62}. Sin embargo, tanto la escala PSI como la CURB65 presentan limitaciones en la predicción de mortalidad y en la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo.

La escala PSI es superior identificando pacientes de bajo riesgo que pueden ser tratados de forma ambulatoria, pero en pacientes que sufren NAC grave o que requieren hospitalización puede subestimar la gravedad de la NAC. Esto puede ocurrir especialmente en pacientes jóvenes sin enfermedades concomitantes, debido probablemente a la importancia dada en esta escala a la edad y a la comorbilidad. Por ello, hasta un 40% de los pacientes con NAC que son hospitalizados pueden ser asignados a clases de riesgo bajo por la escala PSI¹². Un estudio realizado en 1.339 pacientes con NAC que requirieron ingreso en la UCI demostró que hasta el 27% de estos pacientes habían sido asignados a clases de riesgo bajo por la escala PSI (I-III)⁶³. Estos datos muestran la importancia y la necesidad del juicio clínico en la evaluación de la gravedad de la NAC.

En la práctica clínica, la mayor limitación de la escala PSI es la complejidad de su cálculo, ya que utiliza 20 variables con diferentes ponderaciones y es muy difícil de memorizar. Por lo que para su uso generalizado en los servicios de urgencias son precisas herramientas informáticas que ayuden a determinar la clase de riesgo y a disminuir el tiempo necesario para su cálculo.

Por otro lado, la escala CURB65 parece identificar mejor aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad, pero tiene el inconveniente de no haber sido validada en pacientes mayores de 65 años, lo que limita su utilización en esta población¹⁵. La escala CURB65 tampoco valora alteraciones vitales clave, no incluidas en el score, como la saturación arterial de oxígeno que es un importante signo vital que por sí solo puede conducir a la necesidad de ingreso hospitalario⁶⁴. La ventaja del CURB65 es que se trata de una escala muy simple, fácil de memorizar y de usar.

Una limitación que comparten ambas escalas es el hecho de que no tienen en cuenta factores como la situación social, la capacidad del paciente de tomar la medicación oral o de cumplir el tratamiento, la presencia de hipoxemia o comorbilidades descompensadas no recogidas por estas escalas, y que pueden decidir la necesidad de hospitalización en pacientes asignados en clases de bajo riesgo^{29,65}.

Como se ha dicho, la escala PSI identifica aquellos pacientes de riesgo bajo que podrán ser tratados de forma ambulatoria, mientras que la CURB65 identifica mejor los pacientes de mayor riesgo. Por ello, algunos autores han sugerido la utilización de ambas escalas dado que cada una es diferente y complementaria⁶⁶.

En cuanto a la evaluación de la necesidad de ingreso en UCI, ninguna de estas dos escalas fue diseñada para ello, a diferencias de los sistemas SCAP⁴⁴, ATS/IDSA²⁹ y SMART-COP⁴⁵. Sin embargo, debido a la falta de suficientes estudios de validación externa y porque tampoco hay evidencia científica de que mejoren los resultados, estos modelos deben interpretarse con cautela.

Es muy importante subrayar que ninguna escala de gravedad presenta unos valores predictivos incuestionables para definir el riesgo de muerte, por lo que en la decisión de ingreso hospitalario las escalas representan una ayuda complementaria al juicio clínico,

que es en definitiva el que debe prevalecer. El juicio clínico permite tomar la decisión de ingreso hospitalario o no de forma individualizada para cada paciente, ponderar el efecto de circunstancias adicionales (grado de estabilidad de las enfermedades coexistentes) y considerar, además, los aspectos personales y los factores sociales y psicológicos de cada paciente²⁹. En los casos más graves, el juicio clínico del médico debe racionalizar el uso de una escala pronóstica adicional dirigida a identificar el perfil de aquellos pacientes susceptibles de ser ubicados en unidades de críticos¹⁵.

Aunque es obvio que es necesario disponer de una herramienta predictora que nos permita evaluar la gravedad de la NAC y de este modo orientar al clínico en la toma de decisiones, actualmente no hay acuerdo sobre cuál es el mejor método a utilizar⁵¹.

1.8. TRATAMIENTO DE LA NAC

El tratamiento de la NAC es casi siempre empírico y debe establecerse tras valorar la gravedad del cuadro, la etiología más probable y la prevalencia de las resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestro entorno¹⁶. Es muy importante iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible, dentro de las 4-8 primeras horas tras su llegada al servicio de urgencias, reduciendo así la mortalidad y la estancia hospitalaria^{67,68}. Una vez instaurada la terapia antimicrobiana, hay que llevar a cabo una reevaluación periódica de la gravedad del paciente ingresado con NAC, empezando por las 24-48 horas, para poder ajustar o modificar el tratamiento de forma apropiada y, de este modo, evitar la morbilidad del sobretratamiento o las complicaciones del subtratamiento¹².

La duración del tratamiento es variable y vendrá condicionada por la gravedad del cuadro, la existencia de enfermedades basales, la presencia de bacteriemia, la evolución de la NAC y el agente etiológico responsable. Habitualmente, las NAC se tratan durante 10 a 14 días, aunque se está intentando aplicar unas pautas estándar de 5 a 7 días con el uso de antibióticos de primera línea, teniendo en cuenta sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas. Así se intenta disminuir el consumo de fármacos, favorecer una mejor cumplimentación y posibilitar la disminución de resistencias⁶⁹. El tratamiento deberá mantenerse hasta 48 o 72 horas después de la apirexia y durante un mínimo de 5 días⁶⁹, excepto en los casos de NAC tratadas con azitromicina en las que la duración sería de 3 días, cuando la utilicemos en asociación con otro antibiótico, ya que no está recomendado en nuestro medio el uso de macrólidos en monoterapia para la NAC, salvo diagnóstico firme de germen sensible (por ejemplo, *Mycoplasma pneumoniae*). En cambio, las neumonías causadas por bacterias piógenas podrían tratarse durante 7 a 10 días, mientras que si el agente causal es *P. aeruginosa* el tratamiento deberá prolongarse a 2 semanas⁶⁸. Las neumonías causadas por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* se tratarán entre 10 y 14 días, aunque un estudio ha demostrado también una buena evolución con dosis de 750 mg de

levofloxacino durante 5 días⁷⁰. En los casos de infección necrosante, sería recomendable mantener el tratamiento al menos durante 3 semanas, y en general, hasta la desaparición de la imagen de neumonía cavitada.

En la tabla 6 se muestran las pautas de tratamiento y las dosis recomendadas para el tratamiento antibiótico empírico de la NAC según la nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2010¹⁵.

Además, como indican las guías clínicas^{12,16}, en todos los pacientes con NAC habría que seguir una serie de medidas generales. Se debería recomendar a estos pacientes hacer reposo, beber abundantes líquidos para mantener una correcta hidratación y no fumar. Ante la presencia de dolor torácico, se debería aliviar el dolor con analgésicos simples como el paracetamol, así como administrar antitérmicos para disminuir la fiebre. En pacientes con NAC grave habría que emplear medidas de soporte, como oxigenoterapia (su objetivo es mantener una saturación arterial de oxígeno $\geq 90\%$ o presión arterial de oxígeno > 60 mmHg), ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria aguda grave, junto con reposición de líquidos y/o aminas presoras para mantener la tensión arterial adecuada. Por otro lado, las vacunas para la prevención de la gripe y la enfermedad neumocócica son de gran efectividad para prevenir la NAC²⁹. La vacuna antigripal ha demostrado ser efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad viral, tanto en ancianos como en jóvenes, así como para disminuir la tasa de NAC postgripales. La vacuna antineumocócica del adulto previene de las formas bacteriémicas mientras que la vacunación conjugada infantil ha disminuido la tasa de neumonías neumocócicas además de en los niños vacunados, en los adultos convivientes con los mismos, y también previene la bacteriemia, meningitis o infección de cualquier lugar estéril¹⁶. Por ello, en los pacientes con NAC deben tenerse en cuenta los antecedentes sobre estas vacunas en el momento de la evaluación clínica y, en caso necesario, recomendarles su administración⁶⁸.

Tabla 6. Pautas, dosis y vías de administración del tratamiento antibiótico en la NAC.

Tratamiento ambulatorio			
Tratamiento	Vía	Dosis	Días
Moxifloxacino o levofloxacino		400mg/24h 500mg/24h	5-7
Amoxicilina o amoxicilina/clavulánico	Oral	2g/12h 875/125mg/8h	7
+ 1 macrólido: Axitromicina Clarithromicina		500mg/24h 1.000mg/24h	3-5 7
Tratamiento paciente ingresado en planta			
Tratamiento	Vía	Dosis	Días
Cefalosporinas de 3 ^a generación: Cefotaxima o Ceftriaxona o amoxicilina/clavulánico	Intravenosa	1-2g/8h 1g/24h 1-2g/200mg/8h	7-10
+ 1 macrólido: Axitromicina o Clarithromicina		500mg/24h 500mg/12h	
Levofloxacino en monoterapia	Oral (inicio)	750mg/24h	
Tratamiento paciente ingresado en UCI			
Tratamiento	Vía	Dosis	Días
Cefalosporina no antipseudomónica (dosis altas): Ceftriaxona Cefotaxima	Intravenosa	2g/24h 2g/6-8h	
+ 1 macrólido: Axitromicina Clarithromicina		500mg/día 500mg/12h	7-14
Alternativa: levofloxacino (en lugar de macrólido)	Intravenosa	500mg/12h	
Sospecha de aspiración			
Tratamiento	Vía	Dosis	Días
Amoxicilina/clavulánico	Intravenosa	2g/200mg/8h	14
Alternativa: Moxifloxacino o ertapenem o clindamicina		400mg/24h 1g/24h 600mg/8h	
Sospecha de infección por <i>P. aeruginosa</i>			
Tratamiento	Vía	Dosis	Días
Piperacilina-tazobactam o cefepima o carbapenem (imipenem o meropenem)		4-0,5g/6-8h 2g/12h 1g/8h	
+ 1 quinolona: Ciprofloxacino Levofloxacino	Intravenosa	400mg/8h 500mg/12h	14
Alternativa: aminoglucósido (en lugar de quinolona): Tobramicina o Amikacina		6mg/Kg/24h 15mg/Kg/24h	

1.9. BIOMARCADORES EN LA NAC

Un marcador biológico o biomarcador se define como una característica biológica que puede medirse de manera objetiva y que sirve como indicador de un proceso biológico normal, de un proceso patológico o de la respuesta a una intervención terapéutica⁷¹.

Los primeros biomarcadores que se utilizaron en la práctica clínica fueron indicadores fisiológicos como la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca o la presión sanguínea. Estos biomarcadores están directamente relacionados con la fisiopatología de la enfermedad y son fácilmente accesibles, por lo que siguen formando parte de la práctica médica habitual. Pero no fue hasta el siglo XX, con los grandes avances que tuvieron lugar en campos como la bioquímica, cuando aparecieron nuevos biomarcadores que se evaluaban a través de fluidos corporales como la sangre, el plasma y diferentes tejidos⁷².

Los biomarcadores pueden clasificarse basándose en sus diferentes aplicaciones para la práctica clínica. De esta forma, podemos distinguir 4 tipos principales de biomarcadores⁷¹:

- a) Biomarcadores con valor diagnóstico, gracias a los cuales es posible identificar pacientes con una patología concreta o una condición de salud anormal. Dentro de este grupo se puede incluir aquellos biomarcadores que permiten la estratificación de pacientes, estos biomarcadores realizan un diagnóstico más específico de la enfermedad clasificando a los pacientes en subgrupos.
- b) Biomarcadores con capacidad predictiva, que permiten predecir la posibilidad de desarrollar una patología antes de que se produzcan síntomas de la misma, es decir, predicen el riesgo de sufrir una patología en el futuro.
- c) Biomarcadores con utilidad pronóstica, estos biomarcadores proporcionan información sobre el posible curso de la patología, anticipando los posibles cambios que pueden producirse en el curso de la enfermedad así como su posible prolongación en el tiempo.

- d) Biomarcadores de respuesta, que permiten predecir cómo responderá un paciente frente a un tratamiento concreto y monitorizar la respuesta clínica.

En los últimos años la utilización de biomarcadores plasmáticos se ha extendido en la práctica clínica de numerosas disciplinas médicas. En el caso de la neumonía adquirida en la comunidad, un biomarcador útil en la práctica clínica de rutina debería conseguir uno o más de los siguientes objetivos: ayudar a establecer un diagnóstico rápido y fiable, proporcionar información sobre el pronóstico, seleccionar a los pacientes más susceptibles de beneficiarse de una intervención específica, reflejar la eficacia o la falta de eficacia de una intervención específica, advertir por adelantado la progresión de la enfermedad, y seguir presentando niveles elevados mientras la enfermedad continúe o se produzcan infecciones sucesivas, respondiendo siempre a los estímulos infecciosos. Además, el biomarcador ideal tendría que poder analizarse de forma rápida y fácil y con un gasto económico justificado⁷³.

En las últimas décadas se ha despertado un gran interés en la búsqueda y la validación de biomarcadores que puedan ayudar en todas las etapas del manejo de la NAC. Los numerosos estudios realizados sobre la NAC, así como otros que actualmente están en curso, tienen por objetivo evaluar el papel de los biomarcadores en el diagnóstico diferencial, en la determinación de la gravedad, en la predicción del fallo de tratamiento, guiando la duración del tratamiento antibiótico y en la predicción de la mortalidad.

En la NAC, como en cualquier otro proceso infeccioso, una adecuada respuesta a la infección es un fenómeno complejo que requiere de un apropiado y oportuno tratamiento antibiótico, así como una adecuada respuesta inflamatoria inicial para contener la proliferación y diseminación de los microorganismos, seguida por una respuesta antiinflamatoria compensatoria que restaure la homeostasis inicial. Si existe una excesiva respuesta inflamatoria o una exagerada respuesta antiinflamatoria pueden producirse

efectos negativos que complicarán la resolución de la NAC. Un adecuado conocimiento de este sensible equilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio y de los mediadores que intervienen en él podría ser de gran ayuda para identificar la presencia de la NAC y valorar su gravedad así como su posible evolución⁷⁴. Por ello, en los últimos años, el papel que desempeñan los diferentes biomarcadores en la respuesta inflamatoria está adquiriendo cada vez mayor importancia. Además de la respuesta inflamatoria, otros fenómenos como la activación del sistema de la coagulación-fibrinolisis o incluso procesos más tardíos, como la apoptosis, juegan un papel fundamental en la NAC y pueden convertirse en fuente de potenciales biomarcadores.

En la tabla 7 se muestran los principales biomarcadores que, hasta la fecha, han sido o están siendo candidatos a estudio⁷³.

Tabla 7. Biomarcadores de utilidad en la NAC estudiados en las dos últimas décadas⁷³.

	Disponibles	Potenciales
Biomarcadores de inflamación	TNF-α Lactato	IL-1β IL-6 IL-10
Biomarcadores de coagulación	Plaquetas Fibrinógeno Tiempo de tromboplastina parcial activada	Proteína C Dímero D Complejos trombina/antitrombina Fragmento 1.2 de la protrombina
Biomarcadores de infección	Proteína C reactiva Procalcitonina Urea Leucocitos Endotoxina Reacción en cadena polimerasa	Proadrenomedulina BNP (péptido natriurético B) Neopterina sTREM-1 HMGB-1
Biomarcadores de estrés	Cortisol	Copeptina

1.9.1. Biomarcadores y diagnóstico de la NAC

Entre los biomarcadores que pueden ayudar al diagnóstico de la NAC se encuentran los biomarcadores clásicos, proteína C reactiva (PCR) y recuento leucocitario (WBC), a los que se han unido en los últimos años la procalcitonina (PCT), las citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL-1β, IL-6 e IL-10), sTREM-1, entre otros⁷³. Sin embargo, la

utilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de la NAC y la identificación de la etiología de la enfermedad continúa siendo un motivo de controversia.

Los biomarcadores más ampliamente estudiados hasta el momento han sido la proteína C reactiva y la procalcitonina. Algunos estudios observacionales indican que la PCR puede ser útil en la identificación de los pacientes con NAC^{75,76,77}. Mientras que otros estudios han demostrado una baja sensibilidad y especificidad de la PCR en el diagnóstico diferencial de las infecciones del tracto respiratorio inferior^{78,79,80}. Por lo tanto, la PCR parece tener un valor limitado como predictor de la presencia de neumonía, que no puede ser confirmado debido a que no existen estudios prospectivos de intervención^{73,81}. La PCT presenta una mayor precisión diagnóstica que la PCR, lo que podría deberse a que ésta puede aumentar sus niveles por cualquier otra causa de inflamación. Un meta-análisis realizado por Simon et al en 2004 concluyó que la PCT fue más sensible (85% vs 78%) y específica (83% vs 69%) en comparación con la PCR en la diferenciación de la inflamación por infección bacteriana de aquella por causas no infecciosas en pacientes hospitalizados³⁶. Asimismo, la PCT resultó ser más sensible para diferenciar la etiología bacteriana de la viral. En la misma línea, un estudio retrospectivo publicado recientemente también confirmó una mayor precisión diagnóstica de la PCT para distinguir la NAC de otros diagnósticos cuando se comparó con los marcadores clásicos PCR y WBC⁸². Sin embargo, algunos estudios indican que la PCT no parece ser un marcador importante para el diagnóstico de la NAC^{83,84} y que presenta una menor capacidad para el diagnóstico de la infección bacteriana que la PCR y el WBC⁸⁵.

Es importante destacar que únicamente los estudios controlados aleatorizados pueden resolver las controversias encontradas en la bibliografía. Estos estudios de intervención en pacientes con NAC sólo se han llevado a cabo para la PCT, pero no para la PCR. Por

lo que serán necesarios estudios de intervención para poder comparar correctamente estos dos marcadores biológicos⁷³.

La respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio inferior es desencadenada por productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) o el peptidoglicano, que estimulan la liberación de una serie de mediadores inflamatorios y factores procoagulantes. Estos factores, o incluso la propia determinación de la endotoxina bacteriana (LPS), podrían constituir biomarcadores indicativos de la infección⁸⁶. Las citoquinas son producidas localmente en el pulmón, en el lugar de la infección, y no se detectan en el suero. Esta compartimentalización en la producción de citoquinas puede explicar porque su detección en suero no es un método de diagnóstico útil. Además su determinación se ve limitada debido a que presentan una vida media corta, con niveles en sangre variables, transitorios y poco específicos. De hecho, la IL-1 y el TNF-α están presentes en concentraciones muy bajas (picomoles) en la mayoría de situaciones infecciosas y por lo tanto son difíciles de medir⁸⁷. Únicamente la IL-6 presenta una cinética más estable y puede encontrarse en grandes cantidades en el suero, por lo que puede ser de utilidad para el diagnóstico de la infección siendo la citoquina más estudiada. En estos trabajos niveles elevados de IL-6 se han asociado con neumonía neumocócica y se han considerado factor pronóstico en neumonía severa⁸⁸.

El sTREM-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1) se ha incluido recientemente como un biomarcador potencialmente útil para el diagnóstico de la NAC. Pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, está involucrado en la respuesta inflamatoria por productos microbianos y es expresado en la superficie de los neutrófilos, monocitos y macrófagos⁸⁹. Este receptor existe en dos formas, una forma unida a la membrana y una forma soluble (sTREM-1). En el primer estudio llevado a cabo en 2004, Gibot et al analizaron los niveles de sTREM-1 en el lavado bronco-alveolar (BAL) de 148 pacientes con sospecha de neumonía y que recibieron ventilación mecánica⁹⁰. Los

pacientes con neumonía (bacteriana o fúngica) presentaron niveles más elevados que los pacientes sin neumonía, siendo superior en este sentido a los criterios clínicos y a otros biomarcadores (TNF- α e IL-1 β). Phua et al en 2006 estudiaron los niveles séricos de sTREM-1 en 150 pacientes con NAC, EPOC y exacerbaciones de asma y en 62 controles sanos⁹¹. Los niveles de sTREM-1 más elevados se detectaron en los pacientes con neumonía, seguidos de los pacientes con EPOC, con asma y por último los controles. Sin embargo, no encontraron ninguna relación entre los niveles de sTREM-1 y el pronóstico de la NAC (ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica y duración de la estancia hospitalaria). Varios estudios publicados este mismo año en pacientes con NAC han demostrado que la determinación de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en las primeras horas puede proporcionar información útil sobre la etiología de la infección, presentando una buena capacidad para distinguir la NAC típica de la atípica⁹² y para identificar a los pacientes con bacteriemia⁹³.

Continuamente otros nuevos biomarcadores están siendo descubiertos en modelos experimentales de neumonía y evaluados en investigaciones clínicas. En el futuro, muchos de estos marcadores serán propuestos para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la NAC.

1.9.2. Biomarcadores y pronóstico de la NAC

En el manejo de la NAC es crucial la evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad. Por ello, las guías clínicas de las principales sociedades científicas^{12,15,29} recomiendan el uso de las escalas pronósticas, PSI y CURB65, como un apoyo al juicio clínico. Estas escalas han demostrado su capacidad para predecir la mortalidad y se correlacionan con la gravedad del paciente, la duración de la estancia hospitalaria, el reingreso en los 30 días tras el alta o la necesidad de ventilación mecánica o de ingreso en UCI. Sin embargo, como se indicó anteriormente, las escalas presentan una serie de limitaciones

En este contexto, numerosos estudios exploran el valor pronóstico de diversos marcadores biológicos en pacientes con NAC que pudieran aportar información adicional a las escalas, ya sea de forma independiente o asociados a ellas, y facilitar la valoración clínica inicial del paciente con NAC.

En general, los biomarcadores más estudiados han sido la PCR y la PCT. La PCR tiene su utilidad en el pronóstico y evolución de la NAC^{75,94}, así como en la estratificación del riesgo de infección y monitorización de la respuesta al tratamiento⁹⁵. Sin embargo, algunos autores han observado que la PCR no se correlaciona bien con las escalas pronósticas⁸². La PCT también es un marcador biológico útil en la predicción del riesgo de mortalidad y en la decisión de administrar tratamiento antibiótico. En un estudio prospectivo llevado a cabo en 545 pacientes con NAC, los niveles elevados de PCT se correlacionaron con el aumento de la gravedad de la NAC según la escala PSI, mientras que la PCR y el WBC no mostraron esta relación con la gravedad⁸². En otro estudio en el que se realizó una determinación seriada de PCT en 472 pacientes admitidos en UCI se demostró su utilidad como predictor de mortalidad, pero los niveles elevados de PCR o de WBC no tenían esta capacidad predictiva⁹⁶. En 2008, Krüger et al compararon el valor pronóstico de la PCT al ingreso con la PCR, el WBC y la escala CRB65⁹⁷. El estudio incluyó 1.671 pacientes con NAC a los que se realizó un seguimiento durante 28 días. La PCT resultó ser un biomarcador superior en la predicción de la gravedad y mortalidad de la NAC comparado con los marcadores clásicos PCR y WBC, y presentó una capacidad pronóstica similar a la de la escala CRB65. Sin embargo, otros autores, han encontrado poca ventaja en el uso de la PCT respecto a la PCR, que es un marcador biológico más asequible^{94,98}.

Un número considerable de moléculas relacionadas con los procesos inflamatorios se han estudiado en relación a la gravedad y pronóstico de la NAC. Así, el TNF-α, una citoquina que induce la activación del endotelio, se encuentra elevado en suero tras el

inicio de la NAC, asociándose con el mal pronóstico de la enfermedad y con un mayor riesgo de mortalidad. También el nivel plasmático elevado de la citoquina IL-6, es un factor independiente de pronóstico y mortalidad en la NAC. La IL-10 parece tener un comportamiento similar. En 2005, Yende et al llevaron a cabo un estudio sobre 3.075 voluntarios sanos con un seguimiento a 6,5 años, de los cuales 162 sufrieron NAC requiriendo ingreso hospitalario⁹⁹. En este trabajo observaron un mayor riesgo para aquellos pacientes con niveles plasmáticos basales más elevados de IL-6 y TNF-α, disminuyendo el riesgo a medida que lo hacían las concentraciones de ambos marcadores. En 2007, el estudio multicéntrico realizado por Kellum et al (GenIMS study) que incluía 1.886 pacientes con NAC demostró una clara correlación entre los niveles de las citoquinas (IL-6 e IL-10) y el riesgo de mortalidad¹⁰⁰. Los pacientes con niveles elevados de IL-6 e IL-10 tenían un riesgo de mortalidad 20,5 veces mayor que los pacientes con niveles bajos de ambas citoquinas. Yende et al diseñaron un estudio de seguimiento a 1 año de una cohorte de 1.799 pacientes con NAC hospitalizados y dados de alta¹⁰¹. Al año 1.512 pacientes estaban vivos y con signos vitales normales, mientras que 307 pacientes habían muerto. Concentraciones plasmáticas más elevadas de IL-6 e IL-10 al alta hospitalaria se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad. Además, niveles altos de IL-6 estaban asociados con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, cáncer, infecciones e insuficiencia renal. Estos resultados indicaron que los niveles de citoquinas medidos al final de la hospitalización podrían tener mayor capacidad pronóstica que su medición en las primeras fases de la NAC. Recientemente, un estudio prospectivo sobre 685 pacientes con NAC hospitalizados ha confirmado que los niveles elevados de IL-6 e IL-10 en las primeras 24 horas se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad a 30 días¹⁰².

Por su parte, la proteína HMGB-1 (High Mobility Group Box-1) es una proteína no histónica asociada con la cromatina que tiene una doble función dependiendo del estado en que se encuentre la célula. En condiciones basales se encuentra en el núcleo

favoreciendo la interacción de ciertos factores de transcripción con el ADN, mientras que en condiciones de inflamación es secretada al espacio extracelular donde actúa como una citoquina proinflamatoria¹⁰³. Parece ser un marcador prometedor de la gravedad de la NAC ya que se han observado niveles elevados en suero y que persisten 1 semana después del alta hospitalaria en pacientes con sepsis grave¹⁰⁴. Un estudio llevado a cabo en 122 pacientes con NAC demostró que niveles elevados de HMGB-1 se asociaban con la mortalidad, pero no se puede considerar un marcador pronóstico útil debido a que estos niveles persistían elevados en pacientes que no sufrieron complicaciones¹⁰⁵. Otros estudios han encontrado niveles más elevados de esta proteína en pacientes con NAC respecto a controles sanos pero no han demostrado su utilidad en el manejo de la NAC^{106,107}. Por ello, serán necesarias más investigaciones para poder entender la actividad biológica de la proteína HMGB1 sérica en situaciones de infección o sepsis.

En cuanto a los marcadores de coagulación, la escasez de grandes estudios limita nuestro conocimiento sobre su valor pronóstico. Bien es sabido que existe una importante interacción entre los mecanismos de la inflamación y la coagulación, siendo ambos activados por infecciones graves¹⁰⁸. Entre los marcadores que se han sugerido como predictores de mal pronóstico se encuentran el fragmento 1.2 de la protrombina, los complejos trombina-antitrombina generados por la formación de complejos de la trombina con su inhibidor natural, y el dímero D, un producto de degradación de la fibrina indicativo no sólo de la coagulación, sino también de la fibrinólisis. Un estudio sobre 302 pacientes con NAC que requirieron ingreso hospitalario investigó de forma prospectiva la relación de los niveles plasmáticos de dímero D y la mortalidad¹⁰⁹. Se observó una correlación entre los niveles de dímero D y las escalas PSI y APACHE II y una fuerte asociación de los niveles elevados de dímero D con la mortalidad. Otros autores han encontrado resultados similares, correlacionando los niveles de dímero D con la gravedad de la NAC evaluada mediante diferentes escalas (PSI, CURB65 y APACHE II) y relacionando sus concentraciones elevadas con la mortalidad¹¹⁰, mientras que niveles plasmáticos de

dímero D <500 ng/mL en las primeras horas pueden identificar a pacientes de bajo riesgo de mortalidad a corto plazo¹¹¹. En 2009, Milbrandt et al examinaron los niveles plasmáticos de diferentes marcadores de coagulación en una cohorte de 939 pacientes con NAC hospitalizados (GenIMS study). El dímero D y los complejos trombina-antitrombina fueron más elevados en aquellos pacientes que desarrollaron sepsis grave y en aquellos que murieron a los 90 días. También aumentaban sus niveles conforme aumentaba la gravedad de la NAC y persistían a lo largo del tiempo en los pacientes que necesitaban seguir ingresados¹¹². Otro artículo publicado en 2010 exploró el papel de las plaquetas como posible marcador de gravedad en una cohorte de 500 pacientes con NAC ingresados¹¹³. Los resultados obtenidos indican que la trombocitopenia y la trombocitosis se asocian significativamente con la mortalidad en pacientes con NAC, presentando una capacidad predictiva de mortalidad superior a la del WBC.

Entre los biomarcadores de estrés, el cortisol y más recientemente la copeptina se han relacionado con la gravedad y mortalidad de la NAC. Los niveles elevados de cortisol son un buen marcador pronóstico en la sepsis, pero su utilidad en la NAC está todavía en duda. Por ello, Christ-Crain et al llevaron a cabo un estudio en 278 pacientes con NAC y observaron que los niveles iniciales de cortisol (libre y total) eran buenos marcadores de gravedad y mortalidad¹¹⁴. Sus niveles aumentaban con la gravedad de la NAC evaluada por la escala PSI, mientras que esto no ocurría para los biomarcadores clásicos PCR y WBC. Además, los niveles de cortisol libre y de cortisol total presentaron mejor valor predictivo de mortalidad que el resto de biomarcadores (PCT, PCR y WBC) y similar al de la escala PSI. Estos resultados fueron confirmados un año más tarde en una cohorte de 72 pacientes con NAC grave ingresados en la UCI¹¹⁵. En este caso los niveles de cortisol total fueron mejores predictores de la gravedad y mortalidad de la NAC grave que otros biomarcadores (PCR, WBC y dímero D) y que las escalas pronósticas CURB65 y APACHE II. Sin embargo, una limitación notable del cortisol es que su determinación no es útil en pacientes que reciben esteroides.

La copeptina es uno de los fragmentos proteicos que se desprenden durante el procesamiento que experimenta la provasopresina para dar lugar a la vasopresina¹¹⁶. Por tanto, como el cortisol, la copeptina refleja la respuesta individual al estrés pero en un nivel superior (la vasopresina estimula el eje hipotálamo-hipofisario) a diferencia del cortisol que refleja la respuesta individual al estrés a un nivel más periférico (glándulas suprarrenales)¹¹⁷. En 2007, Müller et al investigaron la utilidad de la copeptina en una cohorte de 373 pacientes con NAC¹¹⁸. Los niveles de copeptina en suero aumentaban con la gravedad de la NAC, estratificada por la escala PSI, y predecían la mortalidad con un área bajo la curva (AUC) superior a la PCR y el WBC, y similar a la PCT. Un reciente estudio llevado a cabo por Krüger et al en 370 pacientes con NAC hospitalizados, de los cuales 85 habían recibido pretratamiento antibiótico, pone de manifiesto que los niveles séricos de copeptina son indicadores de gravedad únicamente en aquellos pacientes que no han recibido pretratamiento antibiótico pero no es así en los que sí que lo han recibido¹¹⁹.

Otras prohormonas peptídicas involucradas en la homeostasis cardiovascular/osmótica como los miembros de la familia de los péptidos natriuréticos han sido estudiadas como biomarcadores pronósticos de la NAC. La región media de la prohormona del péptido natriurético atrial (MR-proANP) y el péptido natriurético tipo B (BNP) se han relacionado con la gravedad y pronóstico de la NAC. En 2006, Müller et al exploraron el papel del péptido natriurético atrial (MR-proANP) como predictor de la gravedad y pronóstico en 545 pacientes con NAC¹²⁰. Los niveles séricos de MR-proANP, pero no los de PCR, aumentaban gradualmente con la gravedad de la NAC, clasificada según la escala PSI. Asimismo, su capacidad para predecir mortalidad fue similar a la de la escala PSI y superior a la de otros biomarcadores (PCT, PCR y WBC). Estos resultados se confirmaron en un trabajo realizado por el “German competence network CAPNETZ” en 589 pacientes con NAC¹²¹. Los niveles de MR-proANP, copeptina y PCT, pero no los de PCR, incrementaban con la gravedad de la NAC según la escala CRB65, y los niveles de

MR-proANP y copeptina fueron los mejores predictores de mortalidad junto con la escala CRB65. Resultados similares se han obtenido en estudios posteriores donde la gravedad se evaluó con diferentes escalas (PSI y CURB65)^{122,123}. En 2008, Christ-Crain et al evaluaron la utilidad del BNP en 302 pacientes con NAC comparándola con otros biomarcadores (PCT, PCR y WBC)¹²⁴. Los niveles de BNP reflejaban la gravedad de la NAC, estratificada por la escala PSI, y eran predictores de mortalidad con una capacidad similar a la propia escala PSI y superior a PCR y WBC. Incluso la combinación del BNP con la escala PSI mejoró su capacidad para predecir mortalidad.

El papel de otro precursor peptídico, la proadrenomedulina (proADM), también está siendo estudiado. La Adrenomedulina es uno de los agentes vasodilatadores más potentes, tiene propiedades metabólicas y de regulación inmunitaria, y también posee actividad bactericida¹²⁵. En el año 2006, Christ-Crain et al evaluaron la utilidad de la proADM en una población de 302 pacientes con NAC¹²⁶. En este estudio los niveles de proADM en el momento del ingreso predecían la gravedad y evolución de la NAC con una precisión diagnóstica similar a la escala PSI y superior a otros biomarcadores (PCT, PCR y WBC). Si la proADM se combinaba con la escala PSI aumentaba la capacidad de predecir fracaso (incluyendo muerte). Posteriormente, se han publicado 4 estudios multicéntricos que analizan el papel de la proADM como marcador pronóstico de la NAC. Todos ellos confirman la utilidad de este biomarcador para establecer la gravedad de la NAC, evaluada mediante diferentes escalas (PSI, CURB65 y CRB65), y como predictor de mortalidad^{127,128,129,130}. Sin embargo, los puntos de corte óptimo varían entre estos estudios y alguno de ellos limita la utilidad pronóstica de la proADM a pacientes con riesgo alto ya que no pudo predecir la mortalidad entre los pacientes de bajo riesgo¹²⁷.

Los ensayos para la determinación de la proADM, entre otros precursores peptídicos, han estado disponibles únicamente en el campo de la investigación y están empezando a comercializarse en Europa. La experiencia clínica con estas moléculas precursoras

peptídicas es limitada hasta la fecha pero se comparan favorablemente con la PCT. Por lo tanto, nos encontramos en el momento oportuno para investigar el valor potencial de la determinación de estos péptidos en la NAC y confirmar o no su posible utilidad.

El gran número de biomarcadores estudiados en el contexto del manejo de la NAC muestra el inicio de una búsqueda de aquellos biomarcadores que, junto con los datos clínicos y radiológicos, puedan resultar más útiles en la práctica clínica. Muchos biomarcadores están empezando a ser investigados y muy pocos estudios han sido publicados; en cambio otros presentan una larga trayectoria mostrando ya su utilidad. Sin embargo, se deben realizar más y mejores estudios que suplan las limitaciones de los existentes y con el objetivo de establecer el verdadero valor de estos biomarcadores. De forma que una vez establecidos y validados se puedan incorporar en la evaluación clínica o incluso integralos dentro de las distintas escalas pronósticas.

Muchas son las moléculas propuestas como potenciales marcadores de la evolución de la enfermedad, pero hasta el momento seguimos sin disponer de un consenso sobre el biomarcador o panel de biomarcadores que nos puedan ayudar a predecir el pronóstico del paciente con NAC.

1.9.3. Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) fue descubierta por Tillett y Francis en 1930 como una sustancia en el suero de pacientes con neumonía por *S. pneumoniae* que precipitaba con el polisacárido C de la pared celular del neumococo. Debido a esta reacción se le denominó así, proteína C reactiva¹³¹.

Unos años más tarde, MacLeod y Avery (1941) describieron el aislamiento y las propiedades de la PCR introduciendo la expresión “fase aguda” para caracterizar el suero de pacientes con enfermedades infecciosas agudas¹³².

La PCR forma parte de la familia de las pentraxinas, que incluye en humanos dos clases de proteínas, la PCR y la proteína amiloide sérica. La molécula de PCR humana está formada por 5 unidades idénticas de polipéptidos no glicosilados, cada una de las cuales se dispone simétricamente alrededor de un poro central formando un pentámero de 118 kDa¹³³.

La PCR humana es una proteína con un sitio de unión a ligandos dependiente de calcio. Tiene una gran afinidad por residuos de fosforilcolina, pero también tiene una gran variedad de ligandos endógenos (lipoproteínas del plasma, membranas celulares alteradas, células apoptóticas y partículas de ribonucleoproteínas) y exógenos (glicanos y fosfolípidos constitutivos de la cápsula de bacterias, hongos y parásitos)¹³⁴. Cuando la PCR se une a ligandos macromoleculares y se promueve su agregación, la PCR es reconocida por el factor C1q y puede activar la cascada del complemento a través del reclutamiento y activación de C3. Además, la PCR unida presenta sitios de unión secundarios para el factor H, regulando así la amplificación de la vía alternativa del complemento. La activación del complemento por la PCR humana promueve la opsonización y fagocitosis de diversos ligandos e induce una respuesta proinflamatoria a la vez que limita los efectos inflamatorios potencialmente perjudiciales de la última etapa de la cascada del complemento¹³⁵. Otros efectos de la PCR están relacionados con la capacidad de actuar como un anticuerpo al ser reconocida por los receptores para la Fc de la IgG (FcγR) expresados en macrófagos activados. De esta forma contribuye a la defensa ante una infección¹³⁶.

El gen que codifica la PCR se localiza en el brazo largo del cromosoma 1, entre las bandas q12 y q23. La síntesis de PCR se lleva a cabo en los hepatocitos y está regulada a nivel trancripcional principalmente a través de la IL-6 y también de la IL-1β y el TNF-α. Aunque la síntesis de PCR fundamentalmente es en el hígado también se ha descrito una síntesis extrahepática en neuronas, placa de ateroma, monocitos y linfocitos¹³⁷.

El papel *in vivo* de la PCR no está completamente establecido pero sus propiedades la relacionan con un papel fundamental como mecanismo de defensa inespecífico, en respuesta a una lesión postraumática o postquirúrgica en los tejidos y en situaciones inflamatorias agudas. También se han observado valores aumentados en algunas situaciones crónicas como en neoplasias¹³⁸.

La concentración plasmática de la PCR es muy variable según la edad, el estilo de vida (tabaquismo, obesidad, alcohol, etc.) y la presencia o no de patología¹³⁹.

En las 4-6 horas tras un estímulo adecuado, la PCR es secretada. A partir de ese momento, sus niveles se duplican cada 8 horas y alcanzan su valor máximo a las 48 horas (36-50 horas). Una vez que el estímulo ya no está presente, el valor de la PCR comienza a caer con una vida media de 19 horas¹⁴⁰.

La concentración sérica de PCR en la población normal tiene una media de 0,8 mg/L (rango intercuartílico 0,3-1,7 mg/L) y es inferior a 10 mg/L en el 99% de las muestras normales. Niveles por encima de estos valores son anormales e indican la presencia de un proceso patológico. Una leve inflamación o infecciones virales generalmente producen un incremento de la concentración de PCR a valores de 10 a 50 mg/L, mientras que una inflamación activa o infecciones bacterianas dan lugar a valores entre 50 y 200 mg/L. Concentraciones >200 mg/L se pueden dar en infecciones más graves y ante un trauma.

La utilidad clásica y más extendida de la PCR es como marcador de infección bacteriana y sepsis. Varios autores han indicado una mejor utilización de la PCR como marcador de infección mediante una monitorización de la misma en lugar de una determinación aislada. Un estudio llevado a cabo en 260 pacientes admitidos en UCI demostró que una variación diaria de los niveles de PCR >41 mg/L fue un buen marcador de infección con una sensibilidad del 92,1% y una especificidad de 71,4%, y si se combina con una concentración sérica de PCR >87 mg/L el poder discriminativo aumenta con una sensibilidad del 92,1% y una especificidad del 82,1%¹⁴¹.

La PCR también tiene su utilidad en el pronóstico y evolución de la NAC^{75,94,142}, así como en la estratificación del riesgo de infección y monitorización de la respuesta al tratamiento⁹⁵. Sin embargo, algunos autores han observado que la PCR no se correlaciona bien con las escalas pronósticas⁸². En 2008, Chalmers et al realizaron un estudio en 570 pacientes con NAC demostrando que la PCR es un marcador independiente de gravedad en la NAC comparable con las escalas PSI y CURB65. Observaron que niveles de PCR <100 mg/L al ingreso se asocian con una reducción del riesgo de mortalidad a 30 días, de necesidad de ventilación mecánica y de neumonía complicada. Además, si los niveles de PCR en día 4 no disminuyen al 50%, aumenta el riesgo de mortalidad a 30 días, de necesidad de ventilación mecánica y de neumonía complicada¹⁴². En 2009, Menéndez et al investigaron la capacidad pronóstica de varios biomarcadores en una población de 453 pacientes con NAC hospitalizados. Sus resultados demuestran que un valor de PCR elevado es un marcador independiente para predecir la mortalidad a 30 días. Si los valores iniciales de PCR se combinan con la escalas pronósticas (PSI y CURB65) se incrementa la capacidad de predecir mortalidad a 30 días⁹⁴. Estos resultados han sido confirmados por un reciente estudio en 424 pacientes con NAC hospitalizados¹⁴³.

En los últimos años, la introducción de las nuevas técnicas de alta sensibilidad para la determinación de concentraciones extremadamente bajas de PCR ha planteado su posible utilidad para detectar la enfermedad cardiaca en las fases preclínicas¹⁴⁴. Estas técnicas (PCR de alta sensibilidad), con límites de detección inferiores a 1mg/L, permiten estimar variaciones en la concentración de PCR dentro del intervalo de referencia pudiendo identificar así a aquellos pacientes adultos aparentemente sanos con un riesgo promedio de sufrir un evento cardiovascular¹⁴⁵. En el año 2003, la American Heart Association (AHA) y Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicaron las primeras guías para el uso de la determinación de PCR de alta sensibilidad en la predicción del riesgo cardiovascular en prevención primaria¹⁴⁶. Valores inferiores a 1 mg/L

se asocian a bajo riesgo, entre 1 y 3 mg/L con riesgo moderado y valores superiores a 3 mg/L con alto riesgo.

Actualmente se recomienda el uso de la PCR como marcador de infección en el laboratorio de urgencias, debido a que se determina por un procedimiento automatizado, fácilmente reproducible, medible y estandarizable, y disponible las 24 horas. Además, su determinación no requiere ayuno, es estable tres días a temperatura ambiente y siete días a 4º C, y presenta concentraciones similares en suero y plasma con heparina de litio, pero algo más bajos en plasma con EDTA. Sin embargo, las concentraciones de PCR no deben utilizarse como herramienta única sino que siempre deben interpretarse en el contexto de la historia clínica del paciente junto con otros datos clínicos y de laboratorio.

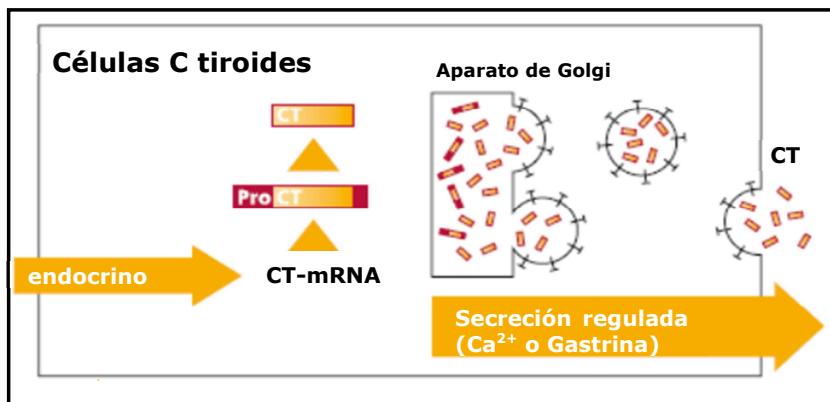
1.9.4. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) se describió por primera vez como precursor de la hormona hipocalcemiante calcitonina, marcador tumoral del cáncer medular de tiroides¹⁴⁷. Pero no fue hasta la guerra del Golfo (1990-1991) cuando el estudio de marcadores de lesión pulmonar y quemaduras tras la inhalación de gases tóxicos evidenció el aumento de los niveles de PCT en pacientes quemados que desarrollaban sepsis^{147,148}. En 1993, Assicot et al confirmaron la asociación entre concentraciones elevadas de PCT y sepsis en una cohorte de 79 pacientes pediátricos¹⁴⁹.

La PCT es un precursor polipeptídico de la calcitonina, hormona implicada en la homeostasis del calcio. El mRNA de la calcitonina está codificado por el gen CALC-I, situado en el brazo corto del cromosoma 11. La calcitonina se sintetiza a partir de la preprocalcitonina que por una secuencia señal sufre un corte por una endopeptidasa específica en el extremo amino terminal, dando lugar a la PCT. Ésta presenta 116 aminoácidos y tiene un peso molecular de 12,9 KDa¹⁵⁰. En condiciones metabólicas normales, la calcitonina hormonalmente activa es sintetizada, a partir de sus precursores,

en las células C neuroendocrinas medulares de la glándula tiroides en respuesta a la expresión fisiológica del gen CALC-I¹⁵¹. Tras la proteólisis intracelular específica de la prohormona PCT, la calcitonina queda almacenada en dichas células hasta su secreción mediada por un estímulo hormonal o metabólico (Calcio, gastrina, etc.). Prácticamente toda la PCT producida en las células C del tiroides se convierte a calcitonina, por lo que la PCT apenas alcanza la circulación sistémica (Figura 1). De modo que mediante métodos suficientemente sensibles pueden detectarse concentraciones de PCT en la circulación del orden de 0,01-0,05 ng/mL¹⁵².

Figura 1. Síntesis fisiológica de PCT en las células C del tiroides. Adaptado de Linscheid et al, 2003¹⁵³.

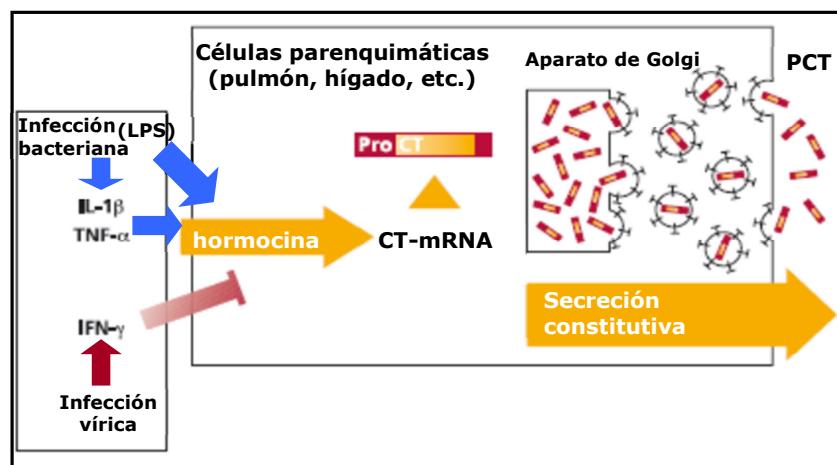


Las infecciones bacterianas inducen un incremento generalizado de la expresión del gen CALC-I en todo el organismo y una liberación de PCT desde todos los tejidos parenquimales (incluyendo hígado, pulmones, riñones, adipocitos y músculo) y tipos celulares diferenciados en todo el cuerpo^{153,154}. Sin embargo, los niveles de la hormona calcitonina no aumentan en presencia de sepsis, lo que sugiere la existencia de una ruta alternativa diferente de la ruta específica que conduce a la síntesis de calcitonina en el tiroides (posiblemente las células que producen y liberan PCT en estas situaciones carecen del enzima proteolítico que da lugar a la calcitonina).

Como muestra la figura 2, el estímulo directo para la liberación de PCT durante una infección son las toxinas microbianas, principalmente la endotoxina bacteriana (LPS)¹⁵⁵. Pero también puede inducirse indirectamente vía respuesta celular o humoral del huésped (IL-1 β , TNF- α , IL-6) y ser atenuada por citoquinas liberadas durante una infección viral (IFN- γ)¹⁵⁶. Los niveles séricos de PCT pueden incrementar miles de veces, y en situaciones de infección bacteriana severa se pueden detectar en sangre concentraciones significativas de hasta 1000 ng/mL.

Figura 2. Síntesis de PCT tras un estímulo inflamatorio infeccioso bacteriano o vírico.

Adaptado de Linscheid et al, 2003¹⁵³.



Este tipo de moléculas son denominadas “hormocinas” por algunos autores dado que actúan con funciones de hormona o de citoquina según el estímulo que las produce¹⁵⁷.

La liberación de PCT a la circulación sanguínea se produce tras 2-3 horas del comienzo del estímulo y los niveles de PCT en sangre aumentan rápidamente hasta alcanzar un máximo entre las 6-12 horas. Las concentraciones de PCT permanecen elevadas durante 24 horas y disminuyen en los 2 días siguientes. La vida media de la PCT es de aproximadamente 24-30 horas¹⁵⁵.

Varios estudios y revisiones han demostrado la superioridad de la PCT sobre otros marcadores en infección bacteriana. Como ya se ha citado, un meta-análisis realizado por Simon et al en 2004³⁶ concluyó que la PCT fue más sensible (92% vs 86%) y específica (73% vs 71%) en comparación con la PCR en la diferenciación de la etiología bacteriana de la viral. Asimismo, la PCT resultó ser más sensible para diferenciar la inflamación por infección bacteriana de aquella por causas no infecciosas en pacientes hospitalizados. En 2007, Müller et al compararon la precisión diagnóstica de varios biomarcadores para distinguir la NAC de otros diagnósticos en 545 pacientes (373 con NAC). Sus resultados confirmaron que la PCT es superior a los marcadores clásicos PCR y WBC para identificar la NAC y también para predecir bacteriemia. Además se observó una correlación entre los niveles de PCT y la gravedad de la NAC según la escala PSI⁸². Resultados similares se han obtenido en un reciente estudio multicéntrico que incluía 1337 pacientes con NAC, la PCT identificó la etiología bacteriana y se correlacionó con la gravedad de la NAC clasificada por la escala CRB65¹⁵⁸. Sin embargo, otro estudio llevado a cabo en 185 pacientes con NAC, aunque sí demostró la asociación entre los niveles de PCT y la gravedad de la NAC, no encontró diferencias en los niveles de PCT para predecir la etiología bacteriana en aquellos pacientes con riesgo alto según la escala PSI (clases III-V)¹⁵⁹.

Varias publicaciones han resaltado la utilidad de la PCT como marcador pronóstico en la NAC. En 2008, el estudio multicéntrico realizado por Huang et al (GenIMS study) que incluía 1.651 pacientes con NAC demostró que aquellos pacientes con niveles bajos de PCT (<0,1 ng/mL) tenían una baja tasa de mortalidad a 30 días, incluso en aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo por las escalas PSI y CURB65¹⁶⁰. Por lo tanto, los niveles bajos de PCT podrían identificar a pacientes de bajo riesgo y su uso podría aumentar el valor pronóstico de las escalas. En esta misma línea, Hirakata et al propusieron un punto de corte de 2 ng/mL para discriminar NAC leve de NAC moderada/grave¹⁶¹. Ese mismo año, Krüger et al compararon el valor pronóstico de la

PCT al ingreso con la PCR, el WBC y la escala CRB65⁹⁷. El estudio incluyó 1.671 pacientes con NAC a los que se realizó un seguimiento durante 28 días. La PCT resultó ser un biomarcador superior en la predicción de la gravedad y mortalidad de la NAC comparado con los marcadores clásicos PCR y WBC, y presentó una capacidad pronóstica similar a la de la escala CRB65. Sin embargo, otros autores han encontrado poca ventaja en el uso de la PCT respecto a la PCR, que es un marcador biológico más asequible^{94,98}. En este sentido, un reciente trabajo llevado a cabo por el ProHOSP Study Group en 925 pacientes con NAC pone de manifiesto que los niveles de PCT sólo mejoran las escalas para predecir complicaciones pero no mortalidad y que los niveles iniciales de PCT tiene un valor pronóstico moderado (AUC 0,60) que mejora si se realizan determinaciones seriadas (AUC 0,73)¹⁶².

Otra potencial utilidad de PCT es su utilización como guía del uso o no de antibióticos y de la duración de la terapia antimicrobiana. Cuando se resuelve la infección séptica, los niveles de PCT vuelven a valores por debajo de 0,5 ng/mL, con una vida media de 24 horas¹⁶³, mientras que niveles persistentemente elevados de PCT se asocian con pronóstico adverso¹⁶⁴. En consecuencia, la monitorización de los niveles de PCT puede ser utilizada para controlar la evolución de la enfermedad y adaptar las intervenciones terapéuticas con mayor eficacia. Otro de los aspectos importantes de la terapia guiada por biomarcadores es su potencial influencia sobre la duración de la terapia antibiótica en la NAC. La duración óptima del tratamiento antibiótico en la NAC no es conocida, y las guías actuales recomiendan pautas de 5-14 días^{12,15,29}, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del tipo de patógeno. Sin embargo, la interpretación de la respuesta clínica no está estandarizada ni validada y está sujeta por tanto a una notable variabilidad¹⁶⁵. En 2006, Christ-Crain et al realizaron un ensayo de intervención en 302 pacientes adultos con NAC que demostró la posibilidad de guiar el tratamiento antibiótico con PCT¹⁶⁵. Se establecieron de forma randomizada dos grupos: un grupo control de 151 pacientes que recibieron antibióticos de acuerdo a la práctica habitual, y un segundo grupo, grupo PCT

también de 151 pacientes, en el que el tratamiento antibiótico se basó en los niveles séricos de PCT (fuertemente desaconsejado, <0.1 ng/mL; desaconsejado, <0.25 ng/mL; aconsejado, >0.25 ng/mL; y fuertemente aconsejado, >0.50 ng/mL). Ambos grupos fueron similares en los parámetros clínicos, microbiológicos y en la puntuación de escala de gravedad PSI, pero en el grupo PCT se redujo la prescripción de antibióticos (85% vs 99%) y la duración del tratamiento de 13 días (grupo control) a 5 días (grupo PCT) sin afectar el éxito del tratamiento. Además, sólo en el grupo PCT se adaptó la duración del tratamiento a la gravedad de la NAC. Estos resultados se han confirmado en un estudio multicéntrico (ProHOSP) llevado a cabo por Schuetz et al en 925 pacientes con NAC¹⁶⁶. Sin embargo, a pesar de estos prometedores resultados, todavía no existe suficiente evidencia clínica de calidad que demuestre una rentabilidad coste-efectividad¹⁶⁷.

La PCT es reconocida como un biomarcador para la sepsis y la infección bacteriana, ya que tiene una alta especificidad y sensibilidad, es fácilmente medible, es reproducible y estandarizable, y actualmente está disponible en muchos hospitales^{73,168}. Además, su determinación se puede realizar en suero o en plasma, a partir de sangre venosa o arterial, y sólo presenta diferencias cuando se usa heparina de litio como anticoagulante (7,6% mayor respecto al suero). La PCT es estable 24 horas a 4-8 °C, y si no se procesa en ese plazo de tiempo ha de ser congelada con una estabilidad de 3 meses a -20 °C¹⁶⁹. Sin embargo, la prueba más sensible para determinar PCT fue aprobada por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) en 2008 únicamente como indicador del riesgo de progresión a sepsis grave y shock séptico en pacientes ingresados en UCI¹⁷⁰. Cabe señalar que la procalcitonina también puede encontrarse elevada en situaciones no infecciosas, tales como trauma, cirugía, shock cardiogénico grave, quemaduras graves, golpe de calor, necrosis infectada después de una pancreatitis aguda, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma medular de células C del tiroides y en recién nacidos durante las primeras 48 horas de vida^{163,168}.

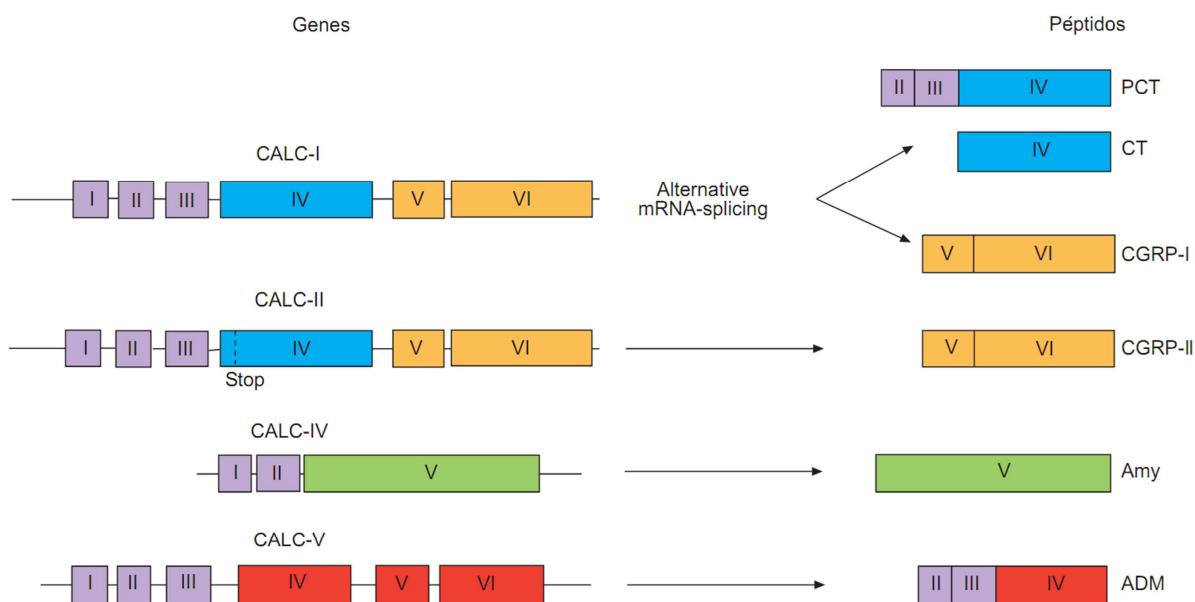
1.9.5. Adrenomedulina

La Adrenomedulina (ADM) fue descubierta por Kitamura et al en 1993 como un potente vasodilatador aislado a partir de feocromocitoma humano, por lo que se pensó que sólo era producida a nivel de la médula adrenal y se denominó Adrenomedulina¹⁷¹. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la distribución tisular de la ADM es amplia, y está especialmente presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón, glándula adrenal y en el adipocito¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Asimismo, la ADM se encuentra en plasma a concentraciones en el rango picomolar¹⁷², y se han encontrado niveles aumentados en diversas enfermedades tales como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia renal y sepsis¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

La adrenomedulina es un péptido de 52 aminoácidos que forma parte de la familia de los péptidos de la calcitonina (figura 3). Esta familia se compone de 5 miembros conocidos: la calcitonina (CT), CGRP (calcitonin gene-related peptide) I y II, amilina (Amy) y adrenomedulina (ADM), y sus respectivos péptidos precursores^{38,178}. Todos los miembros de esta familia comparten su origen en un gen ancestral común (gen CALC) y presentan homologías estructurales: tienen un anillo constituido por 6 aminoácidos cercano al extremo N-terminal y formado por un puente disulfuro, seguido por una hélice α anfipática y amidación del extremo C-terminal^{178,179}. Recientemente, a esta familia se ha unido un nuevo péptido de 47 aminoácidos, la Intermedina (IMD)¹⁸⁰, que parece ser un potente vasodilatador que puede actuar sobre la función renal y cardiaca¹⁸¹.

Con la excepción de la amilina, las concentraciones séricas de todos los péptidos de la familia de la CT se incrementan en grado variable durante la inflamación y la infección^{157,177,182,183}.

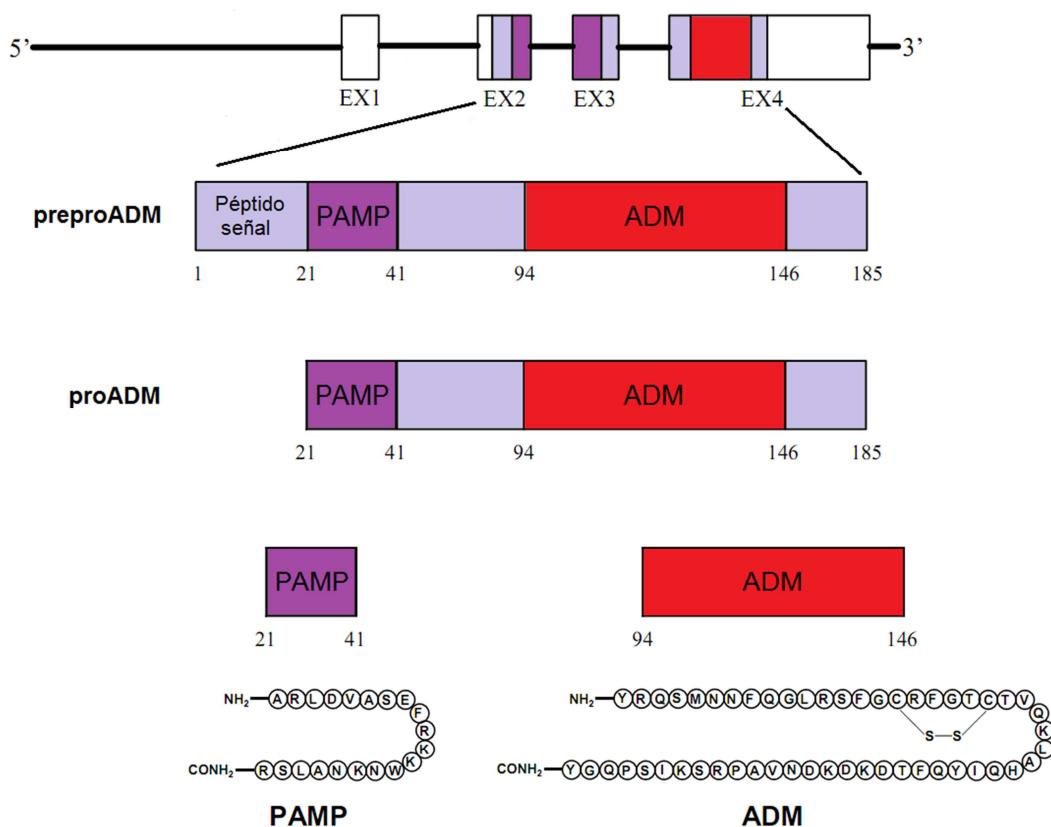
Figura 3. Genes CALC y superfamilia de los péptidos de la calcitonina. Adaptado de Christ-Crain et al, 2007³⁸.



El gen de la adrenomedulina se encuentra localizado en un único locus en el brazo corto del cromosoma 11, está formado por 4 exones y 3 intrones, el cuarto exón es el que codifica la forma madura de la adrenomedulina^{178,184}.

La ADM es sintetizada a partir de un precursor de mayor tamaño, la preproadrenomedulina (preproADM) constituido por 185 aminoácidos¹⁸⁵. En su extremo N-terminal presenta un péptido señal de 21 aminoácidos que es cortado por una endopeptidasa específica dando lugar a una prohormona de 164 aminoácidos, la proadrenomedulina (proADM). El procesamiento de la proadrenomedulina origina a su vez dos péptidos vasoactivos¹⁸⁶, la ADM de 52 aminoácidos y el péptido N-terminal de la proADM (PAMP) constituido por 20 aminoácidos (figura 4).

Figura 4. Organización del gen de la ADM, moléculas precursoras y estructura de los péptidos maduros ADM y PAMP. Modificado de Hinson et al, 2000¹²⁵ y Eto et al, 2003¹⁸⁷.



La ADM es sintetizada y secretada por células endoteliales, células musculares lisas vasculares, cardiomocitos, fibroblastos, macrófagos y células mesangiales, entre otros tipos celulares. Las células vasculares, concretamente las células endoteliales, son la principal fuente de ADM circulante y por ello la ADM se ha observado en casi todos los tejidos del organismo. Sin embargo, también es expresada por otros tipos celulares no vasculares, así como por distintos tipos de células tumorales^{125,188}. Los mecanismos exactos que regulan la síntesis de ADM *in vivo* son difíciles de determinar pero hay evidencias que sugieren la existencia de diferentes mecanismos de regulación de síntesis de ADM en cada tejido, de manera que el control de la síntesis de ADM sería local¹²⁵. Varios estudios han demostrado que la síntesis y secreción de ADM está regulada por varios factores tales como el estrés mecánico en los vasos (“shear stress”), citoquinas

inflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , TNF- β) y endotoxina bacteriana (LPS), hormonas (glucocorticoides, angiotensina II, ET-1, aldosterona, etc.), factores de crecimiento y factores metabólicos (hipoxia, isquemia, el estrés oxidativo y la hiperglucemía)^{187,189}.

El patrón de expresión del gen de la ADM observado y los estímulos que regulan su síntesis están en concordancia con la existencia de elementos reguladores en el gen de la AM. Se conoce que el promotor del gen de la ADM contiene varios sitios de unión para AP-1 y AP-2 (proteína activadora 1 y 2), CREB (cAMP-regulated enhancer element), NF- κ B (factor nuclear κ B)^{184,190}, NF-IL6 (factor nuclear para IL6) y HIF-1 (factor inducible por hipoxia 1)^{191,192}.

La ADM tiene una semivida de aproximadamente 22 minutos¹⁹³. Los pulmones parecen ser el principal sitio de aclaramiento sistémico de la ADM^{194,195}, y se han identificados dos vías para su eliminación: la unión a receptores de aclaramiento^{196,197} y mediante un proceso de degradación enzimática¹⁹⁸. Éste último consta de dos fases, en primer lugar la ADM es degradada por metaloproteasas (endopeptidasa neutra) y posteriormente por la actividad aminopeptidasa¹⁹⁹. Todavía no está aclarado si el aumento de las concentraciones plasmáticas de ADM en situaciones patológicas se debe a un incremento en su producción, a una disminución del aclaramiento o a una combinación de ambos. Concretamente, el shock séptico se asocia con una disminución del aclaramiento¹⁹⁶ e inhibición de la endopeptidasa neutra en plasma y tejidos²⁰⁰, que junto con la síntesis de ADM potenciada por las citoquinas, pueden contribuir a aumentar sus niveles plasmáticos.

Como sugiere la amplia distribución de la ADM, este péptido provoca diversas acciones en muchos tipos de células y tejidos. Las principales acciones biológicas de la ADM se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Principales acciones biológicas de la ADM^{125,189,190,201,202}.

Tejido	Acción
Vasos sanguíneos	Vasodilatación, hipotensión Disminución de la producción de ET-1 (endotelina-1) Inhibición de la migración de las células musculares lisas Estimulación de la proliferación de células endoteliales Inhibición de la apoptosis de células endoteliales Angiogénesis
Corazón	Aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco Aumento del flujo coronario Aumento/disminución de la contractilidad Inhibición de la hipertrofia cardíaca Disminución de la expresión génica y secreción del ANP Inhibición de la apoptosis
Riñones	Aumento del flujo sanguíneo renal Diuresis, natriuresis Aumento de la secreción de renina Inhibición de la proliferación, migración y apoptosis células mesangiales
Órganos endocrinos	Disminución de la secreción de Aldosterona en la glándula adrenal Disminución de la secreción de ACTH en la glándula pituitaria Disminución de la secreción de insulina en las células pancreáticas
Sistema nervioso central	Disminución de la sed Inhibición de la ingesta de alimentos y del apetito de sal Diuresis, natriuresis Hipertensión
Pulmones	Aumento del flujo sanguíneo Inhibición de la remodelación vascular pulmonar Broncodilatación Estimulación de la síntesis de fosfatidilcolina (surfactante pulmonar) Acción antiinflamatoria
Otros	Actividad antimicrobiana en superficies epiteliales y secreciones Aparato reproductor (vasodilatación, relajación muscular lisa, etc.) Hueso (actividad osteoblástica) Aparato digestivo

Niveles elevados de ADM en plasma se han observado en una gran variedad de estados patológicos (tabla 9). En general, parece que los niveles elevados de ADM son una consecuencia, y no una causa, de la patología¹²⁵. Por ejemplo, es razonable pensar que en los trastornos cardiovasculares la ADM es liberada para compensar la presión arterial elevada debido a sus efectos vasodilatadores e hipotensivos.

De todas las situaciones patológicas investigadas, las concentraciones plasmáticas de ADM más aumentadas se han encontrado en el shock séptico. Estos niveles podrían ser suficientes para actuar sobre los receptores tisulares de forma que la ADM actuaría no sólo de forma local si no como una hormona circulante¹⁸⁹. Asimismo, los niveles elevados

de ADM en el plasma de los pacientes con sepsis pueden ser responsables directos de la hipotensión característica del shock séptico²⁰³.

Tabla 9. Estados patológicos asociados con niveles elevados de ADM^{125,189,190,201,202}.

Órgano/Sistema	Patología
Sistema cardiovascular	Hipertensión primaria o esencial Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca Aterosclerosis Hipertensión pulmonar Estenosis mitral Enfermedad cerebrovascular Hemorragia subaracnoidea Preeclampsia
Pulmones y tracto respiratorio	Asma agudo EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
Endocrino	Diabetes complicada Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) Hiperaldosteronismo primario Síndrome de Cushing Tirotoxicosis/Hipertiroidismo
Riñones	Insuficiencia renal Glomerulonefritis Nefropatía por IgA Nefropatía diabética
Otros	Cáncer de pulmón Cáncer de mama Tumores gastrointestinales Cirrosis hepática Sepsis Artritis reumatoide Granulomatosis de Wegener Enfermedad de Raynaud

Por lo tanto, la ADM es uno de los agentes vasodilatadores más potentes, tiene propiedades metabólicas y de regulación inmunitaria^{125,182,202,204}, y también posee actividad bactericida que es potenciada por la acción del complemento²⁰⁴⁻²⁰⁶.

Inicialmente, la ADM sólo era reconocida como un péptido natriurético y vasodilatador y aunque esta acción relajante sobre las células musculares lisas vasculares ha permanecido como el foco central en la investigación sobre la ADM, muchas otras funciones de la ADM han sido descritas. Actualmente aparece como un mediador muy involucrado en los procesos multifuncionales tan diversos como la embriogénesis,

crecimiento normal y maligno, inflamación e inmunidad¹⁸⁹, y la variedad de artículos se ha ampliado abarcando distintas patologías como infección, enfermedad renal, enfermedad reumática, entre otras.

Existe un gran interés por la cuantificación de la ADM como posible herramienta útil en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de diversas enfermedades. Sin embargo, medir la concentración de ADM en plasma es complicado debido a su modo de acción autocrino/paracrino^{182,202}, a que en la circulación está específicamente unida a la AMBP-1 (proteína de unión a la ADM 1) o factor H del complemento²⁰⁵, presenta un tiempo de vida media muy corto (aproximadamente 22 minutos)¹⁹³ y propiedades físicas extremas²⁰⁷. Obviamente, la determinación de la concentración de ADM circulante mediante radioinmunoensayo (RIA) u otros inmunoensayos subestima los niveles realmente liberados de este péptido. Por ello, en 2004 Struck et al estudiaron la posibilidad de encontrar en la circulación un péptido procedente del procesamiento de la proADM, la región media de la proADM (proADM 45-92) o MR-proADM²⁰⁸. Estos autores encontraron concentraciones plasmáticas de MR-proADM tanto en controles sanos como en pacientes con shock séptico, siendo mucho mayores (0,325 y 9,790 nmol/L respectivamente)²⁰⁸ que los niveles de ADM que se habían observado en anteriores estudios (0,005 y 0,194 nmol/L respectivamente)²⁰⁹.

La MR-proADM no tiene actividad, es una molécula estable y se secreta en concentraciones equimolares con la ADM²¹⁰. Por lo tanto, la determinación de este péptido inactivo (MR-proADM) evalúa de una forma más fidedigna la liberación real de ADM en condiciones patológicas y por tanto puede mejorar el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de estas enfermedades. A diferencia de la ADM, la MR-proADM es estable en plasma a temperatura ambiente durante 72 horas, durante 14 días a 4 °C y durante por lo menos 12 meses a -20 °C²¹¹. Su determinación sólo se puede realizar en plasma con EDTA ya que las concentraciones en suero son más bajas (68,2%) y, aunque el tipo de

anticoagulante no afecta su estabilidad, también se han observado valores más bajos de MR-proADM utilizando heparina de litio (<50%) y citrato (68,6%)²¹². Su determinación no requiere ayuno, es estable tras 4 ciclos de congelación/descongelación y su concentración no se ve afectada por el sexo ni por el momento del día en que se realiza la extracción de sangre²¹¹.

En los últimos 5 años se ha investigado la utilidad de la MR-proADM en diferentes patologías. La mayoría de los estudios realizados sobre MR-proADM investigan la utilidad de este biomarcador como una herramienta para predecir la gravedad y establecer el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad cardiaca²¹³⁻²¹⁶. En el infarto agudo de miocardio, la MR-proADM proporciona información adicional para predecir muerte y fallo cardíaco²¹³. En un reciente ensayo clínico multicéntrico internacional, BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure), que incluía 1641 pacientes la MR-proADM identificó a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad en los primeros 90 días, además de añadir valor pronóstico al resultado de BNP. Aunque no predecía rehospitalización ni nuevas visitas a Urgencias²¹⁴. También se ha estudiado su utilidad en la insuficiencia cardiaca crónica, donde la MR-proADM se puede considerar predictor independiente de mortalidad en estos pacientes y también añade información pronóstica al NT-proBNP²¹⁵.

Otra patología de interés en el estudio de la MR-proADM ha sido la sepsis, donde se ha observado la utilidad de este biomarcador para predecir la gravedad de los pacientes sépticos, siendo una herramienta en la estratificación del riesgo y el pronóstico de la sepsis²¹⁷⁻²²¹. Los valores de MR-proADM son significativamente más elevados en los pacientes sépticos que no sobreviven que en los pacientes con sepsis que sobreviven (sepsis, sepsis severa o shock séptico)^{217,220,221}.

En infecciones del tracto respiratorio, la MR-proADM ha mostrado en algunos estudios un potencial predictivo superior para estimar el riesgo de mortalidad y otras complicaciones

que la PCT, siendo la utilidad pronóstica de los niveles de ésta en las primeras horas subóptima²²². La reciente revisión llevada a cabo por Blasi et al indica que aunque la MR-proADM y el resto de marcadores no parecen mejorar significativamente los valores predictivos de las escalas de gravedad, estos biomarcadores sí que pueden tener la utilidad de complementar las escalas de gravedad y el juicio clínico pero no de sustituirlos⁸¹.

Existe una información limitada del posible papel de la MR-proADM en la NAC. En 2006, Christ-Crain et al evaluaron la utilidad de la MR-proADM en una población de 302 pacientes con NAC¹²⁶. En este estudio los niveles de MR-proADM en el momento del ingreso predecían la gravedad y evolución de la NAC con una precisión diagnóstica similar a la escala PSI y superior a otros biomarcadores (PCT, PCR y WBC). Si la MR-proADM se combinaba con la escala PSI aumentaba la capacidad de predecir fracaso (incluyendo muerte) con un área bajo la curva de 0,77 frente a un AUC de la escala PSI por sí sola de 0,73. No realizaron el estudio de la MR-proADM como predictor de etiología debido a que el agente causal de la NAC fue aislado en muy pocos casos. Sin más estudios sobre la ADM y NAC durante 3 años, en 2009 Huang et al publicaron uno multicéntrico realizado en Pensilvania que incluyó 1385 pacientes con NAC¹²⁷. Encontraron una fuerte correlación de la MR-proADM con la escala PSI y con la mortalidad, pero la utilidad pronóstica de la MR-proADM estaba limitada a pacientes con riesgo alto ya que no pudo diferenciar mortalidad entre los pacientes de bajo riesgo. El AUC de MR-proADM como predictor de mortalidad en los primeros 30 días fue de 0,76 siendo superior a la PCT (AUC 0,65), pero no aportaba beneficio cuando se combinaba con la escala PSI que por sí sola tenía un AUC de 0,83 y combinada con la MR-proADM de 0,84. En el último año, se han publicado 3 estudios multicéntricos más que analizan el papel de la MR-proADM como marcador pronóstico de la NAC¹²⁸⁻¹³⁰.

Los 4 estudios multicéntricos citados¹²⁷⁻¹³⁰ incluyeron un gran número de pacientes pero presentan algunos inconvenientes en su diseño que es necesario reseñar. Todos ellos fueron realizados en cohortes de pacientes reclutados para investigaciones diversas con diferentes objetivos iniciales (GenIMS¹²⁷, ProHOSP^{128,130} y CAPNETZ¹²⁹) y por tanto con criterios de inclusión y exclusión adaptados a ellos. Por ello, las características de los pacientes de cada cohorte varían ampliamente de unos a otros estudios, con grados de severidad dispares, y en algunos casos, sin excluir de forma explícita a los pacientes inmunodeprimidos. Por otra parte, se ha visto que al menos el 20-30% de los pacientes que son diagnosticados de NAC en Urgencias presentan un diagnóstico final diferente^{223,224}, y sólo un grupo de estos investigadores excluyeron a un 4% de su cohorte de pacientes con infección del tracto respiratorio inferior (incluyendo NAC, bronquitis y exacerbación de EPOC) a causa de un diagnóstico alternativo al alta, y sin especificar cuál fue éste^{128,130}. Se ha sugerido que los pacientes que sobreviven a una NAC tienen un riesgo incrementado de mortalidad en los meses siguientes tras el alta hospitalaria^{26,225,226}, probablemente relacionada con la comorbilidad más que con la edad en sí misma²²⁷. Niveles de MR-proADM elevados al ingreso de la NAC se han asociado recientemente a mortalidad no sólo a corto, sino también a largo plazo^{128,130}, aunque las causas definitivas de muerte no fueron estudiadas¹³⁰.

Los 5 trabajos existentes sobre MR-proADM en la NAC parecen confirmar la posible utilidad de este biomarcador para establecer la gravedad de la NAC, evaluada mediante diferentes escalas (PSI, CURB65 y CRB65), y como predictor de mortalidad¹²⁶⁻¹³⁰. Sin embargo, los puntos de corte óptimos varían entre estos estudios, hay contradicciones en la existencia de beneficio al combinar la MR-proADM con las escalas y alguno de ellos limita la utilidad pronóstica de la proADM a pacientes con riesgo alto ya que no pudo predecir la mortalidad entre los pacientes de bajo riesgo¹²⁷.

La MR-proADM se presenta como un potencial biomarcador pronóstico en la NAC, sin embargo su determinación todavía no está disponible en los hospitales, únicamente en estudios de investigación, y es necesario un estudio exhaustivo de sus capacidades.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

De lo expuesto en la Introducción de esta tesis resulta evidente que a pesar de todo el conocimiento existente sobre la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), ésta continúa siendo objeto de investigación. Su alta incidencia, su morbilidad, su mortalidad y los elevados costes sociosanitarios asociados hacen que todos aquellos estudios en busca de una mejora en el manejo adecuado de esta patología representen una importante contribución a la comprensión del mecanismo fisiopatológico que rodea a la NAC y puedan ayudar a diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

Confirmar la presencia de NAC, determinar la etiología y la gravedad de la misma, así como elegir el tratamiento y su duración son a menudo un verdadero problema para el médico que atiende a estos pacientes. Las características clínicas pueden ser engañosas y a veces no son específicas variando según la etiología, la carga viral o bacteriana, la respuesta del huésped y la presencia de enfermedades coexistentes. Asimismo, las escalas pronósticas validadas (PSI y CURB65) presentan limitaciones en la predicción de mortalidad y en la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo y resultan costosas de calcular porque están basadas en variables que incluyen datos clínicos y pruebas de laboratorio y radiológicas.

Todas estas circunstancias y otras justifican el interés observado en los últimos años en la búsqueda de un biomarcador que de forma rápida y segura pueda predecir la gravedad de la enfermedad, el riesgo de mortalidad del paciente o que pueda ayudar en el diagnóstico de la NAC.

Recientemente, la MR-proADM se ha presentado como un potencial biomarcador pronóstico en la NAC, sin embargo su determinación está disponible únicamente para estudios de investigación, y el número de trabajos existentes en NAC es muy limitado por lo que es necesario un estudio exhaustivo de sus capacidades.

2.2. OBJETIVOS

Esta tesis se ha desarrollado con el objetivo general de aclarar el posible papel que el biomarcador MR-proADM puede jugar en el diagnóstico, manejo y pronóstico de la NAC en la población adulta que requiere ingreso hospitalario. Más exhaustivamente se ha querido indagar en la utilidad de este biomarcador, ya sea solo o en asociación con las escalas de gravedad PSI y CURB65, como factor pronóstico en términos de complicaciones y mortalidad a corto, medio y largo plazo en una cohorte homogénea de pacientes con diagnóstico definitivo de NAC, inmunocompetentes y con gravedad suficiente para ser hospitalizados.

Para ello se han llevado a cabo una serie de estudios que han servido de base para definir los siguientes objetivos específicos:

2.2.1. Primer objetivo:

Estudio de la MR-proADM como marcador diagnóstico en la NAC y comparación con otros marcadores de infección (PCT, PCR y WBC)

- *Evaluar la capacidad de los biomarcadores de infección, especialmente MR-proADM, en la diferenciación de la NAC de otros procesos no infecciosos/respiratorios en pacientes hospitalizados mediante la comparación de los niveles de estos marcadores biológicos al ingreso entre un grupo de pacientes con NAC y un grupo de pacientes control.*
- *Comprobar si los niveles de MR-proADM varían en función de la etiología de la NAC mediante la comparación de sus niveles al ingreso en los diferentes grupos etiológicos (bacteriana, viral y mixta).*

2.2.2. Segundo objetivo:

Utilidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso hospitalario como predictores de la gravedad de la NAC

- *Correlacionar* los niveles de los biomarcadores, especialmente MR-proADM, con las escalas pronósticas (PSI y CURB65) para conocer si los biomarcadores presentan alguna asociación con la gravedad de la NAC clasificada según la escala PSI y la escala CURB65.
- *Estudiar* la capacidad de los biomarcadores para clasificar a los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65 mediante estudio comparativo de las concentraciones de estos marcadores biológicos al ingreso en las diferentes clases de riesgo.

2.2.3. Tercer objetivo:

Utilidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) como predictores de la evolución de la NAC

- *Evaluar* la capacidad de los biomarcadores y escalas pronósticas para predecir mala evolución (incluyendo muerte intrahospitalaria) en los pacientes con NAC.
- *Estudiar* si los biomarcadores y/o escalas pronósticas predicen complicaciones respiratorias en los pacientes con NAC ingresados.

2.2.4. Cuarto objetivo:

Capacidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) para predecir la mortalidad en los pacientes con NAC

- *Evaluuar* la capacidad de los biomarcadores y escalas pronósticas como predictores de mortalidad a corto (30 días), medio (90 y 180 días) y largo plazo (1 año).
- *Estudiar* si la asociación de los biomarcadores con las escalas de gravedad mejora su capacidad para discriminar entre supervivientes y fallecidos a corto (30 días), medio (90 y 180 días) y largo plazo (1 año).

2.2.5. Quinto objetivo:

Utilidad de la medición consecutiva de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) en el seguimiento de la NAC

- *Determinar* las concentraciones de los biomarcadores medidos durante el seguimiento de la NAC y conocer su patrón de normalización.
- *Evaluuar* su posible utilidad como predictores de la evolución de la NAC.
- *Estudiar* su posible utilidad para discriminar entre supervivientes y fallecidos a corto (30 días), medio (90 y 180 días) y largo plazo (1 año).

2.2.6. Sexto objetivo:

Identificar los factores de riesgo independientes de mortalidad de los pacientes con NAC

- *Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad en los 30 primeros días en los pacientes con NAC mediante análisis univariante y análisis de regresión logística multivariante.*

- *Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad a largo plazo (1 año) en los pacientes con NAC mediante análisis univariante y análisis de regresión logística multivariante.*

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Estudio prospectivo, observacional, doble ciego, sin intervención y con reclutamiento de pacientes desde abril de 2008 hasta junio de 2010 en el Hospital Universitario Miguel Servet, un hospital público urbano de tercer nivel de la ciudad de Zaragoza. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (ver Anexo I).

3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

3.2.1. Grupo de estudio o grupo NAC

Pacientes adultos que, de forma consecutiva durante 2 años y 2 meses, acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Se definió NAC como enfermedad aguda con infiltrado pulmonar persistente radiológico de reciente aparición (no previamente presente ni debido a otra causa conocida) compatible por analítica y clínica, asociada a síntomas sugestivos de una infección del tracto respiratorio inferior sin diagnóstico alternativo en sujetos inmunocompetentes.

Criterios de inclusión:

- 1) ≥ 18 años.
- 2) Inmunocompetente.
- 3) Diagnóstico de NAC en el Servicio de Urgencias.
- 4) Firma del consentimiento informado por parte del paciente o sus familiares para participar en el estudio.

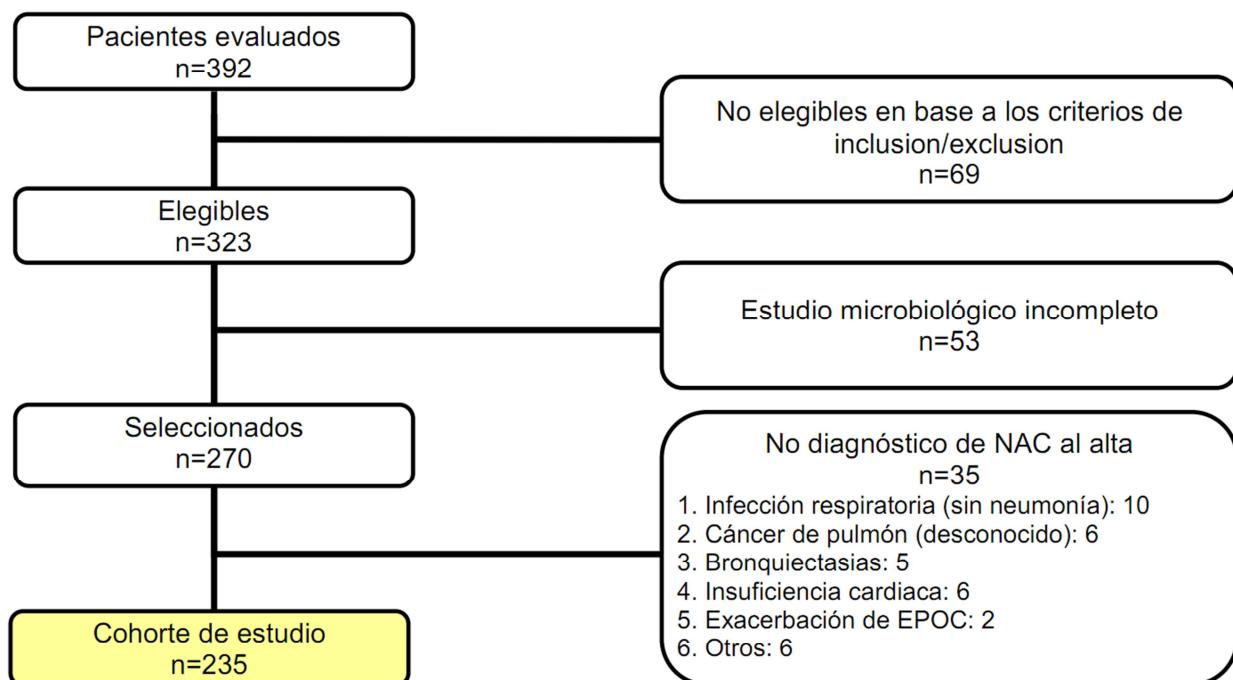
Criterios de exclusión:

- 1) Inmunodepresión grave (Infección HIV, enfermedades hematológicas graves, etc.).
- 2) Terapia inmunosupresora, definida como dosis diarias de >20 mg de prednisona o equivalente durante >2 semanas o cualquier régimen de terapia inmunosupresora (azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida y otros inmunosupresores).
- 3) Leucopenia <1.000/ μ L y/o neutropenia <500/ μ L y/o quimioterapia en el último año.
- 4) Absceso pulmonar (cavidad en radiografía de tórax), neumonía por aspiración y neumonía obstructiva.
- 5) Posible origen nosocomial (ingreso en un hospital en el mes previo).
- 6) Neoplasia activa o < 1 año.

Criterios de exclusión posteriores:

- 1) Estudio microbiológico incompleto.
- 2) Diagnóstico definitivo al alta diferente de NAC o NAC no confirmada al alta.

Se estudiaron 235 pacientes (145 hombres y 90 mujeres, edad media 69,04 ± 15,92 años) seleccionados entre 392 pacientes que ingresaron en el Servicio de Urgencias con diagnóstico de NAC (figura 5). Inicialmente, 69 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión o cumplir los de exclusión, posteriormente 53 pacientes fueron excluidos debido a la falta de un estudio microbiológico completo (la mayoría por no obtener el aspirado nasofaríngeo) y finalmente, al alta se excluyeron 35 pacientes por no presentar un diagnóstico definitivo de NAC.

Figura 5. Diagrama de flujo del reclutamiento de pacientes con NAC en el estudio.

3.2.2. Grupo control

El grupo control se reclutó entre pacientes de sexo y edad similares al grupo NAC y que acudieron al Servicio de Urgencias e ingresaron por causas distintas a enfermedad respiratoria infecciosa en los servicios de Traumatología, Digestivo y Neurología. Estos pacientes aceptaron formar parte de dicho grupo y firmaron el correspondiente consentimiento informado.

No se incluyeron aquellos pacientes que presentaban o habían presentado en el último mes síntomas de proceso infeccioso agudo respiratorio, ni otros como mialgias o febrícula, compatibles con infección viral.

Un total de 100 pacientes formaron este grupo, 61 hombres y 39 mujeres con una edad media de $66,7 \pm 14,8$ años.

3.3. VARIABLES REGISTRADAS

Diariamente, en el Servicio de Urgencias o en la planta médica, se recogieron prospectivamente todos los datos clínicos de cada paciente a partir del cuestionario realizado al paciente (en los casos que el estado del paciente lo permitió), la historia clínica y el informe de urgencias.

Los datos microbiológicos, analíticos y del tratamiento farmacológico se obtuvieron a través de la historia clínica en papel y la historia clínica electrónica del sector.

Todos estos datos se registraron en la hoja de recogida de datos de cada paciente, de forma que los datos recogidos fueron los siguientes (Anexo II):

1. Filiación:

- Número de identificación del estudio.
- Número de historia clínica.
- Fecha de ingreso.
- Fecha de alta.

2. Antecedentes:

- Comorbilidades: cardiopatía crónica, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica, enfermedades neurológicas, neoplasia en fase de remisión, neoplasia activa o < 1 año, enfermedad cerebrovascular, otras.
- Tratamiento previo con: corticoides inhalados y/o sistémicos, protección gástrica, estatinas, inmunosupresores.
- Enfermedad pulmonar: EPOC, asma, bronquiectasias.
- Vacunación: antigripal < 1 año; antineumocócica < 5 años.
- Tabaco: no, ex (nº paq/año), actual (nº paq/año).

- Alcohol: no, ex, actual (<80 g/día, >80 g/día).
- Neumonía previa.
- Tratamiento antibiótico previo: dosis y duración del tratamiento.
- Aspiración.
- Alergias a antibióticos.
- Procedencia de una institución geriátrica.
- Criterios HCAP:
 - Ingreso hospitalario previo de al menos 48 horas en los 2 últimos meses.
 - Residencia en un centro de larga estancia.
 - Tratamiento endovenoso domiciliario.
 - Hemodiálisis crónica en los últimos 30 días.
 - Cuidado domiciliario de úlceras/heridas.
 - Contacto estrecho con infección por un organismo multirresistente.
 - Gastrostomía.
 - Catéteres a permanencia.
 - Sonda vesical permanente.
 - Sonda naso-gástrica.

3. Variables al ingreso:

- Demográficas: edad, sexo.
- Días de clínica previa.
- Síntomas de presentación clínica de la NAC: fiebre, escalofríos, disnea, dolor pleurítico, tos, expectoración (tipo de expectoración), manifestaciones digestivas, alteración del nivel de conciencia, cefalea, mialgias.
- Constantes en urgencias: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de O₂, temperatura.

- Radiografía de tórax: tipo de condensación (alveolar, reticular o mixta), número de lóbulos afectados y localización, presencia de derrame, atelectasia, cavitaciones o neumotórax.
- Gasometría arterial.
- Determinaciones bioquímicas y hematológicas.
- Datos microbiológicos.
- Número de horas en urgencias.
- Estado nutricional (IMC).
- Escalas pronósticas: PSI y CURB65.

4. Evolución clínica:

- Estancia: días de ingreso.
- Días en cuidados intermedios y UCI.
- Oxigenoterapia: necesidad de O₂ y FiO₂.
- Soporte ventilatorio: ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva (VMI).
- Complicaciones pulmonares: empiema, cavitación, distress respiratorio, derrame parapneumónico, neumotórax, drenaje quirúrgico pleural.
- Complicaciones extrapulmonares: cardiológicas, renales, neurológicas, digestivas, sepsis, otras.
- Mortalidad intrahospitalaria y causa de muerte.
- Fracaso terapéutico.
- Diagnóstico definitivo al alta.
- Datos bioquímicos, hematológicos y microbiológicos.

5. Tratamiento:

- Antibióticos: dosis y duración del tratamiento, hora de la primera dosis de antibiótico.
- Corticoides sistémicos: dosis y duración del tratamiento, hora de la primera dosis de corticoides.
- Adecuación del tratamiento según la guía SEPAR.

6. Evaluación a 30, 90, 180 días y 1 año:

- Resolución clínica y radiológica.
- Complicaciones tras el alta.
- Reingresos: por problemas respiratorio/otras causas.
- Mortalidad, fecha y causa.

3.4. PROTOCOLO

3.4.1. Procedimientos diagnósticos

1. En las primeras 12 horas tras la llegada del paciente a Urgencias y antes de la instauración del tratamiento empírico (día 1) se recogieron muestras de:

1.1. **Sangre** para:

- 1.1.1. Hemograma completo: serie blanca, serie roja, plaquetas.
- 1.1.2. Bioquímica: PCR, creatinina, urea, electrolitos (Na^+ , K^+ , Cl^-), glucosa, AST, ALT, CK, LDH, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL y LDL, bilirrubinas.
- 1.1.3. Procalcitonina (PCT) y proadrenomedulina (MR-proADM).
- 1.1.4. Hemocultivos seriados (dos muestras diferentes).
- 1.1.5. Muestra para serología atípicas (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. burnetti*), *L. pneumophila* y virus.

1.2. **Espumo u otras secreciones respiratorias*** para:

- 1.2.1. Tinción Gram y Ziehl-Neelsen.
- 1.2.2. cultivos para patógenos bacterianos, fúngicos y micobacterianos.

*Las otras secreciones respiratorias se recogieron mediante fibrobroncoscopia por vía nasal o traqueostómica con lavado bronco-alveolar (BAL) o catéter telescopado (PBS), o broncoaspirado (BAS) cuando las condiciones del paciente lo permitieron. En alternativa, se tomó muestra de espumo espontáneo.

1.3. **Orina** para:

- 1.3.1. detección Antígenos urinarios para *L. pneumophila* y *S. pneumoniae*.

2. En las primeras 48 horas se recogió muestra de:

2.1. **Aspirado nasofaríngeo** para:

2.1.1. Cultivo de virus e inmunofluorescencia directa para Influenza A y B, VRS,

Parainfluenza 1, 2 y 3, Adenovirus y metapneumovirus.

2.1.2. Dos técnicas de reacción en cadena de la polimerasa: multiplex RT-nested

PCR para 14 virus respiratorios (Influenza A, B y C, VRS A y B,

Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, Coronavirus 229E y OC43, Rhinovirus, Adenovirus,

Enterovirus) y ResPlex II Plus Panel para 18 virus respiratorios (Influenza A y

B, VRS A y B, Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, metapneumovirus A y B, Enterovirus,

Rhinovirus, Adenovirus B y E, Coronavirus NL63, HKU1, 229E y OC43, y

Bocavirus).

3. El tercer (día 3) y el último día de ingreso (día de alta) se repitió la toma de muestras para analítica general y medición de biomarcadores (puntos 1.1.1. - 1.1.3.).

Además, al tercer día, en los pacientes con traqueostomía, se obtuvo una nueva muestra de secreciones respiratorias para cultivo bacteriano. En caso de fracaso terapéutico se procedió a nuevo estudio microbiológico (puntos 1.1.4. - 1.2.2.).

4. Al mes del ingreso se realizó visita de control con radiografía de tórax y recogida de muestra de sangre para analítica general, pruebas serológicas y medición de biomarcadores (puntos 1.1.1. - 1.1.3. y 1.1.5.).

Los puntos 3 y 4 no se llevaron a cabo para el grupo control.

3.4.2. Definiciones diagnósticas

Neumonía probable: al menos un esputo de calidad (<10 células epiteliales y >25 PMN / campo de 100x) positivo.

Neumonía definitiva:

- 1) un hemocultivo positivo.
- 2) líquido pleural o punción aspirativa transtorácica positiva.
- 3) Título aislado IgG: *C. pneumoniae* >1/512, *C. psittaci* >1/64, *L. pneumophila* >1/128, *C. burnetti* >1/80; IgM: *C. pneumoniae* >1/32, *C. burnetti* >1/80; o incremento de >4 veces el título de IgG en el 2º suero.
- 4) Antígeno urinario positivo para *L. pneumophila* o *S. pneumoniae*.
- 5) BAS >105 ufc/mL, PSB >103 ufc/mL, BAL >104 ufc/mL.
- 6) Aislamiento de *Aspergillus spp.* en concomitancia con imágenes en el TAC y/o confirmación histológica.
- 7) Resultado positivo de diagnóstico mediante reacción en cadena de la polimerasa en test doble con el mismo resultado, o alternativamente, reacción en cadena de la polimerasa más cultivo o inmunofluorescencia positivos.

Neumonía descartada:

En el caso de diagnóstico positivo para micobacterias, neoplasia pulmonar, neumonía obstructiva por neoplasia, neoplasia activa o < 1 año, tromboembolismo pulmonar, etc.

3.4.3. Seguimiento de los pacientes

Al mes desde el ingreso se realizó visita ambulatoria con radiografía de tórax, toma de muestras (puntos 1.1.1. - 1.1.3. y 1.1.5.) y valoración de:

- Complicaciones de la neumonía,
- Fracaso terapéutico,

- Sucesivos ciclos de antibióticos,
- Reingresos tras el alta (por problemas respiratorios u otras causas),
- Mortalidad y causa de muerte.

A los 3 meses y al año se realizó contacto personal, llamada telefónica o contacto con el médico de atención primaria para valoración de:

- Reingresos tras el alta (por problemas respiratorios u otras causas),
- Mortalidad y causa de muerte.

3.5. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

3.5.1. Determinación de biomarcadores

Para la determinación de los biomarcadores a estudio se extrajeron muestras de sangre venosa mediante venopunción a cada paciente a su llegada a urgencias y con anterioridad a la instauración del tratamiento antibiótico empírico.

Una muestra de sangre total con EDTA como anticoagulante fue remitida al Servicio de Hematología donde se realizó un hemograma completo, incluyendo el recuento leucocitario (WBC), en la siguiente media hora a su extracción.

Las muestras de suero y sangre con EDTA se enviaron al Servicio de Bioquímica donde fueron centrifugadas y procesadas (PCR y resto de bioquímica) o centrifugadas, alicuotadas, etiquetadas y congeladas a -80 °C hasta el momento de su determinación (PCT y MR-proADM). La determinación de PCT y MR-proADM se realizó en nuestro laboratorio sin conocer los parámetros clínicos de los pacientes ni los resultados microbiológicos.

Adrenomedulina (MR-proADM)

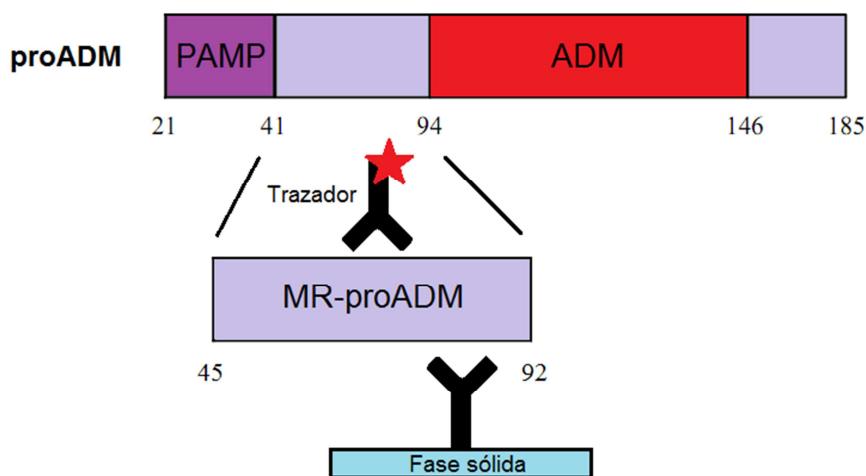
Actualmente existen dos métodos cuantitativos para la determinación de MR-proADM en plasma: inmunoluminométrico e inmunofluorescente automatizado. El primero de ellos fue descrito por primera vez en 2005²¹¹ y el segundo en 2009²¹².

La técnica inmunoluminométrica (Sevadil LIA; BRAHMS; Hennigsdorf, Germany) permite la determinación cuantitativa de la concentración de MR-proADM en plasma²¹¹.

Se trata de una reacción enzimática tipo “sandwich” que consta de una fase sólida que lleva fijado un anticuerpo policlonal contra el fragmento 45-92 de la proADM o MR-proADM, donde se añade la muestra de plasma (10 µL) y, posteriormente, anticuerpos policlonales contra otra zona del fragmento MR-proADM marcados con un derivado de acridina (200 µL). Se realiza una incubación durante dos horas con agitación (170-300 rpm) a temperatura ambiente (18-24 °C), posteriormente se realizan lavados sucesivos y,

a continuación, se leen las muestras, calibradores y controles mediante un luminómetro que permite medir las unidades relativas de luz (RLU). Las RLU son directamente proporcionales a la concentración de MR-proADM en la muestra, una vez extrapolados los valores en la curva de calibradores.

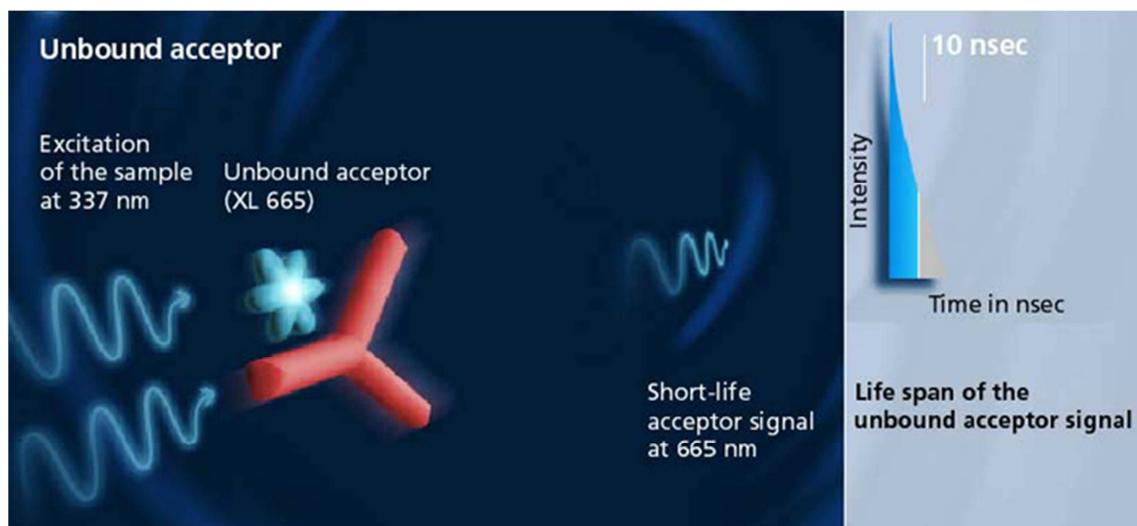
Figura 6. Esquema del método inmunoluminométrico para la determinación de MR-proADM en plasma (Sevadil LIA; BRAHMS; Hennigsdorf, Germany). Modificado de Morgenthaler et al, 2005²¹¹.



La **técnica inmunofluorescente automatizada** (MR-proADM KRYPTOR; BRAHMS; Hennigsdorf, Germany) está basada en la tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission)²¹². Consiste en la transferencia no radiante de energía desde un donador (criptato) hasta un acceptor (XL 665), ambos marcados fluorescentemente. El kit consta de anticuerpos policlonales anti-MRproADM que se encuentran conjugados con criptato de europio y anticuerpos contra otra región de la MR-proADM conjugados con XL 665. Las moléculas de proADM presentes en la muestra quedan fijadas entre los anticuerpos formando un inmunocomplejo.

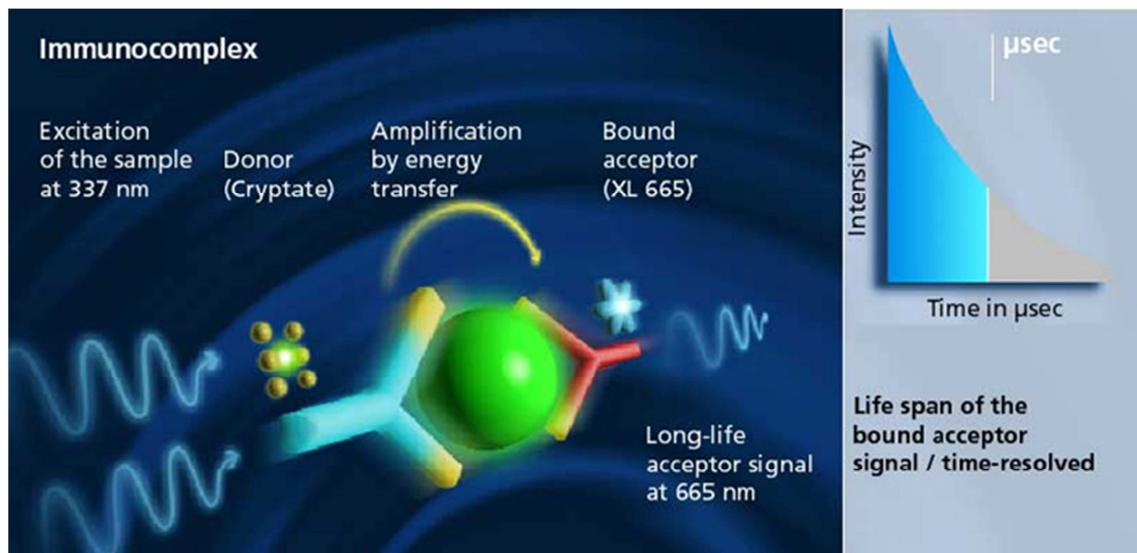
Cuando la muestra a medir se excita con un láser de nitrógeno a 337 nm, el criptato emite una señal fluorescente de vida larga (milisegundos) a 620 nm, mientras que el XL 665 emite una señal de vida corta (nanosegundos) a 665 nm (ver figura 7).

Figura 7. Excitación de la muestra a 337 nm cuando el aceptor no se encuentra formando inmunocomplejos. Emite una señal de vida corta (nanosegundos) a 665 nm.



Cuando ambos componentes se unen en un inmunocomplejo, se amplifica la señal de la fluorescencia emitida por el criptato por el hecho de estar próximo al aceptor (XL 665) y emite también a 665 nm, de modo que se puede medir en microsegundos (figura 8). Esta señal de vida larga emitida por el inmunocomplejo es proporcional a la concentración de MR-proADM en la muestra.

Figura 8. Excitación de la muestra a 337 nm cuando el donador, aceptor y la MR-proADM forman inmunocomplejos. Amplificación de la señal por transferencia de energía y emisión de una señal de vida larga (microsegundos) a 665 nm.



Además, la señal generada por el criptato a 620 nm sirve como una referencia interna y se mide simultáneamente a la señal de vida larga del aceptor a 665 nm, que es la señal específica. Así, las interferencias se corrigen automáticamente por medio de la relación calculada internamente de las intensidades a esas longitudes de onda.

El volumen de plasma requerido es de 26 µL y el tiempo de incubación es de 29 minutos.

La determinación de MR-proADM en nuestro estudio se llevó a cabo mediante la técnica inmunofluorescente basada en la tecnología TRACE (MR-proADM KRYPTOR; BRAHMS; Hennigsdorf, Germany), que presenta un límite de detección analítico de 0,05 nmol/L y una sensibilidad funcional de 0,25 nmol/L.

Procalcitonina (PCT)

La PCT tiene una vida media de 24-30 horas y es muy estable *in vivo* y *ex vivo*, permitiendo su determinación en suero o plasma mediante diversas técnicas. Existen numerosos procedimientos, tanto cuantitativos como semicuantitativos, para la determinación de la PCT, todos ellos procedentes del desarrollo básico de BRAHMS. Estos ensayos se basan en la utilización de un anticuerpo monoclonal (el mismo en todos los ensayos) frente a un fragmento de la PCT (catacalcina), y un segundo anticuerpo mono o policlonal frente a otro fragmento distinto de la PCT (calcitonina).

Los métodos cuantitativos más utilizados son los desarrollados inicialmente por BRAHMS: inmunoluminométricos (BRAHMS PCT LIA y BRAHMS PCT LIA sensitive), inmunofluorescente basado en la tecnología TRACE (PCT sensitive KRYPTOR), y las adaptaciones a otros instrumentos como PCT LIAISON (Dia-Sorin) y PCT ELECSYS (Roche)²²⁸. En concreto, los métodos más precisos son el inmunoensayo “ECLIA” de electroquimioluminiscencia (Elecsys BRAHMS PCT) y el método inmunofluorescente basado en la tecnología TRACE (PCT sensitive KRYPTOR), ambos con un límite de detección de 0,02 ng/mL y una sensibilidad funcional de 0,06 ng/mL.

La determinación de PCT en este estudio se llevó a cabo mediante la técnica inmunofluorescente basada en la tecnología TRACE (PCT sensitive KRYPTOR; BRAHMS; Hennigsdorf, Germany)¹⁷⁰. Como se ha visto para la MR-proADM, se sigue la misma metodología pero en este caso el kit consta de anticuerpos policlonales anti-calcitonina conjugados con criptato de europio y anticuerpos anti-catacalcina conjugados con XL 665. El volumen de muestra necesario es de 50 µL y el tiempo de incubación es de 19 minutos.

Proteína C reactiva (PCR)

La determinación de PCR en suero se llevó a cabo mediante inmunoturbidimetría basada en la metodología NIPIA (highly sensitive Near Infrared Particle Immunoassay) (IMMAGE 800 High Sensitivity Cardiac C-reactive Protein; BeckmanCoulter; San Diego, USA). Una partícula cubierta de anticuerpos anti-PCR se une a las moléculas de PCR presentes en la muestra del paciente, lo que genera la formación de agregados no solubles que provocan turbidez. La velocidad de formación de estos agregados no solubles es directamente proporcional a la concentración de PCR en la muestra.

Este ensayo tiene un límite de detección analítico de 0,006 mg/dL y una sensibilidad funcional de 0,011 mg/dL.

3.5.2. Análisis microbiológico

Los estudios microbiológicos incluyeron métodos para la detección de bacterias, hongos y virus, para los cuales se tomaron al ingreso de cada paciente y antes de la instauración del tratamiento antibiótico empírico una serie de muestras biológicas que fueron inmediatamente remitidas al Servicio de Microbiología.

Se tomó una muestra de esputo o de otras secreciones respiratorias para el estudio de patógenos bacterianos, fúngicos y micobacterianos. Las muestras de esputo fueron

consideradas representativas si contenían menos de 10 células y más de 25 neutrófilos polimorfonucleares (PMN) por campo de 100 aumentos²²⁹.

También se tomó una muestra de orina para detección de antígenos urinarios de *L. pneumophila* y *S. pneumoniae* (Binax Now; Binax; Portland, EEUU).

Se extrajeron dos muestras de sangre para hemocultivos seriados y sueros pareados, el primero al ingreso y el segundo a los 20-30 días posteriores, para pruebas serológicas de virus (Influenza A, B y VRS) y de bacterias atípicas (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. burnetti*) mediante fijación del complemento y de *L. pneumophila* por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Asimismo, en las primeras 48 horas tras la llegada del paciente a urgencias se tomó una muestra de aspirado nasofaríngeo para estudio virológico.

Se detectaron antígenos víricos para Influenza A y B, VRS, Parainfluenza 1, 2 y 3, Adenovirus y metapneumovirus mediante inmunofluorescencia directa (D³ Double Duet DFA Respiratory Virus Screening & ID Kit; Diagnostic Hybrids; Athens, USA).

En las 12-48 horas tras la obtención del aspirado nasal, se procedió a la extracción del RNA viral mediante el kit QIAamp Viral RNA Mini (Qiagen; Valencia, USA) y el kit EZ1 DSP Virus (Qiagen; Valencia, USA), después se congeló y almacenó a -80 °C hasta su procesamiento mediante dos técnicas de reacción en cadena de la polimerasa:

Multiplex RT-nested PCR para 14 virus respiratorios

RT-nested PCR múltiple para detección de 14 virus respiratorios: Influenza A, B y C, VRS A y B, Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, Coronavirus 229E y OC43, Rhinovirus, Adenovirus y Enterovirus. Se llevó a cabo según se describe en la bibliografía²³⁰.

ResPlex II Plus Panel para 18 virus respiratorios

Se trata de un kit comercial (ResPlex II Plus Panel; Qiagen LiquiChip System; Hamburg, Germany) para detección molecular diferencial de 18 virus respiratorios utilizando las tecnologías QIAplex y xMAP (Qiagen; Valencia, USA). Los virus respiratorios analizados fueron: Influenza A y B, VRS A y B, Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, metapneumovirus A y B, Enterovirus, Rhinovirus, Adenovirus B y E, Coronavirus NL63, HKU1, 229E y OC43, y Bocavirus. El RNA viral extraído de las muestras de aspirado nasofaríngeo se detectó en una sola reacción utilizando este kit según el protocolo del fabricante²³¹.

En función de la etiología, los pacientes con NAC se dividieron en 4 grupos: bacteriana, viral, mixta (bacteria + virus) y desconocida. En el grupo de NAC bacteriana se incluyeron los patógenos bacterianos típicos, incluyendo *Legionella pneumophila*. Las bacterias atípicas (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *C. burnetti*) se incluyeron en el grupo de NAC viral, porque los biomarcadores procalcitonina y proteína C reactiva parecen responder a ellos de la misma forma que lo hacen con los virus^{158,232}. La etiología mixta se consideró cuando se aislaron una o más bacterias en asociación con uno o más virus o bacterias atípicas.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo de las características basales y durante el seguimiento de los pacientes se realizó mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y los porcentajes (frecuencias relativas) de las variables categóricas, mientras que las variables continuas se describieron mediante media \pm desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según su distribución normal o no (test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov).

La comparación de frecuencias (variables cualitativas) se llevó a cabo mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según procediese. Para la comparación de las variables cuantitativas entre dos grupos, se utilizó el test t-student para datos independientes como prueba paramétrica y el test U de Mann-Whitney/Wilcoxon como prueba no paramétrica, dependiendo de la distribución normal o no de los datos. En las comparaciones entre más de dos grupos se utilizó un análisis ANOVA como prueba paramétrica y el test H de Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica. La comparación de muestras relacionadas se realizó mediante la prueba de Wilcoxon.

Para determinar las correlaciones entre variables se realizó un análisis de correlación de rho de Spearman para las variables continuas y tau-b de kendall para las variables discretas.

Con la intención de identificar la existencia o no de una asociación entre las diferentes etiologías de la NAC y los niveles del biomarcador MR-proADM se utilizaron dos pruebas diferentes. En primer lugar, se realizó un test no paramétrico (U de Mann-Whitney/Wilcoxon) para evaluar la asociación entre la variable categórica (etiología) y la variable cuantitativa (MR-proADM), comparando las medianas de la distribución de la MR-proADM entre cada uno de los grupos de la variable “etiología”. En segundo lugar, se

transformaron los niveles de MR-proADM en una variable categórica (en sus cuartiles) y se realizó una comparación con la etiología mediante la prueba de Chi-cuadrado.

La estimación de la capacidad de discriminación de los diferentes marcadores biológicos y de las escalas pronósticas para clasificar a los pacientes se realizó mediante la construcción de sus correspondientes curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y el cálculo del área bajo la curva (AUC) de cada una de ellas. Esta herramienta estadística (curvas ROC) permite visualizar la capacidad diagnóstica de los biomarcadores y de las escalas pronósticas para distinguir entre los pacientes con una determinada característica y los que no la presentan (entre vivos y muertos; con complicaciones o sin complicaciones; casos y controles; etc.) y el valor del AUC es una medida global de la capacidad discriminatoria que puede oscilar entre 0 y 1. Un valor de AUC superior a 0,8 se considera muy bueno, valores entre 0,6-0,8 son aceptables y valores inferiores a 0,6 son pobres. Las AUC y sus intervalos de confianza 95% (IC95%) se estimaron para cada biomarcador y escala pronóstica y se compararon mediante un método no paramétrico²³³.

También se calculó la sensibilidad y especificidad con el objetivo de escoger el punto de corte con la mejor capacidad diagnóstica. Una vez elegidos los puntos de corte de cada biomarcador y escala pronóstica que presentaban los valores de sensibilidad y especificidad más elevados, es decir, con una exactitud mejor, se calculó la razón de verosimilitud positiva o “positive likelihood ratio” (LHR+) y la razón de verosimilitud negativa (LHR-). La LHR+ es un concepto que relaciona en una sola medida la sensibilidad y especificidad y representa una forma más de evaluar la exactitud de la prueba diagnóstica o del modelo predictor. Su valor indica el número de veces que es más probable que un paciente que presente la característica a predecir, por ejemplo un paciente fallecido, obtenga un valor del modelo positivo, es decir, igual o superior al punto de corte elegido, que no un paciente sin esa característica, es decir, un paciente que sobreviva. La precisión diagnóstica de los biomarcadores también fue evaluada mediante

el cálculo del DOR (Diagnostic Odds Ratio) que consiste en una relación entre LHR+/LHR-. El DOR toma valores de 0 a infinito, con valores más elevados indicando un mayor rendimiento diagnóstico. Un valor de 1 o inferior indica que el parámetro estudiado no es adecuado para distinguir entre los pacientes con una determinada característica y los que no la presentan²³⁴. Asimismo, se evaluó el comportamiento de los biomarcadores y escalas pronósticas en nuestra población mediante el cálculo del valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

Se llevaron a cabo análisis de regresión logística para analizar el efecto de la adición de los marcadores biológicos a las escalas pronósticas (variables independientes) para predecir mortalidad a corto, medio y largo plazo (variable dependiente). La magnitud de la asociación entre las variables independientes y la variable dependiente de cada modelo se midió mediante los Odds Ratio (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC95%). La calibración de los modelos o bondad de ajuste (goodness-of-fit) se realizó con el test de goodness-of-fit que utiliza como estadístico el test Hosmer-Lemeshow, que determina el grado de concordancia entre las frecuencias estimadas o predichas por el modelo y las frecuencias observadas. Para esta prueba estadística un valor de p no significativo ($p>0,05$) indica que no hay discrepancia entre el estado observado y el predicho por el modelo. Asimismo, para cada modelo de regresión logística se analizó su capacidad como predictor de mortalidad mediante la construcción de las curvas ROC y el cálculo de sus correspondientes AUC y éstas se compararon con las AUC de las escalas pronósticas por sí solas.

Para determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad también se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante generando un modelo de regresión que permite predecir la mortalidad según cuales sean los valores que toman un conjunto de variables predictoras o factores de riesgo. En un paso previo se identificaron las variables (demográficas, clínicas, radiológicas, analíticas, de gravedad y microbiológicas

en el ingreso y de evolución clínica) que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes supervivientes y el grupo de pacientes fallecidos y éstas fueron las que se utilizaron para construir el modelo junto con las variables que, por conocimientos previos, se consideraron que podían estar relacionadas con la mortalidad. Las variables independientemente asociadas con la mortalidad pero con un número muy reducido de casos positivos no se incluyeron en el análisis multivariante. Las variables confusoras se mantuvieron en el modelo. La magnitud de asociación entre las variables independientes del modelo y la mortalidad se midió mediante los OR y sus IC95%. La evaluación del modelo final se llevó a cabo mediante el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y mediante la valoración diagnóstica con la construcción de las curvas ROC correspondientes.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y estadísticamente significativas para un valor de p inferior a 0,05. Los datos se analizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 19 (SPSS Inc; Chicago, EEUU), con excepción de las comparaciones entre curvas ROC que se llevaron a cabo con el software estadístico MedCalc versión 11.4.2.0 (MedCalc Software; Mariakerke, Belgium).

IV. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL

4.1.1. Grupo de estudio o grupo NAC

Un total de 235 pacientes con NAC, adultos, inmunocompetentes, que acudieron al Servicio de Urgencias e ingresaron al menos durante 24 horas constituyeron la población de estudio.

4.1.1.1. Características demográficas de los pacientes con NAC

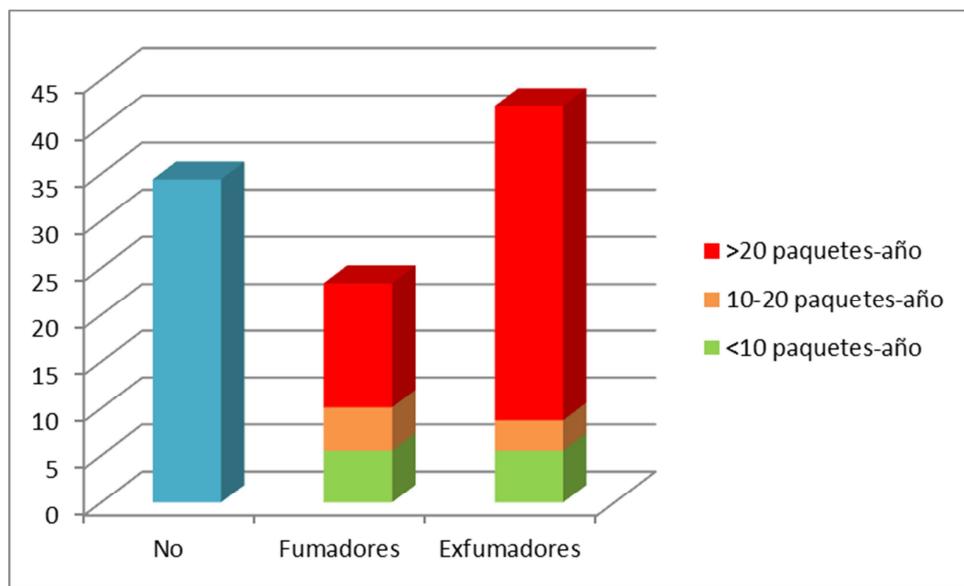
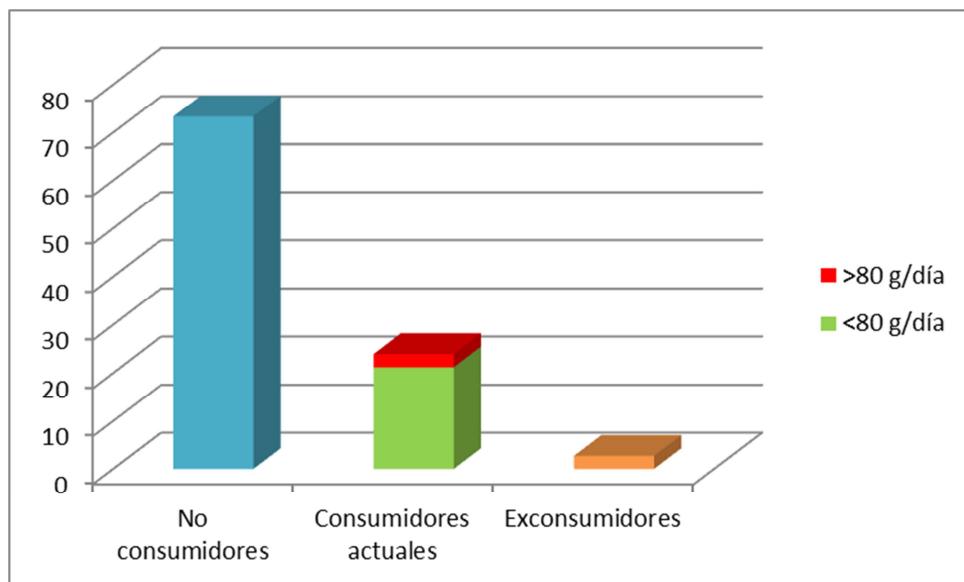
De los 235 pacientes incluidos, 145 eran hombres (61,7%) y 90 mujeres (38,3%). El rango de edades de los pacientes incluidos fue de 18-95 años, siendo la edad mediana 73 años (rango intercuartílico: 63-80 años). Un elevado número de pacientes eran de edad avanzada (un 71,9% eran ≥ 65 años) y con antecedentes tabáquicos (un 65,6% de los pacientes eran fumadores actuales o exfumadores).

Las características demográficas de los 235 pacientes se exponen en la tabla 10. En las figuras 9 y 10 se pueden observar de forma detallada los hábitos tóxicos de nuestra cohorte.

Tabla 10. Características demográficas de los pacientes del grupo NAC.

Características demográficas (n=235)		
Edad en años (RIC)		73 (63-80)
≥ 65 años		169 (71,9)
Sexo (Hombre/Mujer)		145/90
Tabaco* n=218	Fumadores	51 (23,4)
	Paquete-año (media \pm SD)	35,5 \pm 27,2
Alcohol* n=184	Exfumadores	92 (42,2)
	Paquetes-año (media \pm SD)	50,2 \pm 33,9
Asilo o residencia	Consumidores	39 (21,2)
	>80 g/día	5 (2,7)
	<80 g/día	5 (2,7)
Exconsumidores		5 (2,7)
Criterios HCAP		18 (7,7)
No primera NAC		34 (14,5)
		81 (34,5)

*Datos no disponibles en la totalidad de los pacientes incluidos.

Figura 9. Hábitos tabáquicos de los pacientes incluidos en el estudio (% pacientes).**Figura 10.** Hábitos de consumo de alcohol por los pacientes incluidos en el estudio (% pacientes).

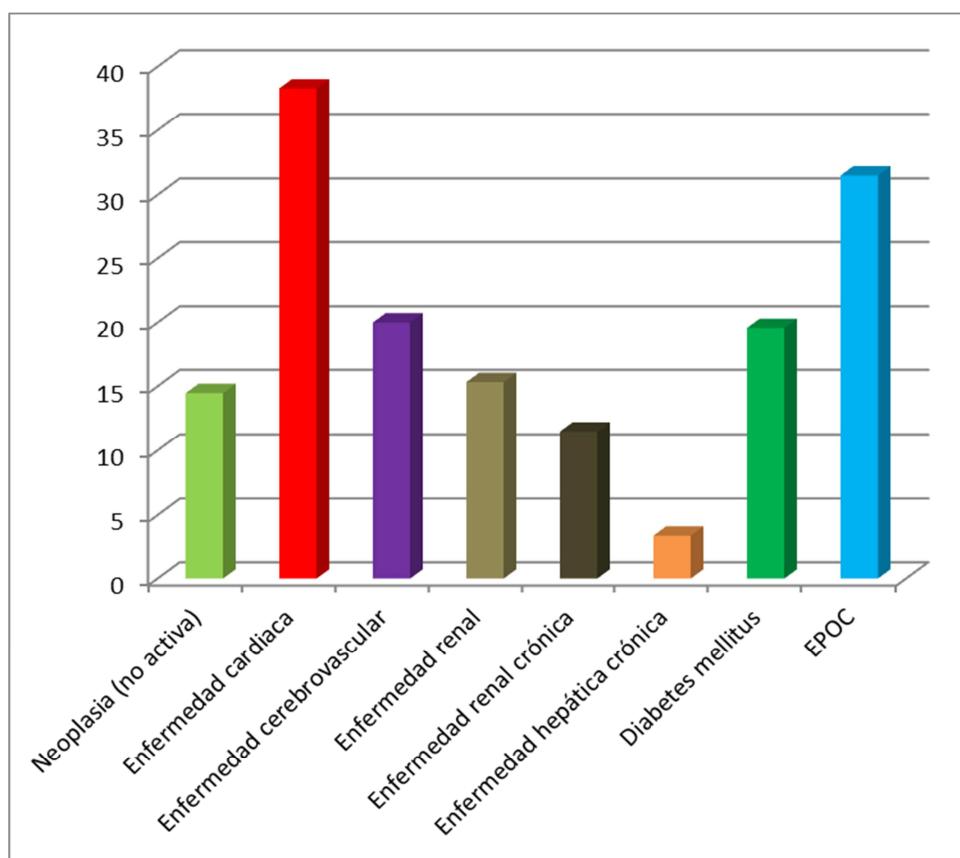
4.1.1.2. Comorbilidades de los pacientes con NAC en el momento del ingreso

El 73,2% de los pacientes presentó alguna comorbilidad adicional a la NAC en el momento del ingreso. Únicamente un 26,8% de los pacientes presentaron la NAC sin ninguna otra patología asociada (ver tabla 11).

Tabla 11. Distribución de los pacientes con/sin comorbilidades al ingreso.

Distribución	Nº pacientes (%)
Sin comorbilidades	63 (26,8)
Con comorbilidades	172 (73,2)
Pacientes con 1 comorbilidad	76 (32,3)
Pacientes con 2 comorbilidades	46 (19,6)
Pacientes con 3 comorbilidades	38 (16,2)
Pacientes con > 3 comorbilidades	12 (5,1)

Como se observa en la figura 11, las enfermedades coexistentes más frecuentes fueron la patología cardiaca y el EPOC, presentes en aproximadamente un tercio de los pacientes, y la menos frecuente fue la hepatopatía crónica.

Figura 11. Comorbilidades al ingreso y porcentaje de pacientes que las presentaron.

4.1.1.3. Síntomas de presentación clínica de los pacientes con NAC al ingreso

La duración de la sintomatología previa al momento del ingreso para los 235 pacientes con NAC presentó una mediana de 3,5 días (rango intercuartílico: 2-6 días).

Como se indica en la tabla 12, los síntomas más frecuentes en nuestra serie fueron la tos y la fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), seguidos de disnea y expectoración. Mientras que menos de un 20% de los pacientes presentó alteración del nivel de conciencia y/o manifestaciones gastrointestinales.

Tabla 12. Síntomas de presentación clínica de la NAC al ingreso y nº de pacientes.

Presentación clínica	Nº pacientes (%)
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	172 (73,2)
Tos	176 (74,9)
Expectoración	157 (66,8)
Disnea	167 (71,1)
Dolor pleurítico	107 (45,5)
Manifestaciones gastrointestinales	42 (17,9)
Alteración del nivel de conciencia	29 (12,3)

4.1.1.4. Hallazgos clínicos y radiológicos de los pacientes con NAC al ingreso

Durante la exploración física al ingreso, los hallazgos más frecuentes en los pacientes con NAC fueron la hipotensión (presión arterial diastólica $\leq 60 \text{ mmHg}$) y la taquipnea (≥ 30 respiraciones/min). En la tabla 13 se pueden observar los hallazgos clínicos y el número de pacientes que los presentó.

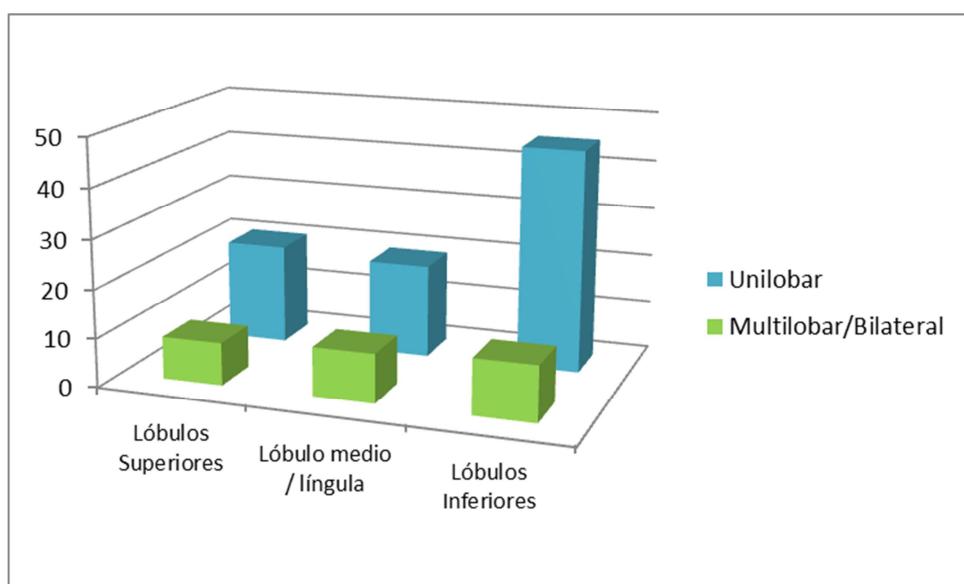
Tabla 13. Hallazgos clínicos en la exploración física al ingreso.

Exploración física	Nº pacientes (%)
Pulso > 125 latidos/min	19 (8,1)
Frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$	44 (18,7)
Tensión arterial sistólica $< 90 \text{ mmHg}$	27 (11,5)
Tensión arterial diastólica $\leq 60 \text{ mmHg}$	49 (20,9)
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $> 40^{\circ}\text{C}$	3 (1,3)

Los resultados de la exploración radiológica de los 235 pacientes en el ingreso se muestran en la tabla 14. La mayoría de los pacientes (83,4%) presentó una NAC con afectación unilobular y únicamente en un 23,4% de los pacientes se detectó derrame pleural asociado. Los lóbulos inferiores fueron los afectados con mayor frecuencia (55,3%) como se observa en la figura 12.

Tabla 14. Hallazgos radiológicos al ingreso.

Radiografía de tórax	Nº pacientes (%)
Afectación unilobar	196 (83,4)
Afectación multilobar/bilateral	39 (16,6)
Derrame pleural	55 (23,4)
Localización: Lóbulos superiores	67 (28,5)
Localización: Lóbulos inferiores	130 (55,3)
Localización: Lóbulo medio/língula	66 (28,1)

Figura 12. Localización del infiltrado según afectación unilobar o multilobar/bilateral y porcentaje de pacientes que los presentaron.

4.1.1.5. Datos analíticos de los pacientes con NAC al ingreso

Los valores de los biomarcadores a estudio (MR-proADM, PCT, PCR y WBC) analizados en las primeras horas tras el ingreso de los pacientes con NAC se muestran en la tabla 15 como mediana (rango intercuartílico).

En nuestra serie de pacientes con NAC, los valores medianos de todos los marcadores de infección a estudio en el momento del ingreso fueron superiores a los valores de referencia para la población normal.

Tabla 15. Valores medianos (rango intercuartílico) de los marcadores a estudio en los pacientes con NAC al ingreso.

Marcadores a estudio	Mediana (RIC) grupo NAC	Valores de referencia
PCR (mg/dL)	17,6 (9,5-29,4)	0-0,8
PCT (ng/mL)	0,52 (0,09-3,6)	<0,1
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12,2 (8,4-17)	3,8-10
MR-proADM (mmol/L)	0,86 (0,61-1,33)	0,23-0,64

En la tabla 16 se exponen las alteraciones analíticas relacionadas con la gravedad de la NAC y el número de pacientes que las presentó.

En la gasometría arterial inicial se detectó insuficiencia respiratoria aguda en un 41,7% de los casos. Las alteraciones bioquímicas y hematológicas más comunes fueron la hipoalbuminemia (54%) y la elevación de la urea (52,8%), mientras que menos del 4% de los pacientes presentó hiponatremia ($<130 \text{ mEq/L}$), un hematocrito por debajo de 30% y/o leucopenia ($<4 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Tabla 16. Alteraciones analíticas relacionadas con la gravedad de la NAC y número de pacientes que las presentó en las primeras horas tras su llegada a Urgencias.

Alteraciones analíticas	Nº pacientes (%)
pH arterial $< 7,35$	9 (3,8)
PaO ₂ $< 60 \text{ mmHg}$ o SaO ₂ $< 90\%$	98 (41,7)
Urea $> 65 \text{ mg/dL}$ (punto de corte escala PSI)	61 (26,0)
Urea $> 42 \text{ mg/dL}$ (punto de corte escala CURB65)	124 (52,8)
Sodio $< 130 \text{ mEq/L}$	9 (3,8)
Glucosa $\geq 250 \text{ mg/dL}$	19 (8,1)
Albúmina $< 3 \text{ g/dL}$	127 (54,0)
Hematocrito $< 30\%$	9 (3,8)
Leucocitosis (WBC $> 20 \times 10^3/\mu\text{L}$)	35 (14,9)
Leucopenia (WBC $< 4 \times 10^3/\mu\text{L}$)	4 (1,7)
Trombocitopenia (Plaquetas $< 125 \times 10^3/\mu\text{L}$)	20 (8,5)
Trombocitosis (Plaquetas $> 450 \times 10^3/\mu\text{L}$)	11 (4,7)

Otras alteraciones analíticas se encontraron en menos de un 10% de los pacientes: elevación de triglicéridos ($>175 \text{ mg/dL}$), bilirrubina total elevada ($>2,5 \text{ mg/dL}$), niveles bajos de proteínas totales ($<5 \text{ g/dL}$), alteraciones de los iones Cl⁻ y K⁺, elevación de las

transaminasas (AST y ALT >45 U/L) y de la creatin-quinasa (> 300 U/L). Asimismo, un 28,9% de los pacientes presentó valores elevados de creatinina (>1,3 mg/dL).

En la tabla 17 se muestran los valores del resto de marcadores bioquímicos y hematológicos analizados al ingreso en nuestra cohorte de pacientes con NAC como media ± SD o mediana (rango intercuartílico) según corresponda.

Tabla 17. Valores de los marcadores bioquímicos y hematológicos en nuestra cohorte.

Marcadores bioquímicos	Valores grupo NAC	Valores de referencia
Glucosa (mg/dL)	147 (115,5-193,3)	74-106
Urea (mg/dL)	48 (33-66)	10-50
Creatinina (mg/dL)*	1,05 (0,85-1,35)	H 0,9-1,3 / M 0,6-1,1
Ácido úrico (mg/dL)*	5,5 ± 1,99	H 4,4-7,6 / M 2,3-6,6
Triglicéridos (mg/dL)	88 (66-130)	30-175
Colesterol (mg/dL)	146,9 ± 38,4	120-220
HDL (mg/dL)*	41 ± 16,9	H 29-71 / M 35-85
LDL (mg/dL)	85,9 ± 31,7	0-150
Bilirrubina total (mg/dL)	0,8 (0,6-1,1)	0,3-1,2
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,26 (0,21-0,37)	0,1-0,5
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,53 (0,39-0,75)	0,15-0,65
Proteínas totales (g/dL)	5,9 ± 0,69	6,1-7,9
Albúmina (g/dL)	2,83 ± 0,5	3,4-4,8
Cloro (mEq/L)	101,4 ± 4,8	98-107
Sodio (mEq/L)	137 (135-139)	136-145
Potasio (mEq/L)	4,2 ± 0,7	3,5-5,1
LDH (U/L)	185 (146-229)	110-210
ALT (U/L)*	20 (14-29)	H 10-40 / M 7-35
AST (U/L)	23 (18-32)	15-41
GGT (U/L)	26 (18-44)	7-50
Fosfatasa alcalina (U/L)	63 (52-84)	0-129
Creatin-quinasa (U/L)*	56 (34-127)	H 38-174 / M 26-140

Marcadores hematológicos	Valores grupo NAC	Valores de referencia
Recuento neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10,05 (6,7-15,2)	1,5-7,5
Neutrófilos %	88,8 (79,7-92,6)	40-70
Recuento linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,8 (0,5-1,3)	1,2-4,2
Linfocitos %	7,1 (3,9-11,9)	20-50
Hematocrito (%)*	37,1 ± 5,2	H 40-52 / M 35-47
Hematíes ($\times 10^6/\mu\text{L}$)*	4,1 ± 0,59	H 4,5-6,1 / M 3,85-5,6
Hemoglobina (g/dL)*	12,5 ± 1,7	H 13-18 / M 11,5-15,5
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	216 (161-272,8)	125-450

*Valores de referencia según sexo (H: hombre, M: mujer).

Los parámetros bioquímicos alterados fueron la glucosa con un valor mediano de 147 mg/dL y unos valores bajos de proteínas totales y albúmina, que alcanzaban el 88,1% de los casos para la albúmina (<3,4 g/dL).

En relación a la serie leucocitaria, los pacientes presentaron valores elevados de los marcadores de infección bacteriana, como son los leucocitos y los neutrófilos. La mayoría de ellos (64,7%) presentó en el momento del ingreso una ligera leucocitosis (leucocitos $>10 \times 10^3/\mu\text{L}$) asociada a neutrofilia (neutrófilos $>7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) y linfopenia relativa (linfocitos $<1,2 \times 10^3/\mu\text{L}$). El resto de marcadores bioquímicos y hematológicos se encontraban dentro de la normalidad.

4.1.1.6. Clasificación de los pacientes según los diferentes modelos de gravedad al ingreso

La gravedad de los pacientes con NAC al ingreso se calculó mediante las dos escalas pronósticas: PSI y CURB65. En las tablas 18 y 19 se puede observar la distribución del total de pacientes en las clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65, respectivamente.

Tabla 18. Distribución de los pacientes según las clases de riesgo PSI.

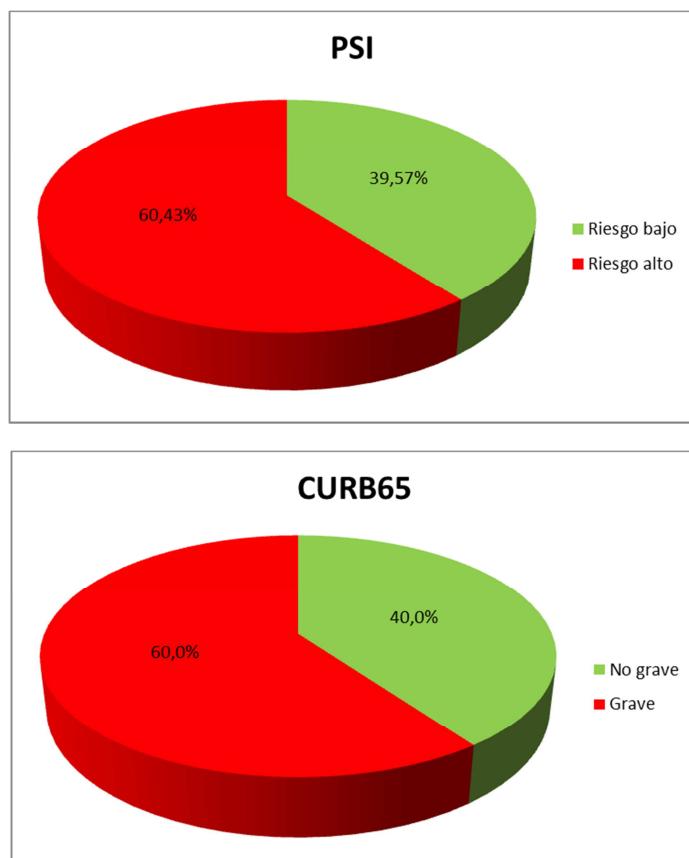
Clases PSI	Nº pacientes (%)
Clase I	21 (8,9)
Clase II	30 (12,8)
Clase III	42 (17,9)
Clase IV	85 (36,2)
Clase V	57 (34,3)

Tabla 19. Distribución de los pacientes según la escala CURB65.

Clases CURB65	Nº pacientes (%)
0	35 (14,9)
1	59 (25,1)
2	89 (37,9)
3	34 (14,5)
4	13 (5,5)
5	5 (2,1)

La puntuación media de la escala PSI en nuestra serie fue $102,2 \pm 40,8$ puntos, 142 pacientes (60,4%) fueron identificados como de alto riesgo por la escala PSI (clases IV y V) y 141 (60%) por la escala CURB65 (≥ 2).

Figura 13. Distribución de los pacientes según NAC grave o leve.

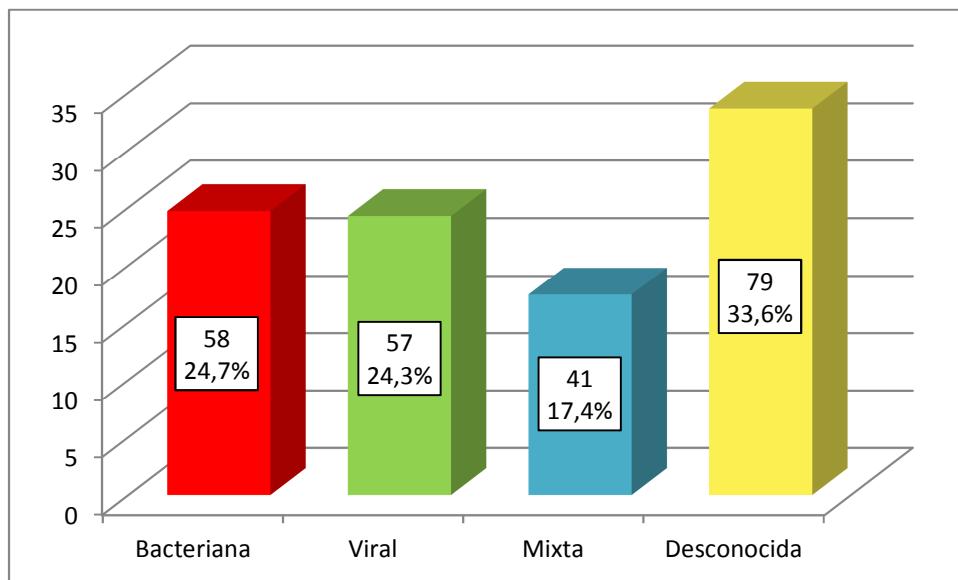


4.1.1.7. Clasificación de los pacientes según la etiología de la NAC

El agente patógeno responsable de la NAC se encontró en 156 (66,4%) pacientes: 58 (24,7%) pacientes presentaron una infección bacteriana, otros 57 (24,3%) pacientes una NAC viral y 41 (17,4%) una infección mixta (bacteria + virus). En 79 (33,6%) pacientes no se pudo identificar el agente causal (figura 14).

Únicamente 8 (3,4%) pacientes presentaron un hemocultivo positivo, siendo la mayoría de los casos de NAC bacteriana detectados por aislamiento en cultivo de esputo y/o por detección de antígenos en orina.

Figura 14. Distribución de los pacientes según la etiología de la NAC, indicado como número de pacientes (%) en cada grupo etiológico.



Las técnicas de amplificación genómica para detección de virus fueron más sensibles comparadas con los métodos convencionales, ya que detectaron ARN viral en 88 de los 98 casos (89,8%) en los que estaba implicado un virus.

S. pneumoniae, el agente etiológico más frecuente en la NAC, también lo fue en nuestra serie de pacientes y se aisló en 55 pacientes, es decir, en el 35,2% de los casos de etiología conocida. Asimismo, *S. pneumoniae* estuvo implicado en más del 50% de las NAC bacterianas (31 casos de 58) y de las NAC mixtas (24 casos de 41). Los virus, al igual que las bacterias, fueron agentes etiológicos importantes en la NAC del adulto estando implicados en más de un 60% de los casos de etiología conocida.

4.1.1.8. Características de la evolución clínica de los pacientes con NAC

Los datos sobre la evolución de los pacientes con NAC y su manejo hospitalario se encuentran detallados en la tabla 20.

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 1 semana y un 47,7% de los pacientes (112 pacientes) presentaron una duración del ingreso hospitalario superior a la mediana (7 días). Únicamente 7 (2,98%) de los 235 pacientes incluidos en el estudio requirieron

ingreso en UCI: 2 pacientes sobrevivieron mientras que otros 3 pacientes fallecieron durante el ingreso y dos más lo hicieron posteriormente a los 30 días del ingreso (en los días 136 y 338).

Ciento cincuenta pacientes (63,8%) sufrieron 314 complicaciones significativas en los primeros 30 días tras el ingreso. Las complicaciones más importantes fueron insuficiencia respiratoria, derrame pleural, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal aguda, shock séptico, necesidad de ventilación mecánica, ingreso en UCI, taquiarritmias y síndrome confusional.

Tabla 20. Características de la evolución de los pacientes con NAC.

Evolución	Nº pacientes (%)	Mediana (RIC)
Estancia hospitalaria (días)	---	7,0 (5,0-10,0)
Ingreso en UCI	7 (2,9)	---
Complicaciones	150 (63,8)	---
Complicaciones respiratorias	110 (46,8)	---
Tratamiento antibiótico previo	66 (28,1)	---
Tratamiento antibiótico 6 primeras horas	198 (84,3)	---
Duración tratamiento antibiótico (días)	---	12 (10,0-14,0)
Tratamiento con corticoides	125 (53,2)	---

Los pacientes recibieron tratamiento antibiótico de acuerdo al protocolo de la SEPAR¹⁶, y la dosis inicial se administró dentro de las primeras 6 horas desde su llegada a Urgencias en 198 (84,3%) de los pacientes con NAC incluidos en el estudio. La mediana de la duración del tratamiento antibiótico fue de 12 días y en un 53,2% de los casos fueron tratados además con corticoides.

4.1.1.9. Descripción de la mortalidad de los pacientes con NAC

La mortalidad durante el ingreso fue del 5,1%. Estos 12 pacientes que murieron durante el ingreso lo hicieron antes de 30 días. Asimismo, un paciente tras ser dado de alta, volvió a ingresar 6 días después y falleció a los 21 días tras el primer ingreso. Por tanto, la mortalidad a 30 días del ingreso fue del 5,6%.

También se realizó un seguimiento de los pacientes durante el siguiente año tras su ingreso, estableciendo puntos a los 90 días (3 meses), 180 días (6 meses) y 1 año. En la tabla 21 se detallan el número de pacientes que fallecieron y la mortalidad a corto (30 días), medio (90 y 180 días) y largo plazo (1 año).

Cabe destacar que en el seguimiento a 1 año se incluyeron únicamente aquellos pacientes recogidos hasta abril de 2010, los pacientes reclutados posteriormente (incluso aquellos que habían muerto) fueron excluidos por no cumplir el año de seguimiento.

Tabla 21. Mortalidad de los pacientes con NAC a lo largo del estudio.

	Nº pacientes (%)
Mortalidad hospitalaria n=235	12 (5,1)
Mortalidad 30 días* n=231	13 (5,6)
Mortalidad 90 días* n=229	21 (9,2)
Mortalidad 180 días* n=227	26 (11,5)
Mortalidad 1 año* n=189	33 (17,5)

*Seguimiento no disponible en todos los pacientes.

La distribución de los pacientes según su mortalidad en función de las clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65 se expone en la tabla 22.

A 30 días de seguimiento, todos los pacientes que fallecieron habían sido clasificados a su ingreso como de alto riesgo por la escala PSI (clases IV y V) y como graves por la CURB65 (≥ 2). El seguimiento de estos pacientes a medio (90 y 180 días) y largo plazo (1 año) también mostró que la mortalidad fue superior entre los pacientes clasificados por las escalas pronósticas como pacientes con NAC de alto riesgo.

Tabla 22. Distribución de los pacientes como número de pacientes (%) según su mortalidad en las diferentes clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65.

PSI	Cohorte inicial	Seguimiento 30 días	Mortalidad 30 días	Seguimiento 90 días	Mortalidad 90 días	Seguimiento 180 días	Mortalidad 180 días	Seguimiento 1 año	Mortalidad 1 año
I	21 (8,9)	21 (9,1)	0	21 (9,2)	0	21 (9,3)	0	16 (8,5)	0
II	30 (12,8)	30 (13,0)	0	30 (13,1)	0	30 (13,2)	0	29 (15,3)	0
III	42 (17,9)	42 (18,2)	0	42 (18,3)	1 (4,8)	41 (18,1)	1 (3,8)	31 (16,4)	2 (6,1)
IV	85 (36,2)	83 (35,9)	2 (15,4)	82 (35,8)	6 (28,6)	81 (35,7)	10 (38,5)	68 (36,0)	12 (36,4)
V	57 (34,3)	55 (23,8)	11 (84,6)	54 (23,6)	14 (66,7)	54 (23,8)	15 (57,7)	45 (23,8)	19 (57,6)
Total	235 (100)	231 (100)	13 (100)	229 (100)	21 (100)	227 (100)	26 (100)	189 (100)	33 (100)

CURB 65	Cohorte inicial	Seguimiento 30 días	Mortalidad 30 días	Seguimiento 90 días	Mortalidad 90 días	Seguimiento 180 días	Mortalidad 180 días	Seguimiento 1 año	Mortalidad 1 año
0	35 (14,9)	35 (15,2)	0	35 (15,3)	0	35 (15,4)	0	30 (15,9)	0
1	59 (25,1)	59 (25,5)	0	59 (25,8)	0	58 (25,6)	1 (3,8)	48 (25,4)	3 (9,1)
2	89 (37,9)	87 (37,7)	4 (30,8)	86 (37,6)	8 (40,0)	85 (37,4)	11 (42,3)	74 (39,2)	15 (45,5)
3	34 (14,5)	32 (13,9)	3 (23,1)	32 (13,9)	6 (25,0)	32 (14,1)	6 (23,1)	22 (11,6)	7 (21,2)
4	13 (5,5)	13 (5,6)	3 (23,1)	12 (5,2)	3 (15,0)	12 (5,3)	4 (15,4)	10 (5,3)	4 (12,1)
5	5 (2,1)	5 (2,2)	3 (23,1)	5 (2,2)	4 (20,0)	5 (2,2)	4 (15,4)	5 (2,6)	4 (12,1)
Total	235 (100)	231 (100)	13 (100)	229 (100)	21 (100)	227 (100)	26 (100)	189 (100)	33 (100)

En las figuras 15 y 16 se puede observar la mortalidad observada a los 30 días y la comparación con la esperada o predicha por cada escala pronóstica, PSI y CURB65 respectivamente, para las diferentes clases de riesgo.

Figura 15. Mortalidad esperada y observada a 30 días para cada clase PSI.

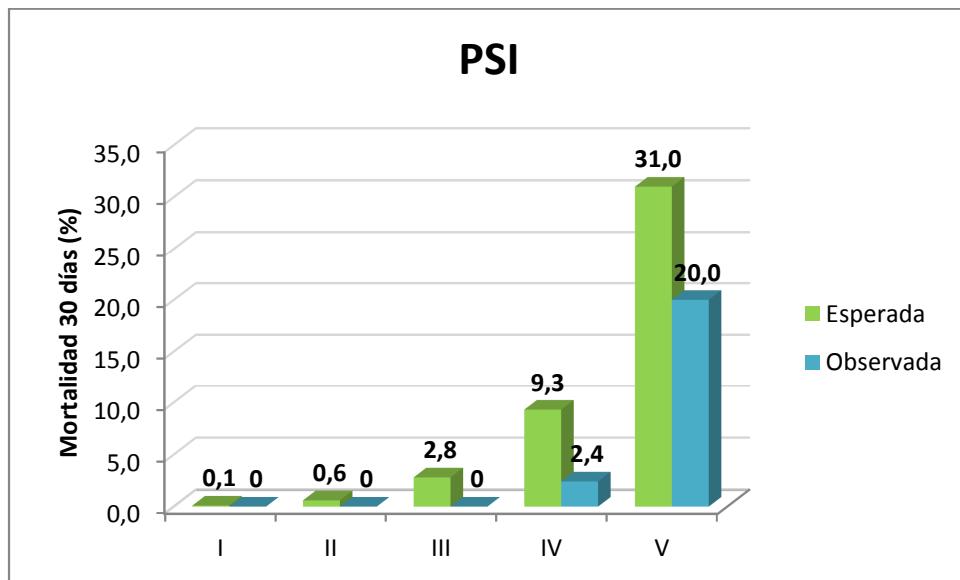
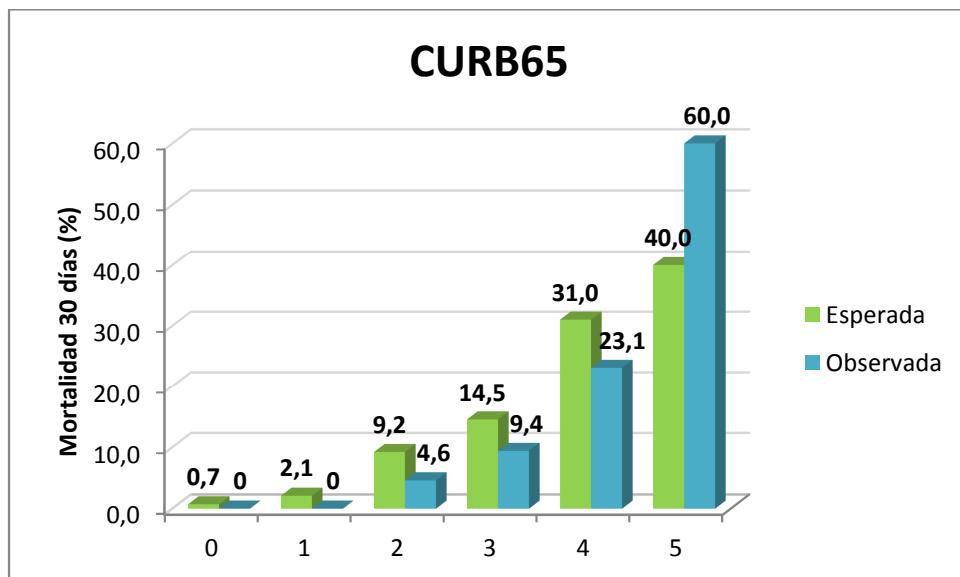


Figura 16. Mortalidad esperada y observada a 30 días para cada clase CURB65.



Respecto a la causa de la muerte se consiguió registrar en la mayoría de los pacientes, únicamente quedó sin determinar en 2 casos: uno de ellos una mujer de 86 años clasificada al ingreso en la clase IV de la escala PSI y 2 de CURB65, con enfermedad cardiaca asociada y que falleció a los 42 días tras el ingreso; el otro caso una mujer de 82 años, clase V de PSI y 3 de CURB65, con enfermedad cardiaca asociada y procedente de una institución geriátrica que falleció 48 días tras el ingreso.

La causa de la muerte a 30 días fue debida a la neumonía y/o sus complicaciones en 12 casos y en un caso fue debida a un shock cardiogénico.

A 90 días, otros 8 pacientes más fallecieron siendo la neumonía inicial la causa de la muerte en un solo caso, en 2 pacientes se atribuyó a deterioro del paciente con enfermedad de Alzheimer, otro debido a una miocardiopatía dilatada, un caso debido a una nueva neumonía por aspiración, en otro caso por fibrosis pulmonar, y en 2 casos, como ya se ha comentado, no se pudo determinar la causa de la muerte.

A 180 días y 1 año, como era de esperar, la causa de la muerte no se atribuyó en ningún caso a la neumonía inicial. A 180 días, fallecieron otros 5 pacientes y sus causas de muerte fueron: en 2 casos EPOC severo, 1 caso por enfermedad isquémica del corazón, 1 caso por demencia vascular y otro caso debido a una nueva neumonía. A 1 año, fallecieron otros 8 pacientes más y sus causas de muerte fueron: en 1 caso insuficiencia renal crónica y enfermedad de Alzheimer, 1 caso por miocardiopatía, en 4 casos neoplasia y 2 casos debido a una nueva neumonía.

4.1.2. Grupo control

Un total de 100 pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias e ingresaron por causas distintas a enfermedad respiratoria infecciosa en los servicios de Traumatología, Digestivo y Neurología constituyeron el grupo control.

4.1.2.1. Características demográficas del grupo control

De los 100 pacientes que formaron el grupo control, 61 eran hombres (61,0%) y 39 mujeres (39,0%). El rango de edades de los pacientes incluidos fue de 24-88 años, siendo la edad media $66,7 \pm 14,8$ años y la mediana 69,5 años (rango intercuartílico: 59-78 años). Un elevado número de pacientes eran de edad avanzada (≥ 65 años).

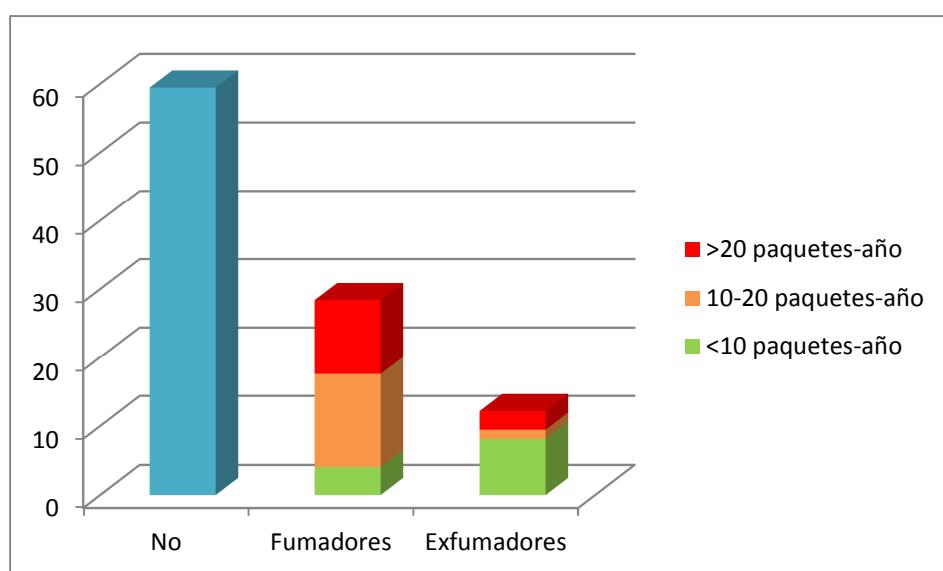
Las características demográficas de los 100 pacientes que constituyeron el grupo control se exponen en la tabla 23. En la figura 17 se pueden observar de forma detallada los hábitos tabáquicos de estos pacientes.

Tabla 23. Características demográficas grupo control.

Características demográficas (n=100)	
Edad en años (RIC)	69,5 (59-78)
≥ 65 años	64 (64,0)
Sexo (Hombre/Mujer)	61/39
Tabaco* n=74	Fumadores
	Paquete-año (media \pm SD)
Alcohol* n=69	Exfumadores
	Paquetes-año (media \pm SD)
	Consumidores
	Exconsumidores

*Datos no disponibles en la totalidad de los pacientes incluidos.

Figura 17. Hábitos tabáquicos de los pacientes del grupo control (% de pacientes).



4.1.2.2. Comorbilidades de los pacientes control en el momento del ingreso

El 59,0% de los pacientes del grupo control presentó alguna comorbilidad adicional a la causa de su ingreso. La distribución del número de pacientes y las comorbilidades en el momento del ingreso se detallan en la tabla 24.

Tabla 24. Tipos de comorbilidades y número de pacientes que las presentaron.

Comorbilidades	Nº de pacientes (%)
Neoplasia (no activa de > 1 año)	8 (8,0)
Enfermedad cardiaca	29 (29,0)
Enfermedad cerebrovascular	24 (24,0)
Enfermedad renal crónica	7 (7,0)
Enfermedad hepática crónica	1 (1,0)
Diabetes mellitus	19 (19,0)
EPOC	23 (23,0)

4.1.2.3. Datos analíticos de los pacientes control al ingreso

Los valores de los biomarcadores analizados en las primeras horas tras el ingreso de los pacientes se muestran en la tabla 25 como media \pm SD o mediana (rango intercuartílico) según corresponda.

Los pacientes del grupo control, presentaron en el momento del ingreso valores medios/medianos dentro de la normalidad para los marcadores de infección a estudio (MR-proADM, PCT y WBC), excepto para la PCR cuyos niveles fueron ligeramente superiores a los valores de referencia para la población normal.

El resto de marcadores bioquímicos y hematológicos se encontraban dentro de la normalidad, con niveles ligeramente disminuidos de proteínas totales y albúmina sérica.

Tabla 25. Valores de los marcadores a estudio, bioquímicos y hematológicos en los pacientes control al ingreso.

Marcadores a estudio	Valores grupo control	Valores de referencia
PCR (mg/dL)	1,6 (0,57-7,2)	0-0,8
PCT (ng/mL)	0,06 (0,04-0,12)	<0,1
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8,3 ± 2,9	3,8-10
MR-proADM (mmol/L)	0,59 (0,45-0,86)	0,23-0,64

Marcadores bioquímicos	Valores grupo control	Valores de referencia
Glucosa (mg/dL)	93 (86,0-120,8)	74-106
Urea (mg/dL)	39,5 (32-50)	10-50
Creatinina (mg/dL)*	0,80 (0,61-1,07)	H 0,9-1,3 / M 0,6-1,1
Ácido úrico (mg/dL)*	4,4 (3,8-6,0)	H 4,4-7,6 / M 2,3-6,6
Triglicéridos (mg/dL)	127 (94-161)	30-175
Colesterol (mg/dL)	174,6 ± 41,1	120-220
HDL (mg/dL)*	40 (31-46,5)	H 29-71 / M 35-85
LDL (mg/dL)	107,7 ± 33,1	0-150
Bilirrubina total (mg/dL)	0,7 (0,5-0,9)	0,3-1,2
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,17 (0,1-0,23)	0,1-0,5
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,59 ± 0,28	0,15-0,65
Proteínas totales (g/dL)	6,1 (5,8-6,9)	6,1-7,9
Albúmina (g/dL)	3,5 (3,1-3,8)	3,4-4,8
Cloro (mEq/L)	103 (101-106)	98-107
Sodio (mEq/L)	139 (137-140)	136-145
Potasio (mEq/L)	4,3 ± 0,5	3,5-5,1
LDH (U/L)	175 (151-225)	110-210
ALT (U/L)*	21 (14-44)	H 10-40 / M 7-35
AST (U/L)	23 (17-41)	15-41
GGT (U/L)	24 (19-50)	7-50
Fosfatasa alcalina (U/L)	69 (56-83)	0-129
Creatin-quinasa (U/L)*	65,5 (42-117)	H 38-174 / M 26-140

Marcadores hematológicos	Valores grupo control	Valores de referencia
Recuento neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5,0 (4,0-8,6)	1,5-7,5
Neutrófilos %	68,0 (58,4-74,0)	40-70
Recuento linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,8 ± 0,85	1,2-4,2
Linfocitos %	20,2 (16,7-29,4)	20-50
Hematocrito (%)*	36,4 (31,4-41,1)	H 40-52 / M 35-47
Hematíes ($\times 10^6/\mu\text{L}$)*	4,0 (3,4-4,6)	H 4,5-6,1 / M 3,85-5,6
Hemoglobina (g/dL)*	12,2 (10,4-14,0)	H 13-18 / M 11,5-15,5
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	223 (163,5-293,0)	125-450

*Valores de referencia según sexo (H: hombre, M: mujer).

4.2. RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS

4.2.1. Primer objetivo: Estudio de la MR-proADM como marcador diagnóstico en la NAC y comparación con otros marcadores de infección (PCT, PCR y WBC)

A continuación se exponen los resultados del estudio del comportamiento de la MR-proADM como marcador de infección.

4.2.1.1. Evaluar la capacidad de los biomarcadores en la diferenciación de la NAC de otros procesos no infecciosos/respiratorios

Previamente se comprobó que ambos grupos (NAC y control) estuviesen formados por pacientes de edad y sexo similares (ver tabla 26). Asimismo, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas para las comorbilidades entre ambos grupos de pacientes ($p=0,132$).

Tabla 26. Edad y sexo similares entre grupo NAC y grupo control.

	Grupo NAC n=235	Grupo Control n=100	p
Edad [años (RIC)]	73,0 (63-80)	69,5 (59-78)	0,090
≥ 65 años [nº pacientes (%)]	169 (71,9)	63 (63,0)	0,106
Sexo (%Hombres/%Mujeres)	61,7/38,3	61,0/39,0	0,904
Tabaquismo [nº pacientes (%)]	51 (23,4)	21 (28,4)	0,390
Comorbilidades [nº pacientes (%)]	172 (73,2)	65 (65,0)	0,132

Para evaluar la capacidad de los biomarcadores de infección, especialmente MR-proADM, en la diferenciación de la NAC de otros procesos no infecciosos/respiratorios en pacientes hospitalizados se compararon los valores de estos marcadores biológicos, medidos en las primeras horas tras la llegada del paciente a Urgencias, entre el grupo de pacientes con NAC (n=235) y el grupo de pacientes control (n=100). Los resultados se exponen en la tabla 27.

Tabla 27. Valores de los biomarcadores de infección, expresados como mediana (rango intercuartílico), en función de grupo control o grupo NAC al ingreso.

	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Grupo Control n=100	1,6 (0,57-7,18)	7,9 (6,4-9,5)	0,06 (0,04-0,118)	0,587 (0,454-0,864)
Grupo NAC n=235	17,6 (9,48-29,4)	12,15 (8,4-17,03)	0,517 (0,093-3,587)	0,862 (0,605-1,332)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Todos los biomarcadores presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo NAC, siendo sus niveles superiores en el grupo NAC respecto al grupo de pacientes sin enfermedad respiratoria infecciosa.

Se calcularon las AUC (áreas bajo la curva) que describían las curvas ROC de cada uno de los biomarcadores de infección (figura 18) y se observó que la PCR presentaba un AUC superior al resto de biomarcadores como se indica en la tabla 28.

Figura 18. Curvas ROC de los biomarcadores de infección en función de grupo control o grupo NAC al ingreso.

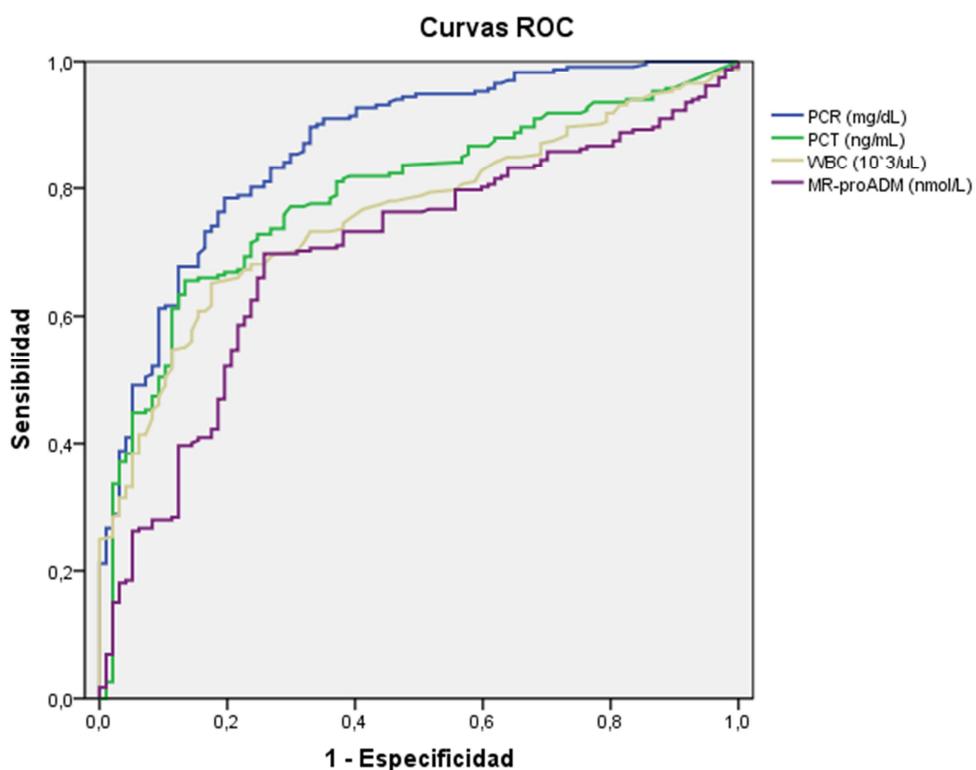


Tabla 28. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los biomarcadores de infección en función de grupo control o grupo NAC al ingreso.

	AUC (IC95%)	p
PCR (mg/dL)	0,865 (0,823-0,906)	<0,001
WBC* (10 ³ /μL)	0,757 (0,705-0,809)	<0,001
PCT* (ng/mL)	0,783 (0,731-0,834)	<0,001
MR-proADM*† (nmol/L)	0,693 (0,632-0,753)	<0,001

*p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la PCR

†p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la PCT

El biomarcador que obtuvo un valor de AUC más elevado fue la PCR (0,865), siendo superior al resto de biomarcadores (p<0,0004), y seguido de la PCT (0,783), el WBC (0,757) y en último lugar la MR-proADM (0,693). Según estos resultados, la PCR se podría considerar un buen biomarcador para distinguir las infecciones respiratorias (NAC) de otros procesos no respiratorios/infecciosos en pacientes que acuden a urgencias, ya que presenta un valor de AUC superior a 0,8. El resto de marcadores podrían considerarse aceptables con valores de AUC entre 0,6 y 0,8.

Para establecer el punto de corte con la mejor capacidad diagnóstica para cada uno de los marcadores de infección estudiados se extrapolaron las concentraciones de los mismos en las correspondientes curvas ROC buscando la mejor sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos (tabla 29).

Tabla 29. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+/- y DOR de los puntos de corte óptimos de los biomarcadores en la discriminación del grupo NAC del grupo control.

	Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
PCR (mg/dL)	8,6	78,3	80,0	3,91	0,27	14,48
WBC (10 ³ /μL)	10,0	64,96	82,47	3,71	0,42	8,83
PCT (ng/mL)	0,172	65,67	85,0	4,38	0,40	10,95
MR-proADM (nmol/L)	0,685	70,09	73,0	2,60	0,41	6,34

Como se observa en la tabla 29, los valores más elevados de sensibilidad y especificidad en conjunto se encontraron para el punto de corte óptimo de la PCR con un diagnostic odds ratio (DOR) de 14,48, un valor predictivo positivo (VPP) de 90,2% y un VPN de 61,07%.

Todos los biomarcadores presentaron una razón de verosimilitud + (LHR+) superior a 2, lo que indica su aplicabilidad clínica para identificar a los pacientes con NAC de otros pacientes que acuden a urgencias sin enfermedad respiratoria infecciosa.

4.2.1.2. Comprobar si los niveles de MR-proADM varían en función de la etiología de la NAC

Como se ha indicado en la descripción general, el agente patógeno responsable de la NAC se pudo identificar en 156 (66,4%) de los 235 pacientes con NAC. Estos 156 pacientes se dividieron en tres grupo etiológicos: NAC bacteriana (n=58); NAC viral (n=57); y NAC mixta (bacteria + virus) (n=41).

Para estudiar el comportamiento de la MR-proADM en función de la etiología de la NAC se compararon sus niveles al ingreso en función de estos tres grupos etiológicos (figura 19), los resultados se detallan en la tabla 30.

Tabla 30. Valores de los biomarcadores de infección al ingreso, expresados como mediana (RIC), en función del grupo etiológico.

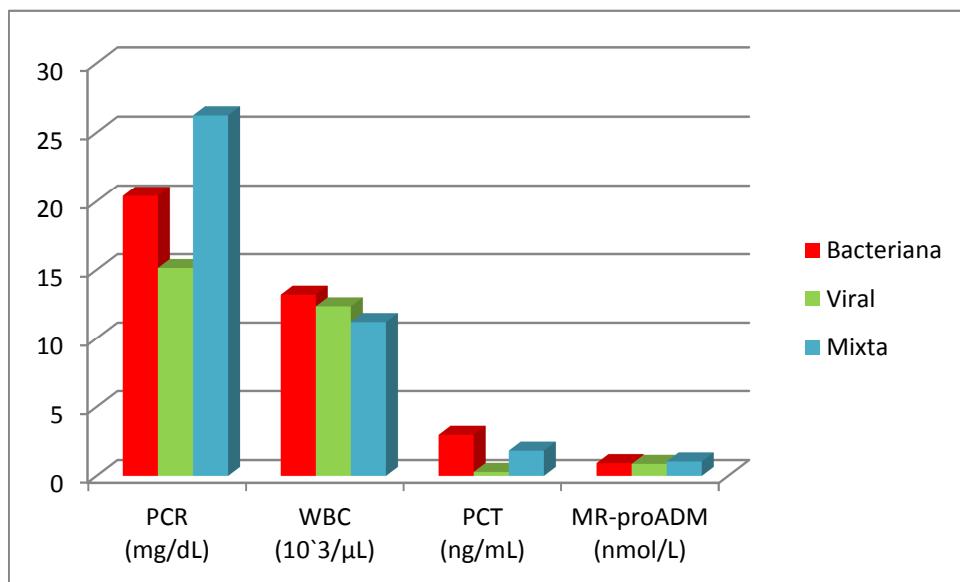
	PCR (mg/dL)	WBC (10³/μL)	PCT*† (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Bacteriana n=58	20,4 (11,5-33,98)	13,2 (10,28-19,33)	2,979 (0,421-5,859)	0,927 (0,670-1,564)
Viral n=57	15,14 (10,56-25,85)	12,35 (7,8-16,7)	0,289 (0,076-1,801)	0,875 (0,644-1,121)
Mixta n=41	26,25 (10,4-35,35)	11,2 (7,35-15,73)	1,832 (0,175-5,396)	1,049 (0,738-1,535)

*p<0,05 para la comparación entre los grupos de etiología bacteriana y viral

†p<0,05 para la comparación entre los grupos de etiología viral y mixta

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos etiológicos para los niveles de MR-proADM ($p>0,05$ para cada comparación entre 2 grupos). Lo que indica que los niveles de MR-proADM no se ven afectados por la etiología de la NAC y por tanto no son útiles para clasificar a los pacientes en grupos etiológicos.

Figura 19. Niveles medianos de los biomarcadores según la etiología de la NAC.



Asimismo, se creó un nuevo grupo etiológico constituido por las NAC bacterianas y las NAC mixtas y por tanto caracterizado por tener implicada al menos una bacteria. Los valores de los biomarcadores en éste grupo ($n=99$) se compararon con los del grupo de pacientes con NAC viral ($n=57$). De nuevo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la MR-proADM ($p=0,108$), a diferencia de la PCR ($p=0,042$) y PCT ($p<0,001$) que sí que presentaron valores más elevados en las NAC con implicación bacteriana.

Por último, se estudiaron los niveles de MR-proADM en las NAC bacterianas cuyo agente causal identificado había sido *S. pneumoniae* ($n=31$) y se compararon con los niveles de

este biomarcador en las NAC virales ($n=57$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los niveles de MR-proADM ($p=0,213$).

Los valores de MR-proADM se transformaron en sus cuartiles (variable categórica) y se volvió a estudiar su comportamiento en función de la etiología de la NAC mediante tablas de contingencia (análisis Chi-cuadrado) obteniendo los mismos resultados ($p>0,05$ para cada análisis realizado) y por tanto indicando que la MR-proADM parece ser una variable independiente de la etiología de la NAC.

4.2.2. Segundo objetivo: Utilidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso como predictores de la gravedad de la NAC

A continuación se exponen los resultados del estudio de la utilidad de la MR-proADM y otros biomarcadores como predictores de la gravedad de la NAC.

4.2.2.1. Correlación con las escalas pronósticas (PSI y CURB65)

Se estudió la correlación de los biomarcadores con la gravedad de la NAC estimada por las escalas PSI y CURB65 y se calcularon los coeficientes de correlación rho de Spearman (r) para cada uno de ellos, los resultados se muestran en las tablas 31 y 32 respectivamente.

Tabla 31. Correlación de los niveles de los biomarcadores con la escala PSI.

PSI \ Variables	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Coeficiente de correlación	0,126	0,043	0,226	0,577
p	0,053	0,508	0,001	<0,001

Como se puede observar, el biomarcador que obtuvo un coeficiente de correlación más elevado con la gravedad de la NAC estratificada según las clases de riesgo PSI fue la MR-proADM ($r=0,577$), seguido de la PCT ($r=0,226$). Los marcadores clásicos de infección (PCR y WBC) no presentaron ninguna asociación con la gravedad de la NAC clasificada según la escala PSI ($p>0,05$).

Tabla 32. Correlación de los niveles de los biomarcadores con la escala CURB65.

CURB65 \ Variables	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Coeficiente de correlación	0,227	0,087	0,296	0,575
p	<0,001	0,185	<0,001	<0,001

En cuanto a la escala CURB65, la MR-proADM también mostró el coeficiente de correlación más elevado ($r=0,575$), seguido de la PCT ($r=0,296$) y por último la PCR ($r=0,227$). Esta correlación con la gravedad según la escala CURB65 no se encontró para el WBC ($p=0,187$).

Los valores de los coeficientes de correlación obtenidos para los diferentes biomarcadores indican que, aunque sí que existe correlación entre los niveles de PCT con ambas escalas pronósticas y de PCR con la escala CURB65, estas asociaciones son muy débiles con valores de $r < 0,3$. Sin embargo, los niveles de MR-proADM al ingreso aumentan significativamente conforme aumenta la gravedad de la NAC clasificada según ambas escalas pronósticas y con un coeficiente de correlación aceptable ($r > 0,5$).

4.2.2.2. Capacidad para clasificar a los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas pronósticas (PSI y CURB65)

4.2.2.2.1. Escala PSI

Para estudiar la capacidad de los biomarcadores para clasificar a los pacientes en las distintas clases de riesgo de la escala PSI se realizó un estudio comparativo de las concentraciones de estos marcadores biológicos al ingreso según las diferentes clases de riesgo.

Los valores medianos de los niveles de los biomarcadores al ingreso para cada clase de riesgo de la escala PSI se detallan en la tabla 33.

En la figura 20 se puede observar la distribución de las concentraciones al ingreso de cada uno de los biomarcadores en cada clase de riesgo.

Figura 20. Diagramas de caja que representan los niveles medianos de los biomarcadores al ingreso en función de la clase PSI.

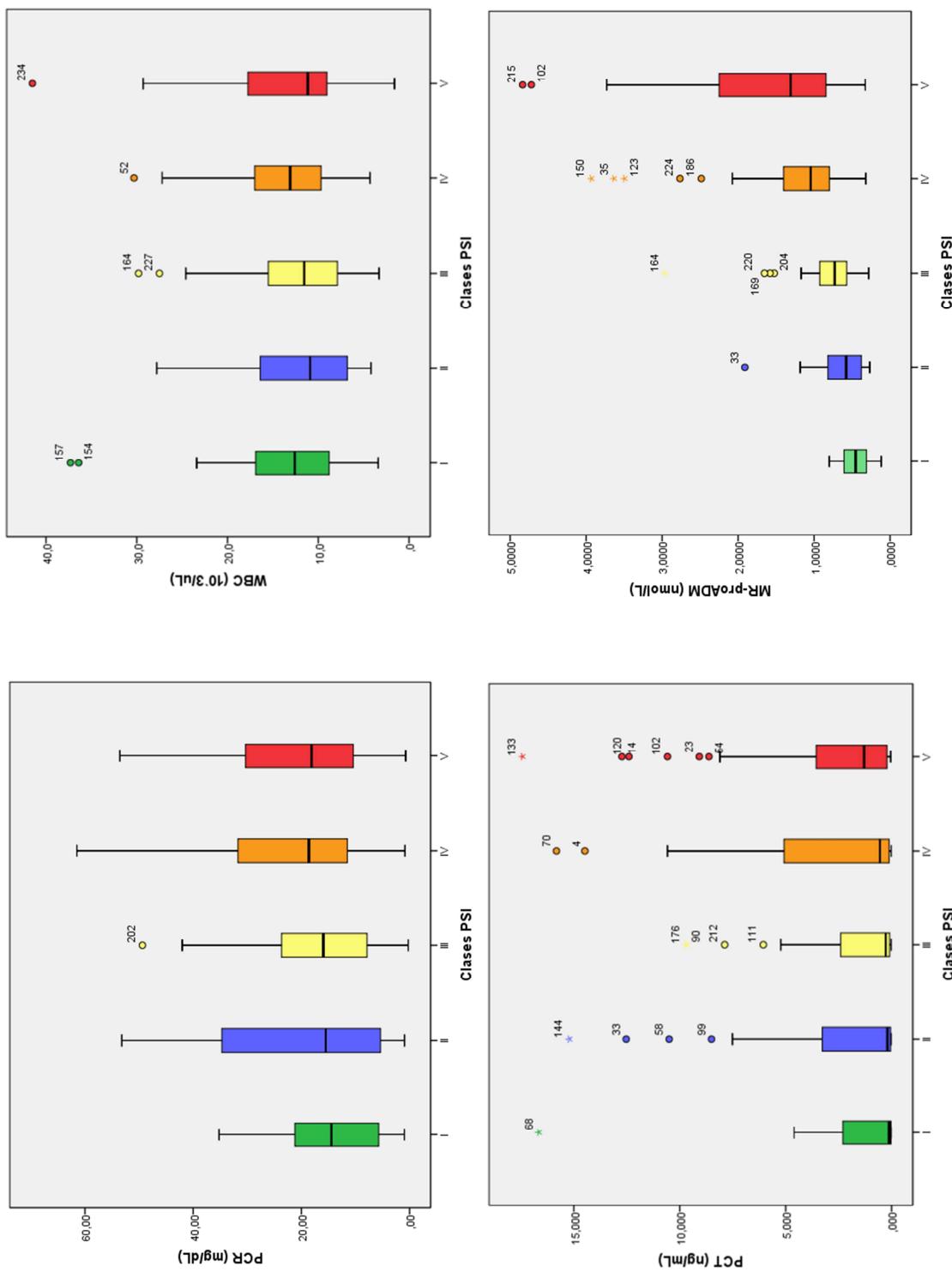


Tabla 33. Valores de los biomarcadores de infección en función de la clase PSI.

Variables PSI	PCR* (mg/dL)	WBC (10 ³ /μL)	PCT*† (ng/mL)	MR-proADM*†‡ (nmol/L)
Clase I n=21	14,44 (6,26-21,87)	12,6 (8,6-18,75)	0,114 (0,034-2,896)	0,454 (0,303-0,609)
Clase II n=30	15,49 (5,22-34,98)	10,9 (6,78-16,85)	0,198 (0,046-3,557)	0,588 (0,375-0,845)
Clase III n=42	15,95 (7,48-23,67)	11,55 (7,78-15,53)	0,277 (0,089-2,837)	0,728 (0,565-0,933)
Clase IV n=85	18,61 (11,24-31,76)	13,1 (9,35-17,45)	0,549 (0,115-5,163)	1,044 (0,797-1,410)
Clase V n=57	18,13 (8,74-32,11)	11,15 (8,98-17,83)	1,294 (0,213-3,590)	1,326 (0,844-2,294)

*p<0,05 para la comparación entre las clases I-IV

†p<0,05 para la comparación entre las clases I-V, II-V y III-V

‡p<0,05 para la comparación entre el resto de las clases

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los niveles de WBC en las diferentes clases de riesgo. La PCR y la PCT presentaron diferencias al comparar sus concentraciones entre las clases I y IV, además la PCT también presentó diferencias al comparar sus niveles en la clase V con sus niveles en las clases I, II y III. La MR-proADM fue el único biomarcador que discriminó entre todas las diferentes clases de riesgo de la escala PSI (p<0,05 para cada comparación entre 2 grupos), pudiendo clasificar a los pacientes en cada una de ellas.

Dado que únicamente la MR-proADM fue capaz de diferenciar entre todas las clases de riesgo PSI, se reagruparon los pacientes en dos grupos según la escala PSI: bajo riesgo (clases I-III) y alto riesgo (clases IV y V), con la intención de comprobar si los demás biomarcadores eran capaces o no de determinar la gravedad de la NAC para estos dos grupos y por tanto de indicar el lugar de manejo del paciente con NAC que acude a urgencias más adecuado (ambulatorio o ingresado).

Todos los biomarcadores, excepto el WBC, presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de bajo riesgo y los pacientes de alto riesgo según la escala PSI, siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes con NAC de alto riesgo respecto al grupo de bajo riesgo (tabla 34).

Tabla 34. Valores medianos de los biomarcadores de infección al ingreso en función de riesgo bajo o alto según la escala PSI.

Variables PSI	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Bajo Riesgo n=93	14,87 (6,32-25,71)	11,3 (7,35-16,0)	0,234 (0,052-3,190)	0,601 (0,454-0,831)
Alto Riesgo n=142	18,35 (10,60-31,73)	12,4 (9,1-17,75)	0,936 (0,129-4,296)	1,094 (0,841-1,616)
p	0,020	0,163	0,002	<0,001

Se construyeron las curvas ROC de los tres biomarcadores como predictores de la gravedad de la NAC (figura 21) y se calcularon sus AUC e intervalos de confianza (tabla 35).

Figura 21. Curvas ROC de los biomarcadores en la predicción de la gravedad de la NAC según alto y bajo riesgo PSI.

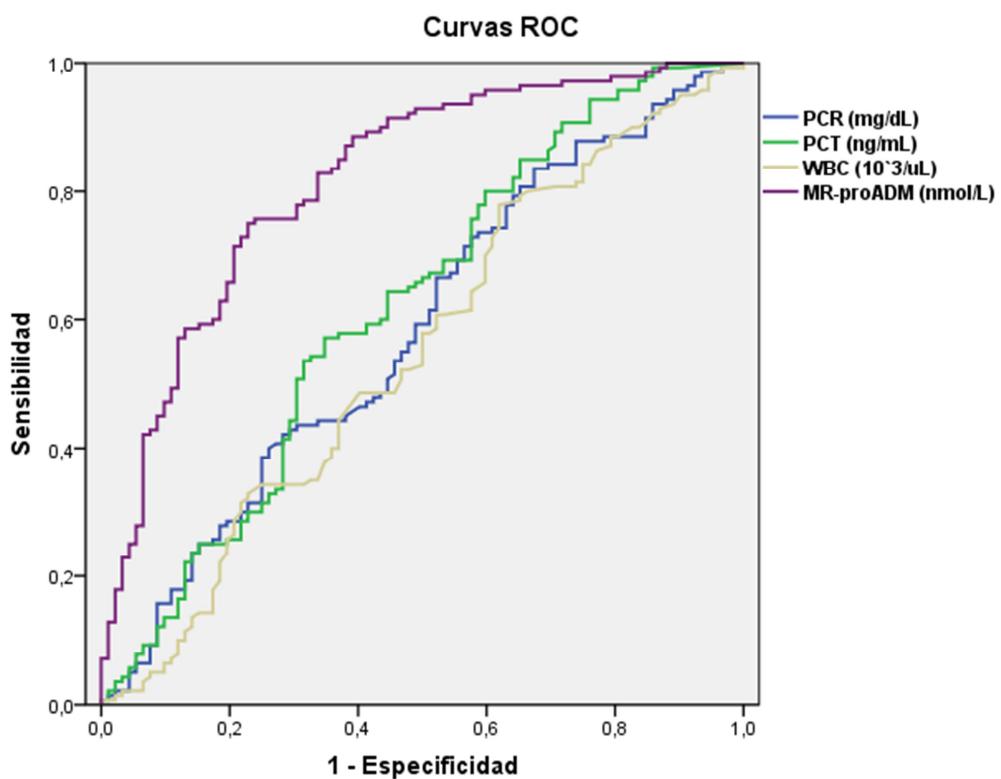


Tabla 35. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los biomarcadores en función de NAC de alto riesgo y NAC de bajo riesgo.

	AUC (IC95%)	p
PCR* (mg/dL)	0,590 (0,515-0,665)	0,020
WBC* (10 ³ /µL)	0,554 (0,477-0,631)	0,163
PCT* (ng/mL)	0,620 (0,544-0,696)	0,002
MR-proADM (nmol/L)	0,821 (0,765-0,876)	<0,001

*p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la MR-proADM

El biomarcador que obtuvo un valor de AUC más elevado fue la MR-proADM (0,821), siendo superior al resto de biomarcadores (p<0,001), seguido de la PCT (0,620) y la PCR (0,590). Según estos resultados, la MR-proADM se podría considerar un buen biomarcador para identificar a los pacientes con NAC de alto riesgo, ya que presenta un valor de AUC superior a 0,8. La PCT podría considerarse un marcador aceptable con valores de AUC entre 0,6 y 0,8 y la PCR pobre con una AUC < 0,6.

Se calcularon la sensibilidad y especificidad para cada uno de los biomarcadores extrapolando sus concentraciones en las correspondientes curvas ROC con el objetivo de escoger el punto de corte con la mejor capacidad para identificar los pacientes con NAC de alto riesgo según la escala PSI.

Tabla 36. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de los biomarcadores en la identificación del grupo NAC de alto riesgo PSI.

	Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
PCR (mg/dL)	8,87	83,8	33,33	1,26	0,49	2,57
PCT (ng/mL)	0,527	57,45	65,22	1,65	0,65	2,54
MR-proADM (nmol/L)	0,838	75,71	77,42	3,35	0,31	10,81

Como indican los datos expuestos en la tabla 36, los valores de sensibilidad y especificidad más elevados se encontraron para el punto de corte óptimo de la MR-proADM con un diagnostic odds ratio (DOR) de 10,81, un valor predictivo positivo (VPP) de 83,5% y un VPN de 67,9%. Si se utilizaba una concentración de MR-proADM de 0,638 nmol/L como punto de corte la sensibilidad aumentaba a 92,25% pero la especificidad disminuía a un 54,84%, con un LHR+ de 2,04, LHR- de 0,14, VPP de 75,7%, VPN de 82,25% y un DOR de 14,57. Con este segundo punto de corte más sensible, de los 142 pacientes clasificados como de alto riesgo por la escala PSI habrían sido clasificados correctamente mediante los niveles al ingreso de MR-proADM 131 pacientes, mientras que sólo 11 pacientes habrían sido clasificados erróneamente como de bajo riesgo. Únicamente la MR-proADM presentó una razón de verosimilitud + (LHR+) superior a 2, lo que indica su aplicabilidad clínica para identificar a los pacientes con NAC de alto riesgo.

4.2.2.2. Escala CURB65

Este mismo estudio se llevó a cabo para determinar si los biomarcadores eran capaces de discriminar entre los pacientes con NAC grave y los pacientes con NAC no grave, clasificada según la escala CURB65. Para ello, se compararon los niveles de los marcadores biológicos al ingreso entre dos grupos de pacientes: NAC no grave (clases 0 y 1 de la escala CURB65) y NAC grave (≥ 2). Los resultados obtenidos se exponen en la tabla 37.

Tabla 37. Valores medianos (RIC) de los biomarcadores de infección al ingreso en función de NAC no grave o NAC grave según la escala CURB65.

Variables CURB65	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
NAC no grave n=94	13,13 (6,38-25,09)	11,35 (7,8-15,83)	0,202 (0,052-3,109)	0,606 (0,436-0,839)
NAC grave n=141	18,90 (11,49-31,02)	12,35 (8,8-18,20)	0,954 (0,145-4,118)	1,111 (0,814-1,603)
p	0,004	0,130	<0,001	<0,001

Como ocurrió con la escala PSI, todos los biomarcadores (excepto el WBC) presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con NAC no grave y los pacientes con NAC grave según la escala CURB65, siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes con NAC grave.

Las curvas ROC de los tres biomarcadores como predictores de la gravedad de la NAC según la escala CURB65 se pueden observar en la figura 22. Las AUC de las tres curvas ROC y sus intervalos de confianza se detallan en la tabla 38.

Figura 22. Curvas ROC de los biomarcadores en la predicción de la gravedad de la NAC según la escala CURB65.

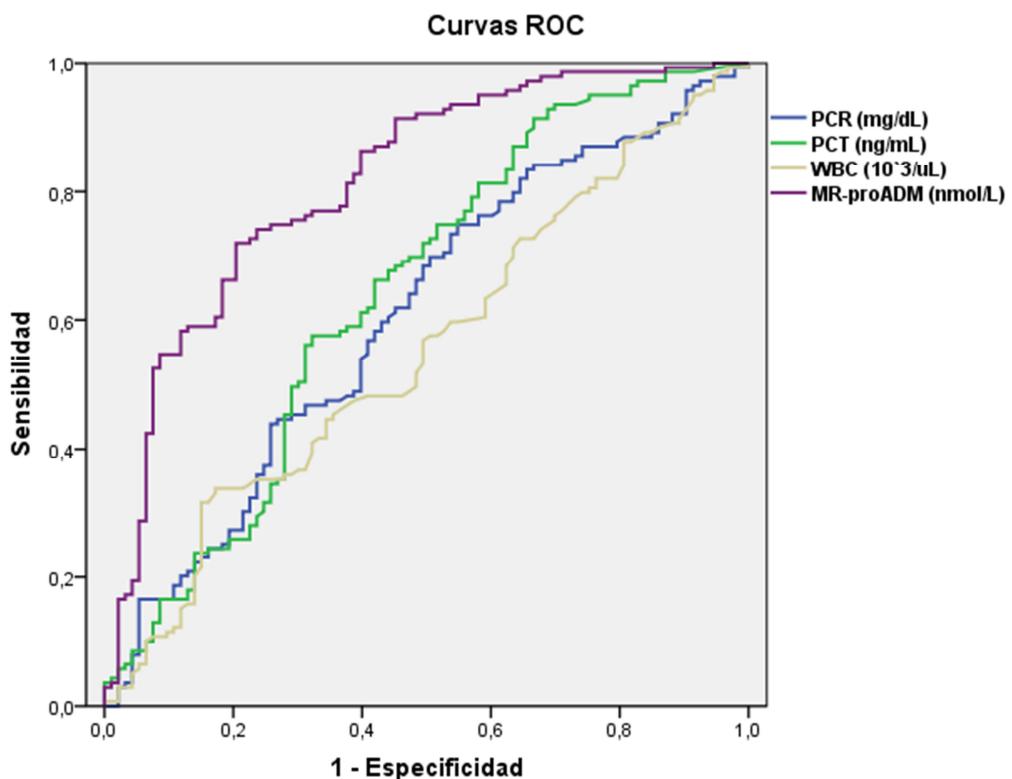


Tabla 38. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los biomarcadores para predecir NAC grave según la escala CURB65.

	AUC (IC95%)	p
PCR* (mg/dL)	0,612 (0,538-0,686)	0,004
WBC* (10 ³ /μL)	0,558 (0,483-0,633)	0,130
PCT* (ng/mL)	0,641 (0,566-0,716)	<0,001
MR-proADM (nmol/L)	0,814 (0,757-0,871)	<0,001

*p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la MR-proADM

El biomarcador que obtuvo un valor de AUC más elevado fue la MR-proADM (0,814), cuando se comparó su AUC con las AUC de la PCR (0,612) y PCT (0,641) se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p<0,001 para ambos). Por lo tanto, la MR-proADM se podría considerar un buen biomarcador y superior al resto para identificar a los pacientes con NAC grave. La PCT y PCR podrían considerarse marcadores ligeramente aceptables.

Se determinó el punto de corte para cada biomarcador que permitía obtener los valores más elevados de sensibilidad y especificidad y se calcularon sus respectivos LHR+ y LHR-, VPP, VPN y DOR (tabla 39).

Tabla 39. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de los biomarcadores en la identificación del grupo NAC grave (CURB65).

	Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
PCR (mg/dL)	11,8	75,18	45,74	1,39	0,54	2,57
PCT (ng/mL)	0,543	57,86	67,74	1,79	0,62	2,89
MR-proADM (nmol/L)	0,859	72,54	79,57	3,53	0,35	10,09

El punto de corte óptimo con los valores de sensibilidad y especificidad más elevados se encontró para la MR-proADM, que presentó un diagnostic odds ratio (DOR) muy superior al resto de biomarcadores con un valor de 10,09, un VPP de 84,4% y un VPN de 65,5%. Además, la MR-proADM presentó una razón de verosimilitud + (LHR+) superior a 2, lo que indica su aplicabilidad clínica para identificar a los pacientes con NAC grave clasificada según la escala CURB65.

4.2.3. Tercer objetivo: Utilidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) como predictores de la evolución de la NAC

A continuación se exponen los resultados del estudio de la utilidad de la MR-proADM como marcador predictor de la evolución de la NAC.

4.2.3.1. Predicción de mala evolución (incluyendo muerte intrahospitalaria)

Se consideraron criterios de mala evolución la muerte intrahospitalaria, shock séptico, necesidad de ventilación mecánica, ingreso en UCI, complicaciones (respiratorias, cardíacas, renales, etc.), fallo de tratamiento y estancia hospitalaria superior a 7 días (mediana obtenida para nuestra serie).

Para evaluar la capacidad de los biomarcadores, especialmente MR-proADM, y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) en la predicción de la evolución de la NAC en pacientes hospitalizados se compararon los valores de estos parámetros entre el grupo de pacientes con NAC que no presentaron ningún criterio de mala evolución (n=67) y el grupo de pacientes que sí que presentaron uno o varios de estos criterios (n=168). Los valores medianos de los biomarcadores a estudio según ambos grupos se exponen en la tabla 40.

Tabla 40. Valores de los biomarcadores al ingreso, mediana (RIC), en función de grupo NAC con buena evolución y grupo NAC con mala evolución.

	PCR (mg/dL)	WBC (10³/µL)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Buena Evolución n=67	12,4 (5,36-22,7)	11,2 (7,3-16,6)	0,193 (0,061-1,860)	0,666 (0,379-0,903)
Mala Evolución n=168	19,3 (10,45-32,54)	12,4 (8,8-17,5)	0,817 (0,126-3,739)	0,982 (0,714-1,552)
p	0,002	0,370	0,003	<0,001

A excepción del WBC, todos los biomarcadores presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con NAC con evolución favorable y el grupo con mala evolución, siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes con NAC que presentaron mala evolución.

También se estudió la distribución de los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65 según mala y buena evolución, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para ambas escalas ($p<0,001$). Los pacientes que presentaron mala evolución pertenecían a clases de riesgo más elevadas según ambas escalas (ver tablas 41 y 42).

Tabla 41. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo PSI según buena y mala evolución.

Clases PSI	Buena evolución n=67	Mala evolución n=168
Clase I	12	9
Clase II	17	13
Clase III	13	29
Clase IV	19	66
Clase V	6	51

Tabla 42. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo CURB65 según buena y mala evolución.

Clases CURB65	Buena evolución n=67	Mala evolución n=168
0	20	15
1	21	38
2	19	70
3	7	27
4	0	13
5	0	5

Se construyeron las curvas ROC de los tres biomarcadores y de ambas escalas pronósticas (PSI y CURB65) como predictores de NAC de mala evolución (figura 23) y se calcularon las AUC que describían dichas curvas ROC (tabla 43).

Figura 23. Curvas ROC de los biomarcadores al ingreso y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) en la predicción de mala evolución de los pacientes con NAC.

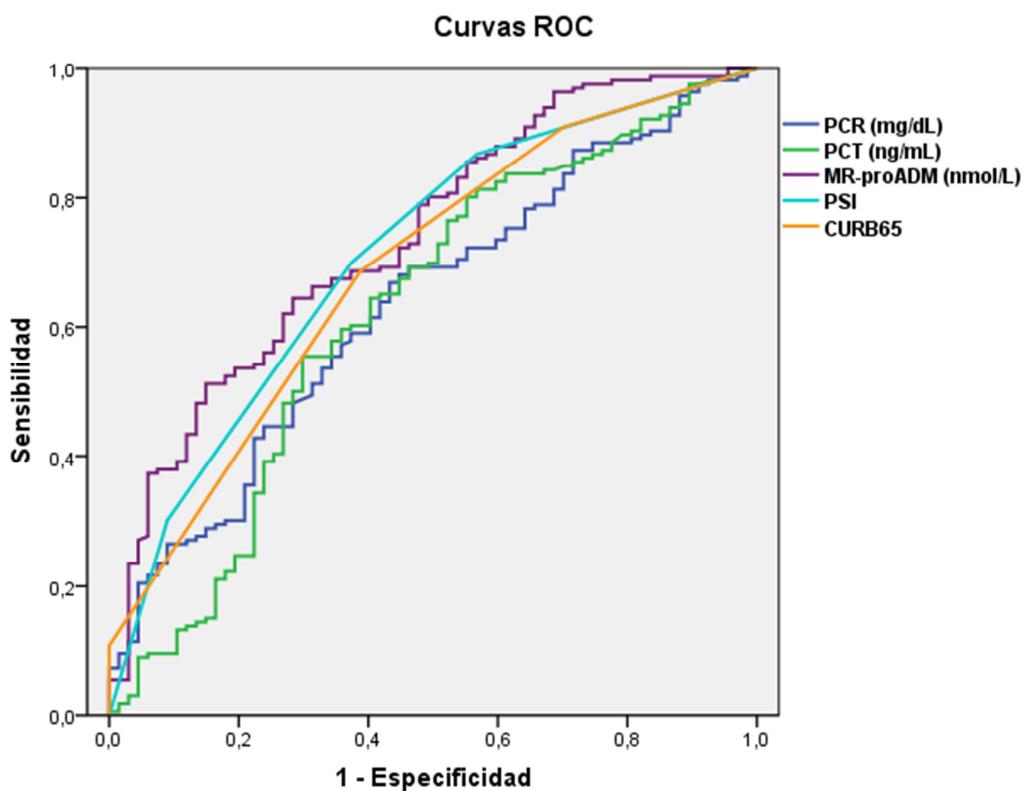


Tabla 43. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los biomarcadores y escalas para predecir NAC de mala evolución.

	AUC (IC95%)	p
PCR* (mg/dL)	0,633 (0,556-0,709)	0,002
PCT* (ng/mL)	0,625 (0,542-0,709)	0,003
MR-proADM (nmol/L)	0,740 (0,671-0,809)	<0,001
PSI	0,712 (0,638-0,785)	<0,001
CURB65	0,690 (0,615-0,764)	<0,001

*p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la MR-proADM

Se observó que la MR-proADM presentaba el valor de AUC (0,740) más elevado, seguido de la escala PSI (0,712), la escala CURB65 (0,690) y por último los biomarcadores PCR (0,633) y PCT (0,625).

La comparación de las AUC de los biomarcadores demostró que la MR-proADM fue un marcador superior en la predicción de mala evolución de la NAC respecto a los marcadores PCR ($p=0,012$) y PCT ($p=0,008$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la AUC de la MR-proADM con las AUC de las escalas pronósticas PSI ($p=0,398$) y CURB65 ($p=0,125$).

Se calcularon la sensibilidad y especificidad para cada uno de los biomarcadores y de las escalas pronósticas extrapolando sus valores en las correspondientes curvas ROC con el objetivo de escoger el punto de corte con la mejor capacidad para identificar los pacientes con NAC que van a presentar mala evolución.

Tabla 44. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de los biomarcadores y escalas para identificar la NAC con mala evolución.

	Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
PCR (mg/dL)	13,93	66,67	56,72	1,54	0,59	2,61
PCT (ng/mL)	0,531	55,42	70,15	1,86	0,64	2,91
MR-proADM (nmol/L)	0,955	51,2	85,07	3,43	0,57	6,02
PSI (clases)	\geq IV	69,64	62,69	1,87	0,48	3,90
CURB65 (clases)	\geq 2	68,45	61,19	1,76	0,52	3,38

Como indican los datos expuestos en la tabla 44, el punto de corte óptimo de la MR-proADM fue el que presentó un diagnostic odds ratio (DOR) más elevado (6,02), con un valor predictivo positivo (VPP) de 89,6% y un VPN de 41,01%. Las escalas pronósticas (PSI y CURB65) también presentaron DOR (3,9 y 3,38 respectivamente) superiores a los biomarcadores PCR (2,61) y PCT (2,91).

Únicamente la MR-proADM presentó una razón de verosimilitud + (LHR+) superior a 2, lo que indica su aplicabilidad clínica para identificar a los pacientes con NAC de mala evolución.

4.2.3.2. Predicción de complicaciones respiratorias

Se consideraron complicaciones respiratorias la necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia respiratoria, acidosis respiratoria, derrame pleural, empiema, neumotórax, entre otras.

Un total de 110 pacientes (46,8%) sufrieron complicaciones respiratorias en los primeros 30 días tras el ingreso. Los niveles de los biomarcadores al ingreso y las clases de riesgo de las escalas pronósticas en este grupo de pacientes se compararon con los del resto de pacientes que no habían sufrido complicaciones respiratorias (n=125). Los valores medianos de los biomarcadores a estudio según ambos grupos se exponen en la tabla 45.

Tabla 45. Valores de los biomarcadores al ingreso en función de grupo NAC con complicaciones respiratorias y grupo NAC sin complicaciones respiratorias.

Complicaciones respiratorias	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
NO n=125	13,93 (9,05-26,64)	11,5 (7,7-16,5)	0,368 (0,079-3,231)	0,746 (0,514-1,091)
Sí n=110	18,6 (10,40-32,33)	12,8 (8,95-17,55)	0,803 (0,110-4,290)	0,992 (0,738-1,543)
p	0,046	0,402	0,152	<0,001

Los biomarcadores que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con NAC con complicaciones respiratorias y el grupo sin complicaciones respiratorias fueron la PCR y la MR-proADM, siendo sus niveles superiores en el grupo que sufrió complicaciones respiratorias.

También se estudió la distribución de los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65 según pacientes con y sin complicaciones respiratorias, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para ambas escalas ($p<0,001$).

Los pacientes que presentaron complicaciones respiratorias pertenecían a clases de riesgo más elevadas según ambas escalas (ver tablas 46 y 47).

Tabla 46. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo PSI según pacientes con NAC con y sin complicaciones respiratorias.

Clases PSI	Sin comp. respiratorias n=125	Con comp. respiratorias n=110
Clase I	17	4
Clase II	23	7
Clase III	26	16
Clase IV	40	45
Clase V	19	38

Tabla 47. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo CURB65 según pacientes con y sin complicaciones respiratorias.

Clases CURB65	Sin comp. respiratorias n=125	Con comp. respiratorias n=110
0	26	9
1	37	22
2	42	47
3	15	19
4	5	8
5	0	5

Se construyeron las curvas ROC de los dos biomarcadores y de ambas escalas pronósticas como predictores de NAC con complicaciones respiratorias (figura 24) y se calcularon las AUC que describían dichas curvas ROC (tabla 48).

Tabla 48. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los biomarcadores y escalas para predecir NAC con complicaciones respiratorias.

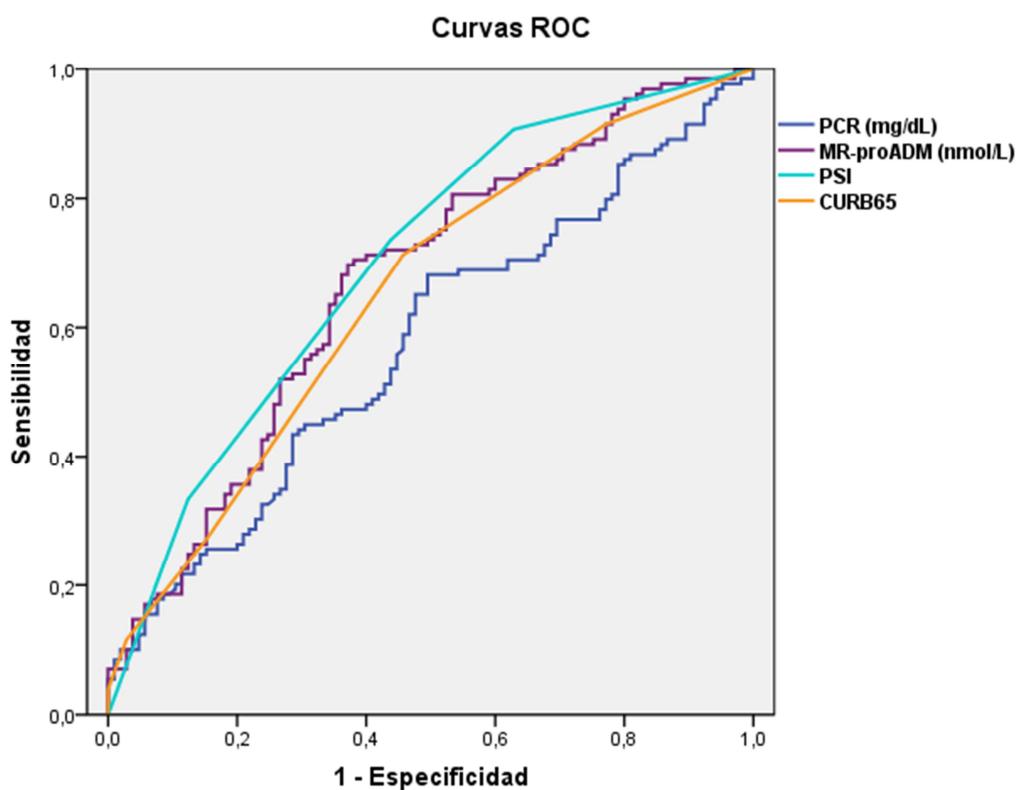
	AUC (IC95%)	p
PCR*† (mg/dL)	0,576 (0,502-0,649)	0,046
MR-proADM (nmol/L)	0,671 (0,602-0,741)	<0,001
PSI	0,701 (0,634-0,768)	<0,001
CURB65	0,653 (0,583-0,723)	<0,001

*p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la MR-proADM

†p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la escala PSI

Se observó que la escala pronóstica PSI presentaba el valor de AUC (0,701) más elevado, seguido de la MR-proADM (0,671), la escala CURB65 (0,653) y por último la PCR (0,576).

Figura 24. Curvas ROC de los biomarcadores al ingreso y de las escalas pronósticas en la predicción de complicaciones respiratorias en los pacientes con NAC.



La comparación de las AUC de los biomarcadores demostró que la MR-proADM fue un marcador superior en la predicción de mala evolución de la NAC respecto a la PCR ($p=0,017$). A pesar de que la escala PSI presentó un AUC superior a la MR-proADM no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon sus AUC ($p=0,450$).

Se determinó el punto de corte para cada biomarcador y escala pronóstica que permitía obtener los valores más elevados de sensibilidad y especificidad y se calcularon sus respectivos LHR+, LHR-, VPP, VPN y DOR (tabla 49).

Tabla 49. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de los biomarcadores y escalas en la identificación de la NAC con complicaciones respiratorias.

	Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
PCR (mg/dL)	13,93	68,46	50,48	1,38	0,62	2,23
MR-proADM (nmol/L)	0,833	70,31	62,86	1,89	0,47	4,02
PSI (clases)	≥ IV	73,85	56,19	1,69	0,47	3,59
CURB65 (clases)	≥ 1	71,54	54,29	1,56	0,52	3,00

El punto de corte óptimo de la MR-proADM fue el que presentó un diagnostic odds ratio (DOR) más elevado (4,02), seguido de la escala PSI (3,59).

4.2.4. Cuarto objetivo: Capacidad de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) al ingreso y de las escalas pronósticas (PSI y CURB65) para predecir la mortalidad en los pacientes con NAC

A continuación se exponen los resultados del estudio de la utilidad de la MR-proADM como marcador predictor de mortalidad a corto, medio y largo plazo en los pacientes con NAC ingresados.

4.2.4.1. Mortalidad a corto plazo (30 días)

4.2.4.1.1. Capacidad predictora de biomarcadores y escalas

Para evaluar la capacidad de los biomarcadores de infección, especialmente MR-proADM, como predictores de mortalidad a corto plazo se compararon los valores de estos marcadores biológicos, medidos en las primeras horas tras la llegada del paciente a urgencias, entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron ($n=218$) y el grupo de pacientes que fallecieron ($n=13$) en los 30 primeros días tras el ingreso. Los resultados se exponen en la tabla 50.

Tabla 50. Valores medianos de los biomarcadores de infección según la mortalidad en los 30 primeros días tras el ingreso.

30 días	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Supervivientes $n=218$	16,39 (9,35-28,97)	11,9 (8,4-16,93)	0,417 (0,09 -3,543)	0,849 (0,582-1,235)
Fallecidos $n=13$	23,83 (12,34-33,25)	14,7 (6,5-17,8)	1,174 (0,477-6,699)	2,341 (1,188-4,172)
p	0,306	0,968	0,134	<0,001

La MR-proADM fue el único biomarcador que presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron y el grupo de pacientes con NAC que fallecieron a corto plazo, siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes que fallecieron.

También se estudió la distribución de los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65 según supervivientes y fallecidos a corto plazo, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para ambas escalas ($p<0,001$). Los pacientes con NAC que fallecieron en los primeros 30 días del ingreso pertenecían a clases de riesgo más elevadas según ambas escalas (ver tablas 51 y 52).

Tabla 51. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo PSI según supervivientes y fallecidos a corto plazo.

Clases PSI	Supervivientes n=218	Fallecidos n=13
Clase I	21	0
Clase II	30	0
Clase III	42	0
Clase IV	81	2
Clase V	44	11

Tabla 52. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo CURB65 según supervivientes y fallecidos a corto plazo.

Clases CURB65	Supervivientes n=218	Fallecidos n=13
0	35	0
1	59	0
2	83	4
3	29	3
4	10	3
5	2	3

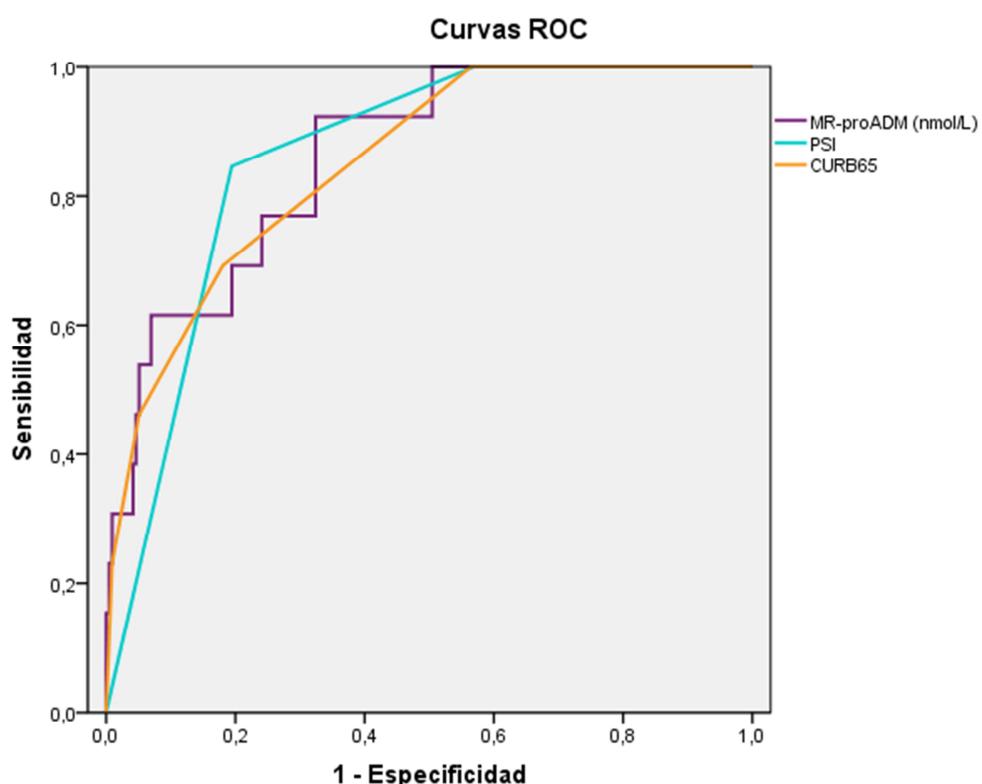
Se construyeron las curvas ROC del biomarcador MR-proADM y de ambas escalas pronósticas (PSI y CURB65) como predictores de la mortalidad de la NAC a corto plazo (figura 25) y se calcularon las AUC que describían dichas curvas ROC (tabla 53).

Se observó que la MR-proADM presentaba el valor de AUC (0,862) más elevado, seguido de la escala PSI (0,855) y por último la escala CURB65 (0,847). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el AUC de la MR-proADM con las AUC de las escalas pronósticas PSI ($p=0,876$) y CURB65 ($p=0,795$).

Tabla 53. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de la MR-proADM y las escalas para predecir la mortalidad de la NAC a corto plazo.

	AUC (IC95%)	p
MR-proADM (nmol/L)	0,862 (0,773-0,951)	<0,001
PSI	0,855 (0,780-0,930)	<0,001
CURB65	0,847 (0,751-0,943)	<0,001

Figura 25. Curvas ROC de MR-proADM y de las escalas pronósticas PSI y CURB65 como predictores de mortalidad de la NAC a corto plazo.



Según estos resultados, la MR-proADM se podría considerar un buen biomarcador para predecir la mortalidad a corto plazo en los pacientes con NAC, ya que presenta un valor de AUC superior a 0,8 y similar a las escalas pronósticas PSI y CURB65.

Las AUC del resto de biomarcadores (PCT 0,624, PCR 0,585 y WBC 0,503) no alcanzaron significación estadística ($p>0,05$) lo que indica que estos biomarcadores no serían mejores que el azar en la predicción de la mortalidad a 30 días de los pacientes de nuestra serie. Asimismo, la comparación del AUC de la MR-proADM con las AUC de los biomarcadores PCT ($p=0,001$), PCR ($p=0,0028$) y WBC ($p=0,0008$) demostró su superioridad.

Tabla 54. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de la MR-proADM y las escalas en la predicción de mortalidad a 30 días.

	Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
MR-proADM (nmol/L)	1,066	92,31	67,89	2,87	0,11	26,09
PSI (clases)	$\geq V$	84,62	79,82	4,19	0,19	22,05
CURB65 (clases)	≥ 3	69,23	81,19	3,68	0,38	9,68

Como indican los datos expuestos en la tabla 54, el valor de diagnostic odds ratio (DOR) más elevado se obtuvo para el punto de corte óptimo de la MR-proADM (DOR de 26,09), con un VPP de 14,6% y un VPN de 99,3%.

Tomando como punto de corte el establecido para ambas escalas que permite definir los pacientes con NAC de bajo riesgo y alto riesgo (PSI $\geq IV$ y CURB65 ≥ 2), el valor de sensibilidad para ambas escalas (100% para PSI y CURB65) fue mayor mientras que la especificidad fue bastante más baja (42,66% para PSI y 43,12% para CURB65). Esto significa una mejor capacidad para identificar a los pacientes fallecidos y una peor capacidad en la clasificación de los supervivientes. Si se escogían estos puntos de corte para las escalas PSI y CURB65 el LHR+ era de 1,74 y 1,76 respectivamente, siendo inferiores a los valores de LHR+ obtenidos con el punto de corte óptimo propuesto inicialmente.

4.2.4.1.2. Capacidad predictora de los modelos combinando biomarcadores y escalas

Para estudiar la capacidad de un modelo que combinase la MR-proADM con la escala PSI o con la escala CURB65 para predecir la mortalidad a 30 días se realizó un análisis de regresión logística. Para ambos modelos se alcanzó significación estadística para la adición de la MR-proADM a las escalas ($p<0,001$). En las tablas 55 y 56 se pueden observar los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza de las variables incluidas en cada modelo.

Tabla 55. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo PSI + MR-proADM para predecir mortalidad a 30 días.

Variables	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM (nmol/L)	2,07	1,19-3,59	0,010
PSI (clases)	7,16	1,6-32,07	0,010

Tabla 56. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo CURB65 + MR-proADM para predecir mortalidad a 30 días.

Variables	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM (nmol/L)	2,24	1,31-3,81	0,003
CURB65 (clases)	2,80	1,53-5,12	0,001

La prueba de bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow para ambos modelos (PSI + MR-proADM y CURB65 + MR-proADM) no alcanzó significación estadística ($p=0,485$ y $p=0,557$ respectivamente), lo que demuestra la ausencia de diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por ambos modelos.

La capacidad de predicción de mortalidad a 30 días de ambos modelos (PSI + MR-proADM y CURB65 + MR-proADM) se estudió mediante la construcción de sus curvas ROC (figura 26) y el cálculo de las correspondientes AUC (tabla 57).

Figura 26. Curvas ROC de los modelos (combinando escalas + MR-proADM) y de las escalas por sí solas como predictores de mortalidad de la NAC a corto plazo.

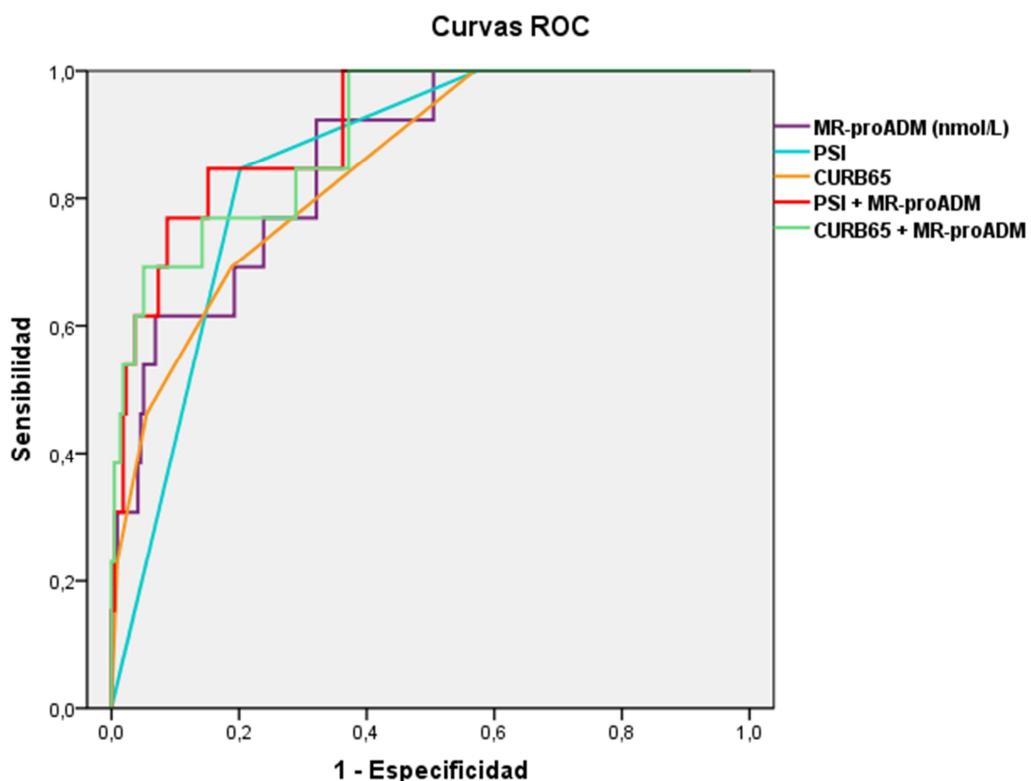


Tabla 57. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los modelos y de las escalas por sí solas para predecir la mortalidad de la NAC a 30 días.

	AUC (IC95%)	p
PSI	0,855 (0,780-0,930)	<0,001
PSI + MR-proADM	0,913 (0,844-0,983)	<0,001
CURB65	0,847 (0,751-0,943)	<0,001
CURB65 + MR-proADM	0,900 (0,821-0,979)	<0,001

Los valores de AUC obtenidos para ambos modelos (0,912 y 0,900 respectivamente) fueron muy elevados y significativos ($p<0,001$), hecho que demuestra la potente capacidad discriminatoria entre supervivientes y fallecidos de ambos modelos.

La comparación de las AUC de cada uno de los modelos con el AUC de la correspondiente escala pronóstica puso de manifiesto que el modelo que combinaba la escala PSI con la MR-proADM presentó un AUC superior al AUC de la escala PSI por sí sola ($p=0,0003$), es decir, que la adición de la MR-proADM a la escala PSI mejora significativamente su capacidad predictora de mortalidad a 30 días. Sin embargo, a pesar de un valor superior, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el AUC del modelo CURB65 + MR-proADM con el AUC de la escala CURB65 por sí sola ($p=0,076$).

4.2.4.2. Mortalidad a medio plazo (90 y 180 días)

4.2.4.2.1. Capacidad predictora de biomarcadores y escalas

Para evaluar la capacidad de los biomarcadores de infección como predictores de mortalidad a medio plazo se compararon los valores de estos marcadores biológicos, medidos en las primeras horas tras la llegada del paciente a urgencias, entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron ($n=208$) y el grupo de pacientes que fallecieron ($n=21$) en los 90 primeros días tras el ingreso. El mismo procedimiento se llevó a cabo entre los pacientes que sobrevivieron ($n=201$) y el grupo de pacientes que fallecieron ($n=26$) en los 180 primeros días tras el ingreso. Los resultados se exponen en la tabla 58.

Al igual que ocurrió cuando se estudió la mortalidad a corto plazo (30 días), la MR-proADM fue el único biomarcador que presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron y el grupo de pacientes con NAC que fallecieron a 90 ($p<0,001$) y 180 días ($p<0,001$).

Los niveles de MR-proADM al ingreso fueron superiores en el grupo de pacientes que fallecieron respecto del grupo de pacientes que sobrevivieron tanto a 90 como a 180 días tras el ingreso.

Tabla 58. Valores medianos (RIC) de los biomarcadores de infección al ingreso según la mortalidad a medio plazo (90 y 180 días tras el ingreso).

Mortalidad	Biomarcadores	PCR (mg/dL)	WBC (10 ³ /μL)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
90 días n=229	Supervivientes n=208	15,94 (9,24-29,55)	12,15 (8,4-16,9)	0,378 (0,089-3,629)	0,835 (0,578-1,176)
	Fallecidos n=21	23,59 (8,44-28,65)	12,6 (8,1-18,13)	1,174 (0,284-5,829)	1,653 (1,075-2,471)
	p	0,528	0,986	0,104	<0,001
180 días n=227	Supervivientes n=201	15,7 (9,29-29,51)	11,9 (8,4-16,9)	0,376 (0,086-3,741)	0,833 (0,578-1,154)
	Fallecidos n=26	22,89 (9,11-28,74)	14,7 (8,2-18,7)	1,004 (0,134-2,939)	1,476 (1,056-2,427)
	p	0,479	0,619	0,184	<0,001

También se estudió la distribución de los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65 según supervivientes y fallecidos a 90 y 180 días, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para ambas escalas ($p<0,001$).

Los pacientes con NAC que fallecieron a medio plazo (90 y 180 días tras el ingreso) pertenecían a clases de riesgo más elevadas según ambas escalas. Los datos se detallan en las tablas 59 y 60.

Tabla 59. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo PSI según supervivientes y fallecidos a medio plazo.

Clases PSI	Mortalidad 90 días		Mortalidad 180 días	
	Supervivientes n=208	Fallecidos n=21	Supervivientes n=201	Fallecidos n=26
Clase I	21	0	21	0
Clase II	30	0	30	0
Clase III	41	1	40	1
Clase IV	76	6	71	10
Clase V	40	14	39	15

Tabla 60. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo CURB65 según supervivientes y fallecidos a medio plazo.

Clases CURB65	Mortalidad 90 días		Mortalidad 180 días	
	Supervivientes n=208	Fallecidos n=21	Supervivientes n=201	Fallecidos n=26
0	35	0	35	0
1	59	0	57	1
2	78	8	74	11
3	26	6	26	6
4	9	3	8	4
5	1	4	1	4

Las curvas ROC de la MR-proADM y de ambas escalas pronósticas como predictores de mortalidad de la NAC a medio plazo se pueden observar en las figuras 27 y 28. Las AUC de las curvas ROC y sus intervalos de confianza se detallan en la tabla 61.

Figura 27. Curvas ROC de MR-proADM y de las escalas pronósticas PSI y CURB65 como predictores de mortalidad de la NAC a 90 días.

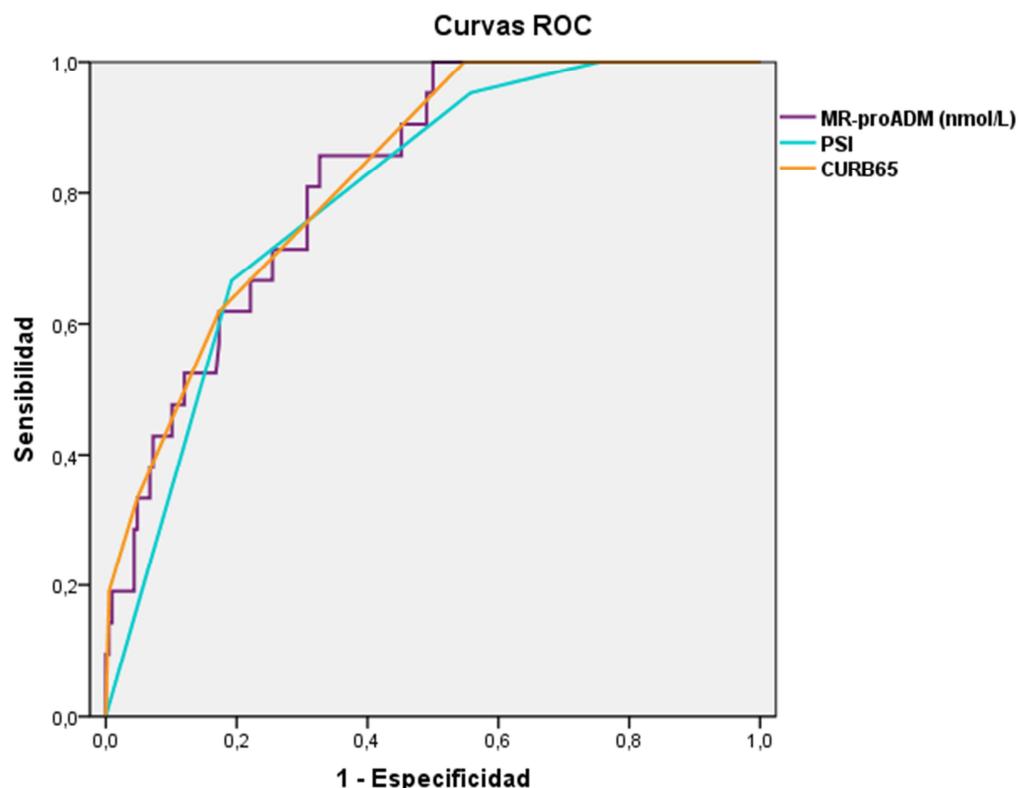


Figura 28. Curvas ROC de MR-proADM y de las escalas pronósticas PSI y CURB65 como predictores de mortalidad de la NAC a 180 días.

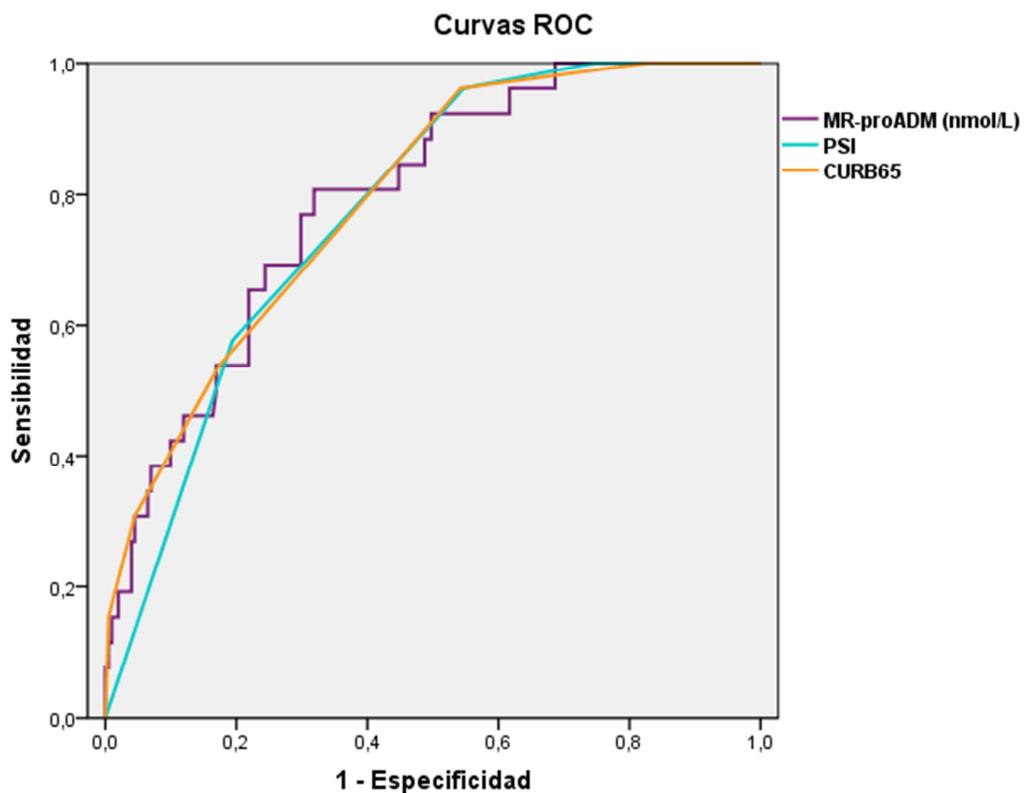


Tabla 61. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de la MR-proADM y las escalas para predecir la mortalidad de la NAC a medio plazo.

	Mortalidad 90 días		Mortalidad 180 días	
	AUC (IC95%)	p	AUC (IC95%)	p
MR-proADM (nmol/L)	0,823 (0,747-0,900)	<0,001	0,792 (0,710-0,875)	<0,001
PSI	0,798 (0,714-0,881)	<0,001	0,777 (0,699-0,854)	<0,001
CURB65	0,827 (0,749-0,905)	<0,001	0,793 (0,711-0,874)	<0,001

Se observó que la escala CURB65 presentaba los valores de AUC (0,827 para mortalidad a 90 días y 0,793 a 180 días) más elevados, seguido de la MR-proADM (0,823 y 0,792 respectivamente) y por último la escala PSI (0,795 y 0,777 respectivamente). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se

compararon las AUC de la escala CURB65 con las AUC de la MR-proADM a 90 días ($p=0,943$) y 180 días ($p=0,994$).

Según estos resultados, la MR-proADM se podría considerar un buen biomarcador para predecir la mortalidad a corto plazo en los pacientes con NAC, ya que presenta un valor de AUC elevado y similar a las escalas pronósticas CURB65 y PSI.

Las AUC del resto de biomarcadores (PCT, PCR y WBC) no alcanzaron significación estadística ($p>0,05$) lo que indica que estos biomarcadores no serían mejores que el azar en la predicción de la mortalidad a 90 y 180 días de los pacientes de nuestra serie. Asimismo, la comparación del AUC de la MR-proADM con las AUC de los biomarcadores PCT, PCR y WBC demostró su superioridad ($p<0,001$).

Tabla 62. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de la MR-proADM y las escalas en la predicción de mortalidad a 90 y 180 días.

Mortalidad		Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
90 días	MR-proADM (nmol/L)	1,001	85,71	67,31	2,62	0,21	12,48
	PSI (clases)	$\geq V$	66,67	80,77	3,47	0,41	8,46
	CURB65 (clases)	≥ 3	61,90	82,69	3,58	0,46	7,78
180 días	MR-proADM (nmol/L)	1,001	80,77	68,16	2,54	0,28	9,07
	PSI (clases)	$\geq IV$	96,15	45,27	1,76	0,085	20,71
	CURB65 (clases)	≥ 2	96,15	45,77	1,77	0,084	21,07

Como se puede observar en la tabla 62, el valor de diagnostic odds ratio (DOR) más elevado se obtuvo para el punto de corte óptimo de la MR-proADM (DOR de 12,84) para mortalidad a 90 días y para el punto de corte óptimo de la escala CURB65 (DOR de 21,07) para mortalidad a 180 días.

4.2.4.2.2. Capacidad predictora de los modelos combinando biomarcadores y escalas

Para estudiar la capacidad de un modelo que combinase la MR-proADM con la escala PSI o con la escala CURB65 para predecir la mortalidad a 90 días y la mortalidad a 180 días se realizaron análisis de regresión logística. Para todos los modelos se alcanzó significación estadística para la adición de la MR-proADM a las escalas. En las tablas 63 y 64 se pueden observar los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza de las variables incluidas en cada modelo.

Tabla 63. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo PSI + MR-proADM para predecir mortalidad a 90 y 180 días.

Variables	Mortalidad 90 días			Mortalidad 180 días		
	OR	IC95% del OR	p	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM (nmol/L)	1,79	1,13-2,84	0,013	1,76	1,13-2,74	0,012
PSI (clases)	3,18	1,45-6,96	0,004	2,71	1,42-5,17	0,003

Tabla 64. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo CURB65 + MR-proADM para predecir mortalidad a 90 y 180 días.

Variables	Mortalidad 90 días			Mortalidad 180 días		
	OR	IC95% del OR	p	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM (nmol/L)	1,85	1,17-2,92	0,009	1,81	1,16-2,83	0,009
CURB65 (clases)	2,65	1,64-4,29	<0,001	2,34	1,52-3,61	<0,001

La prueba de bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow para los modelos combinando las escalas pronósticas con la MR-proADM para predecir mortalidad a 90 días y para predecir mortalidad a 180 días no alcanzó significación estadística ($p=0,588$ para el modelo PSI + MR-proADM a 90 días y $p=0,660$ para el modelo a 180 días; y $p=0,693$ para el modelo CURB65 + MR-proADM a 90 días y $p=0,868$ a 180 días), lo que demuestra la ausencia de diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por estos modelos.

La capacidad de predicción de mortalidad a 90 y 180 días de los modelos se estudió mediante la construcción de sus curvas ROC (figura 29 y 30 respectivamente) y el cálculo de las correspondientes AUC (tabla 65).

Tabla 65. Áreas bajo la curva (AUC) e IC95% de los modelos y de las escalas por sí solas para predecir la mortalidad de la NAC a medio plazo.

	Mortalidad 90 días		Mortalidad 180 días	
	AUC (IC95%)	p	AUC (IC95%)	p
PSI	0,798 (0,714-0,881)	<0,001	0,777 (0,699-0,854)	<0,001
PSI + MR-proADM	0,849 (0,778-0,921)	<0,001	0,818 (0,745-0,891)	<0,001
CURB65	0,827 (0,749-0,905)	<0,001	0,793 (0,711-0,874)	<0,001
CURB65 + MR-proADM	0,875 (0,814-0,935)	<0,001	0,840 (0,767-0,913)	<0,001

Figura 29. Curvas ROC de los modelos (combinando escalas + MR-proADM) y de las escalas por sí solas como predictores de mortalidad de la NAC a 90 días.

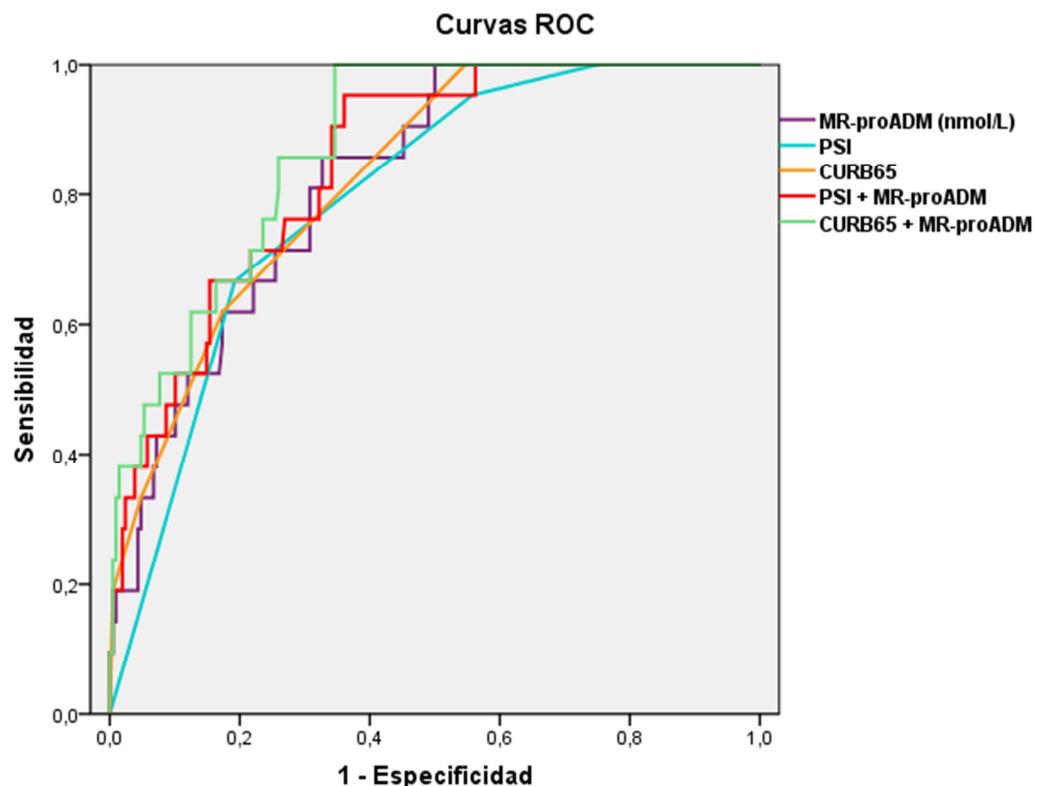
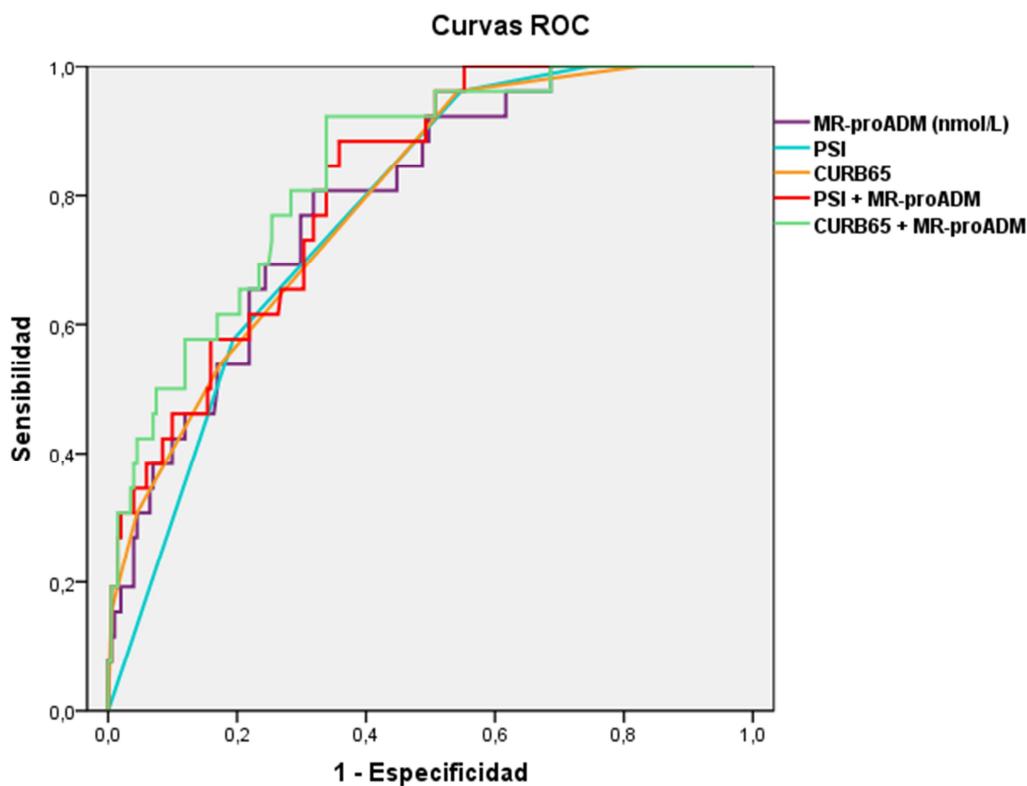


Figura 30. Curvas ROC de los modelos (combinando escalas + MR-proADM) y de las escalas por sí solas como predictores de mortalidad de la NAC a 180 días.



Todas las AUC obtenidas para los modelos fueron muy elevadas ($AUC > 0,8$) y significativas ($p<0,001$), hecho que demuestra la potente capacidad discriminatoria entre supervivientes y fallecidos de estos modelos.

Los valores de AUC más elevados se obtuvieron para el modelo que combinó la MR-proADM con la escala CURB65 tanto para la predicción de mortalidad a 90 días como a 180 días.

La comparación de las AUC de cada uno de los modelos con el AUC de la correspondiente escala pronóstica indicó que los modelos combinando la MR-proADM con la escala PSI ($p=0,001$ a 90 días y $p=0,022$ a 180 días) o con la escala CURB65 ($p=0,021$ a 90 días y $p=0,027$ a 180 días) presentaron una mayor capacidad para predecir mortalidad que las escalas por sí solas.

4.2.4.3. Mortalidad a largo plazo (1 año)

4.2.4.3.1. Capacidad predictora de biomarcadores y escalas

Para evaluar la capacidad de los biomarcadores de infección, especialmente MR-proADM, como predictores de mortalidad a largo plazo se compararon los valores de estos marcadores biológicos, medidos en las primeras horas tras la llegada del paciente a urgencias, entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron ($n=156$) y el grupo de pacientes que fallecieron ($n=33$) a lo largo del siguiente año tras el ingreso (tabla 66).

Tabla 66. Valores medianos (RIC) de los biomarcadores de infección según la mortalidad a largo plazo.

1 año	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Supervivientes $n=156$	15,15 (8,09-26,71)	11,45 (8,3-16,55)	0,275 (0,076-4,410)	0,788 (0,523-1,102)
Fallecidos $n=33$	23,59 (10,43-30,31)	13,9 (8,1-18,13)	0,786 (0,138-3,077)	1,326 (1,019-2,341)
p	0,088	0,470	0,111	<0,001

La MR-proADM fue el único biomarcador que presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron y el grupo de pacientes con NAC que fallecieron a largo plazo, siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes que fallecieron.

También se estudió la distribución de los pacientes en las distintas clases de riesgo de las escalas PSI y CURB65 según supervivientes y fallecidos a largo plazo, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para ambas escalas ($p<0,001$). Los pacientes con NAC que fallecieron en el siguiente año tras el ingreso pertenecían a clases de riesgo más elevadas según ambas escalas (ver tablas 67 y 68).

Tabla 67. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo PSI según supervivientes y fallecidos a largo plazo.

Clases PSI	Supervivientes n=156	Fallecidos n=33
Clase I	16	0
Clase II	29	0
Clase III	29	2
Clase IV	56	12
Clase V	26	19

Tabla 68. Distribución de los pacientes con NAC (nº de pacientes) en las distintas clases de riesgo CURB65 según supervivientes y fallecidos a largo plazo.

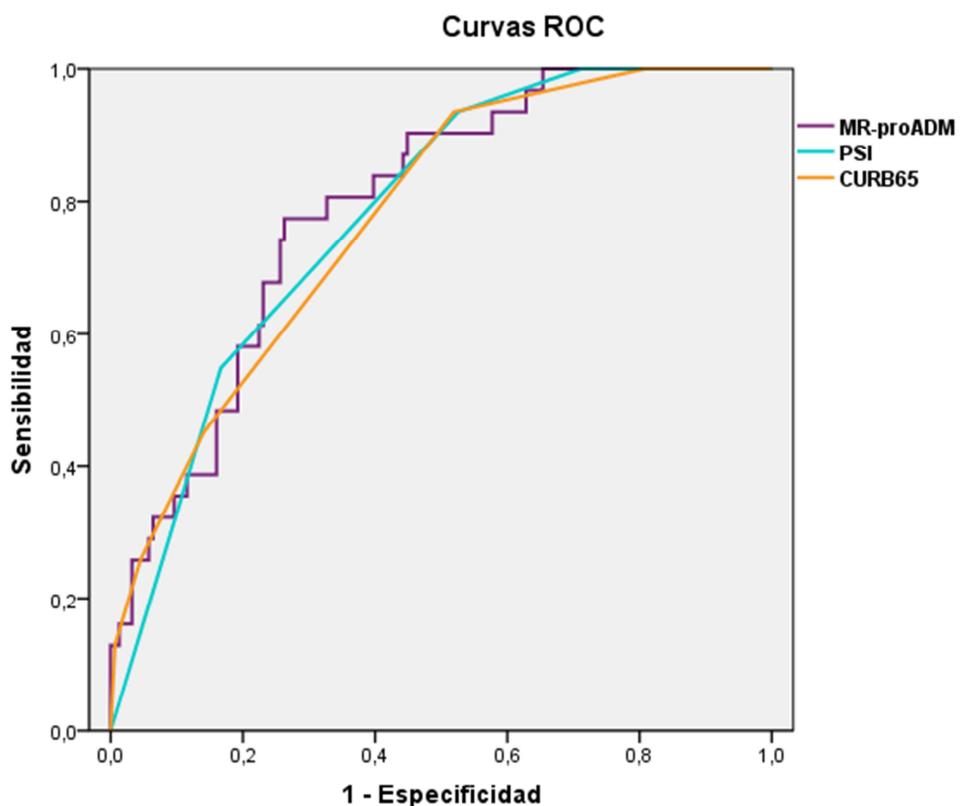
Clases CURB65	Supervivientes n=156	Fallecidos n=33
0	30	0
1	45	3
2	59	15
3	15	7
4	6	4
5	1	4

Se construyeron las curvas ROC del biomarcador MR-proADM y de ambas escalas pronósticas (PSI y CURB65) como predictores de la mortalidad de la NAC a largo plazo (figura 31) y se calcularon las AUC que describían dichas curvas ROC (tabla 69).

Tabla 69. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de la MR-proADM y las escalas para predecir la mortalidad de la NAC a largo plazo.

	AUC (IC95%)	p
MR-proADM (nmol/L)	0,792 (0,716-0,869)	<0,001
PSI	0,789 (0,715-0,862)	<0,001
CURB65	0,766 (0,685-0,848)	<0,001

Figura 31. Curvas ROC de MR-proADM y de las escalas pronósticas PSI y CURB65 como predictores de mortalidad de la NAC a largo plazo.



Se observó que la MR-proADM presentaba el valor de AUC (0,792) más elevado, seguido de la escala PSI (0,789) y por último la escala CURB65 (0,766). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el AUC de la MR-proADM con las AUC de las escalas pronósticas PSI ($p=0,783$) y CURB65 ($p=0,834$). Según estos resultados, la MR-proADM se podría considerar un buen biomarcador para predecir la mortalidad a largo plazo en los pacientes con NAC, similar a las escalas pronósticas PSI y CURB65.

Las AUC del resto de biomarcadores (PCT 0,590, PCR 0,595 y WBC 0,541) no alcanzaron significación estadística ($p>0,05$) lo que indica que estos biomarcadores no serían mejores que el azar en la predicción de la mortalidad a largo plazo de los pacientes con NAC. Asimismo, la comparación del AUC de la MR-proADM con las AUC

de los biomarcadores PCT ($p=0,001$), PCR ($p=0,0009$) y WBC ($p=0,0002$) demostró su superioridad.

Tabla 70. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de la MR-proADM y las escalas en la predicción de mortalidad a 1 año.

	Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
MR-proADM (nmol/L)	1,001	77,42	73,72	2,95	0,31	9,52
PSI (clases)	\geq IV	93,94	47,44	1,79	0,13	13,77
CURB65 (clases)	\geq 2	90,91	48,08	1,75	0,19	9,21

En la tabla 70 se puede observar que el valor de diagnostic odds ratio (DOR) más elevado se obtuvo para el punto de corte óptimo de la escala PSI (DOR de 13,77), seguido de la MR-proADM (DOR 9,52) y por último la escala CURB65 (DOR 9,21). Cabe destacar que la MR-proADM presentó un LHR+ superior al de ambas escalas pronósticas.

4.2.4.3.2. Capacidad predictora de los modelos combinando biomarcadores y escalas

Para estudiar la capacidad de un modelo que combinase la MR-proADM con la escala PSI o con la escala CURB65 para predecir la mortalidad a 1 año se realizó un análisis de regresión logística. Para ambos modelos se alcanzó significación estadística para la adición de la MR-proADM a la escalas. En las tablas 71 y 72 se pueden observar los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza de las variables incluidas en cada modelo.

Tabla 71. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo PSI + MR-proADM para predecir mortalidad a 1 año.

Variable	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM (nmol/L)	1,85	1,1-3,12	0,020
PSI (clases)	2,68	1,64-4,86	0,001

Tabla 72. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo CURB65 + MR-proADM para predecir mortalidad a 1 año.

Variable	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM (nmol/L)	2,01	1,19-3,37	0,008
CURB65 (clases)	2,14	1,41-3,24	<0,001

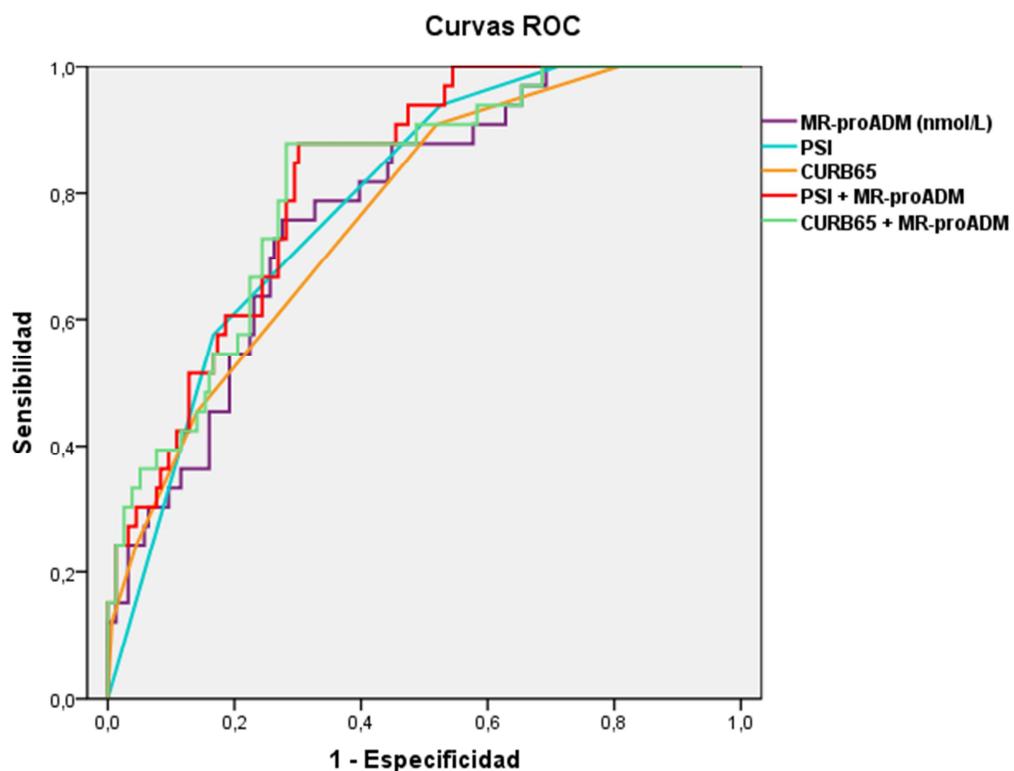
La prueba de bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow para el modelo PSI + MR-proADM no alcanzó significación estadística ($p=0,101$), lo que demuestra la ausencia de diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo. Sin embargo, sí que fue significativa para el modelo CURB65 + MR-proADM ($p=0,019$) lo que indica un mal ajuste de este modelo, es decir, que no permite valorar adecuadamente la probabilidad de muerte a 1 año en este grupo de pacientes.

La capacidad de predicción de mortalidad a 1 año de ambos modelos (PSI + MR-proADM y CURB65 + MR-proADM) se estudió mediante la construcción de sus curvas ROC (figura 32) y el cálculo de las correspondientes AUC (tabla 73).

Tabla 73. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los modelos y de las escalas por sí solas para predecir la mortalidad de la NAC a 1 año.

	AUC (IC95%)	p
PSI	0,789 (0,715-0,862)	<0,001
PSI + MR-proADM	0,822 (0,755-0,888)	<0,001
CURB65	0,766 (0,685-0,848)	<0,001
CURB65 + MR-proADM	0,814 (0,740-0,887)	<0,001

Figura 32. Curvas ROC de los modelos (combinando escalas + MR-proADM) y de las escalas por sí solas como predictores de mortalidad de la NAC a largo plazo.



Los valores de AUC obtenidos para ambos modelos (0,822 y 0,814 respectivamente) fueron elevados y significativos ($p<0,001$), lo que demuestra la potente capacidad discriminatoria entre supervivientes y fallecidos de ambos modelos, a pesar de una mala calibración del modelo CURB65 + MR-proADM.

La comparación de las AUC de cada uno de los modelos con el AUC de la correspondiente escala pronóstica puso de manifiesto que ambos modelos (PSI + MR-proADM y CURB65 + MR-proADM) presentaron un AUC superior ($p=0,026$ y $p=0,014$ respectivamente) al AUC de la correspondiente escala por sí sola, es decir, que la adición de la MR-proADM a las escalas mejora significativamente su capacidad predictora de mortalidad a 1 año.

4.2.5. Quinto objetivo: Utilidad de la medición consecutiva de los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores de infección (PCT, PCR y WBC) en el seguimiento de la NAC

A continuación se exponen los resultados del estudio de la utilidad de la medición consecutiva de MR-proADM en la evolución de los pacientes con NAC ingresados.

4.2.5.1. Niveles de los biomarcadores medidos durante el seguimiento de la NAC

Con el objetivo de conocer la evolución de la concentración de MR-proADM durante el proceso de la NAC se analizaron sus niveles en los pacientes con NAC en función del día de extracción de la muestra de sangre: en las 6 primeras horas de su llegada a Urgencias (día 1), en el día 3 de hospitalización, en el día del alta hospitalaria y 1 mes después del ingreso por la NAC.

Los niveles de MR-proADM fueron medidos al ingreso en todos los pacientes, en 161 (68,5%) pacientes al tercer día, en 59 (25,1%) pacientes el día del alta hospitalaria y en 79 (33,6%) pacientes al mes siguiente tras el ingreso. Los niveles medianos de los biomarcadores en el día 1, el día 3, al alta y al mes se detallan en la tabla 74.

Tabla 74. Valores medianos (RIC) de los biomarcadores en función del día de extracción.

	PCR*† (mg/dL)	WBC* (10 ³ /µL)	PCT*† (ng/mL)	MR-proADM* (nmol/L)
Día 1 n=235	17,6 (9,48-29,4)	12,15 (8,4-17,03)	0,517 (0,092-3,587)	0,862 (0,605-1,332)
Día 3 n=163	4,09 (1,83-8,71)	9,7 (7,7-12,4)	0,136 (0,053-0,581)	0,638 (0,455-0,858)
Alta n=59	1,15 (0,52-2,07)	9,9 (7,5-12,7)	0,064 (0,036-0,095)	0,591 (0,414-0,764)
1 Mes n=79	0,61 (0,24-1,13)	7,6 (6,35-9,35)	0,050 (0,030-0,064)	0,542 (0,386-0,741)

*p<0,05 para la comparación de los niveles en día 1 con los niveles en día 3, al alta y al mes y para la comparación de los niveles en día 3 con los niveles al mes, para muestras relacionadas †p<0,05 para la comparación de los niveles en día 3 con los niveles al alta y para la comparación de los niveles al alta con los niveles al mes, para muestras relacionadas

La mediana de la disminución en los niveles de PCR fue 74,61% (47,35-86,42) en los 3 primeros días de ingreso y 93,18% (84,56-96,87) hasta el día del alta hospitalaria. Para la PCT estos valores fueron 62,16% (33,79-80,65) en los 3 primeros días y 81,58% (53,67-96,91) hasta el alta hospitalaria. Para la MR-proADM 20,42% (1,35-37,86) y 36,45% (5,22-51,43), respectivamente.

En las figuras 33 y 34 se puede observar los patrones de normalización de los niveles de los distintos biomarcadores estudiados en nuestra serie de pacientes con NAC. Los niveles medianos de todos los biomarcadores fueron superiores en los pacientes con NAC en el momento del ingreso respecto a los niveles que presentaron estos mismos pacientes a los 3 días del ingreso, en el día del alta hospitalaria y en la revisión realizada un mes después del ingreso ($p<0,001$ para cada contraste entre muestras relacionadas). También se observó un valor significativamente superior en los niveles de los biomarcadores en día 3 respecto a los niveles que presentaron los pacientes al mes del ingreso, momento en que todos los biomarcadores se habían normalizado.

Figura 33. Niveles medianos de los biomarcadores PCR y WBC según el día de extracción de la muestra de sangre en los pacientes con NAC.

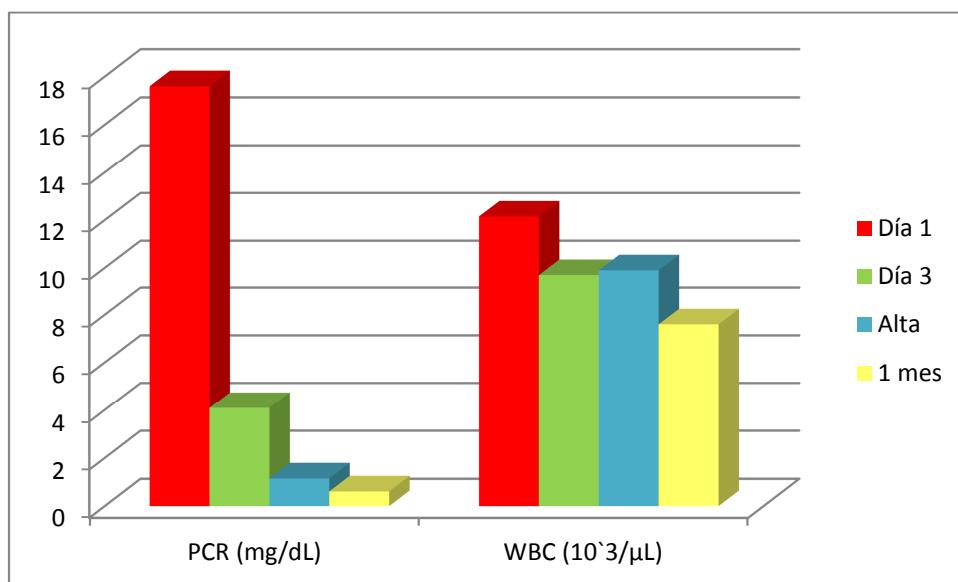
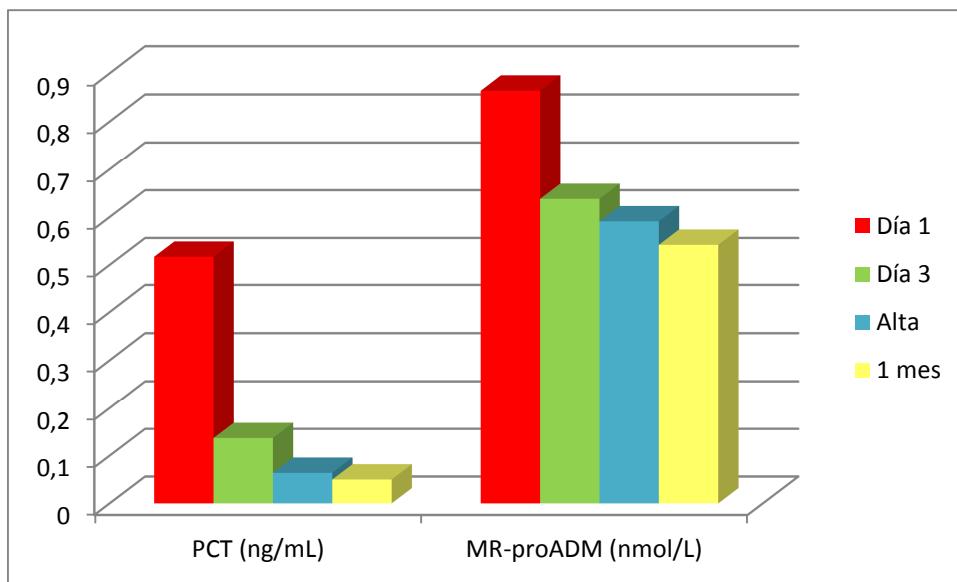


Figura 34. Niveles medianos de los biomarcadores PCT y MR-proADM según el día de extracción de la muestra de sangre en los pacientes con NAC.



Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los niveles de MR-proADM y WBC entre el día 3 de ingreso y el día del alta hospitalaria ($p=0,843$ y $p=0,924$ respectivamente) y entre el día del alta hospitalaria y al mes del ingreso ($p=0,088$ y $p=0,209$ respectivamente).

4.2.5.2. Predicción de mala evolución (incluyendo muerte intrahospitalaria)

Para evaluar la capacidad de la medición seriada de los biomarcadores, especialmente MR-proADM, en la predicción de la evolución de la NAC en pacientes hospitalizados se compararon los valores de estos parámetros entre el grupo de pacientes con NAC que no presentaron ningún criterio de mala evolución y el grupo de pacientes que sí que presentaron uno o varios de estos criterios.

Los valores medianos de los biomarcadores a estudio según ambos grupos se exponen en la tabla 75.

A excepción del WBC, todos los biomarcadores medidos en el día 3 de ingreso presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con

NAC con evolución favorable y el grupo con mala evolución, siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes con NAC que presentaron mala evolución. Como era de esperar, no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los biomarcadores cuando se estudiaron sus niveles al alta y al mes del ingreso entre los pacientes con NAC con buena y mala evolución.

Tabla 75. Valores de los biomarcadores al ingreso, mediana (RIC), en función de grupo NAC con buena evolución y grupo NAC con mala evolución.

		PCR (mg/dL)	WBC (10 ³ /μL)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Buena Evolución	Día 3	2,79 (1,35-5,67)	9,35 (7,6-12,25)	0,072 (0,049-0,229)	0,472 (0,369-0,636)
	Alta	1,6 (1,15-1,99)	10,7 (7,3-14,5)	0,061 (0,040-0,104)	0,577 (0,407-0,853)
	Mes	0,65 (0,25-1,24)	7,8 (6,25-9,3)	0,049 (0,029-0,067)	0,491 (0,339-0,736)
Mala Evolución	Día 3	5,2 (2,13-10,10)	9,8 (7,9-12,55)	0,165 (0,059-0,798)	0,715 (0,535-0,927)
	Alta	0,86 (0,44-2,56)	9,9 (7,5-12,55)	0,065 (0,034-0,083)	0,610 (0,429-0,757)
	Mes	0,46 (0,18-1,13)	7,55 (6,48-9,38)	0,050 (0,031-0,064)	0,581 (0,411-0,754)
p (día 3)		0,004	0,744	0,020	<0,001

Para conocer la capacidad de la medición en día 3 de la MR-proADM como predictor de mala evolución de la NAC se construyeron las curvas ROC de los tres biomarcadores medidos en el día 3 y se calcularon las AUC que describían dichas curvas ROC (tabla 76).

Se observó que la MR-proADM presentaba el valor de AUC (0,762) más elevado, seguido de la PCR (0,649) y por último la PCT (0,619).

La comparación de las AUC de los biomarcadores medidos en día 3 demostró que la MR-proADM fue un marcador superior en la predicción de mala evolución de la NAC respecto a los marcadores PCR ($p=0,014$) y PCT ($p=0,021$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la AUC de la MR-proADM medida en día 3 con la AUC de la MR-proADM al ingreso ($p=0,982$).

Tabla 76. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de los biomarcadores al ingreso y en día 3 para predecir NAC de mala evolución.

		AUC (IC95%)	p
PCR* (mg/dL)	Día 1†	0,633 (0,556-0,709)	0,002
	Día 3‡	0,649 (0,560-0,738)	0,004
PCT* (ng/mL)	Día 1†	0,625 (0,542-0,709)	0,003
	Día 3‡	0,619 (0,523-0,715)	0,020
MR-proADM (nmol/L)	Día 1†	0,740 (0,671-0,809)	<0,001
	Día 3‡	0,762 (0,684-0,841)	<0,001

*p<0,05 para la comparación de las AUC con el AUC de la MR-proADM

†Valores de AUC correspondientes al análisis realizado en 235 pacientes (día 1)

‡Valores de AUC correspondientes al análisis realizado en 161 pacientes (día 3)

Se calcularon la sensibilidad y especificidad para cada uno de los biomarcadores extrapolando sus valores en las correspondientes curvas ROC con el objetivo de escoger el punto de corte con la mejor capacidad para identificar los pacientes con NAC que van a presentar mala evolución.

Tabla 77. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de los biomarcadores en días 1 y 3 para identificar la NAC de mala evolución.

		Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
PCR (mg/dL)	Día 1†	13,93	66,67	56,72	1,54	0,59	2,61
	Día 3‡	3,96	58,12	70,45	1,97	0,59	3,34
PCT (ng/mL)	Día 1†	0,531	55,42	70,15	1,86	0,64	2,91
	Día 3‡	0,128	57,63	68,18	1,81	0,62	2,92
MR-proADM (nmol/L)	Día 1†	0,955	51,19	85,07	3,43	0,57	6,02
	Día 3‡	0,659	60,0	81,82	3,30	0,49	6,73

†Puntos de corte óptimos correspondientes al análisis realizado en 235 pacientes (día 1)

‡Puntos de corte óptimos correspondientes al análisis realizado en 161 pacientes (día 3)

Como indican los datos expuestos en la tabla 77, el punto de corte óptimo de la MR-proADM fue el que presentó un diagnostic odds ratio (DOR) más elevado (6,02 al ingreso

y 6,73 en día 3). Los puntos de corte obtenidos para los biomarcadores en día 3 son más bajos que los que se habían obtenido cuando se analizaron sus niveles en el momento del ingreso pero siguen siendo valores por encima del rango de normalidad.

Únicamente la MR-proADM presentó una razón de verosimilitud + (LHR+) superior a 2, lo que indica su aplicabilidad clínica para identificar a los pacientes con NAC de mala evolución.

4.2.5.3. Utilidad de la medición consecutiva de los biomarcadores como predictores de mortalidad

4.2.5.3.1. Mortalidad a corto plazo

Para evaluar la a corto plazo se compararon los valores de estos marcadores biológicos, medidos en el día 3 de ingreso, entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron ($n=150$) y el grupo de pacientes que fallecieron ($n=9$) en los 30 primeros días tras el ingreso. Los resultados se exponen en la tabla 78.

Tabla 78. Valores medianos de los biomarcadores de infección medidos en día 3 de ingreso según la mortalidad en los 30 primeros días tras el ingreso.

Día 3 30 días	PCR (mg/dL)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
Supervivientes $n=150$	3,96 (1,80-8,24)	9,7 (7,7-12,35)	0,116 (0,050-0,548)	0,623 (0,454-0,837)
Fallecidos $n=9$	5,57 (2,19-16,87)	10,1 (8,25-15,1)	0,323 (0,114-2,809)	1,788 (0,729-3,061)
p	0,459	0,528	0,217	0,004

La MR-proADM fue el único biomarcador medido en día 3 que presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron y el grupo de pacientes con NAC que fallecieron a corto plazo, siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes que fallecieron.

Se construyó la curva ROC del biomarcador MR-proADM medido en día 3 como predictor de la mortalidad de la NAC a corto plazo y se calculó la AUC que describía dicha curva ROC (tabla 79).

Tabla 79. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de la MR-proADM al ingreso y en día 3 para predecir la mortalidad de la NAC a corto plazo.

		AUC (IC95%)	p
MR-proADM (nmol/L)	Día 1 n=231	0,862 (0,773-0,951)	<0,001
	Día 3 n=159	0,852 (0,717-0,987)	0,004

Se observó que la MR-proADM medida en día 3 presentaba un valor de AUC (0,852) muy elevado, por lo que podría considerarse un buen biomarcador para identificar a los pacientes con NAC con mayor probabilidad de fallecer en los 30 primeros días tras el ingreso.

Tabla 80. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de la MR-proADM al ingreso y en día 3 para predecir mortalidad a 30 días.

		Punto corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
MR-proADM (nmol/L)	Día 1†	1,066	92,31	67,89	2,87	0,11	26,09
	Día 3‡	0,685	100	59,3	2,46	0,00	---

†Valores de AUC correspondientes al análisis realizado en 231 pacientes (día 1)

‡Valores de AUC correspondientes al análisis realizado en 159 pacientes (día 3)

Como indican los datos expuestos en la tabla 80, el punto de corte óptimo para la MR-proADM medida en día 3 presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 59,3%, con un VPP de 12,9% y un VPN de 100,0%. Esto significa una mejor capacidad para identificar a los pacientes fallecidos y una peor capacidad en la clasificación de los supervivientes.

Para estudiar la capacidad de un modelo que combinase la MR-proADM medida en día 3 con la MR-proADM medida al ingreso y/o con las escalas PSI y CURB65 para predecir la mortalidad a 30 días se realizó un análisis de regresión logística. En ningún modelo se alcanzó significación estadística para la adición de la MR-proADM medida al ingreso a la MR-proADM medida en día 3 (la MR-proADM medida al ingreso no alcanzó significación estadística). Por ello sólo se exponen los datos de los modelos combinando la MR-proADM medida en día 3 con las escalas pronósticas. En las tablas 81 y 82 se pueden observar los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza de las variables incluidas en cada modelo.

Tabla 81. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo PSI + MR-proADM día 3 para predecir mortalidad a 30 días.

Variables	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM día 3 (nmol/L)	3,61	1,16-11,23	0,027
PSI (clases)	6,67	0,84-53,21	0,073

Tabla 82. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo CURB65 + MR-proADM día 3 para predecir mortalidad a 30 días.

Variables	OR	IC95% del OR	p
MR-proADM día 3 (nmol/L)	3,78	1,07-13,33	0,039
CURB65 (clases)	3,05	1,29-7,17	0,011

El modelo CURB65 + MR-proADM día 3 fue el único en el que se alcanzó significación estadística para la adición de la MR-proADM medida en día 3 a la escala pronóstica CURB65.

La prueba de bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow para el modelos CURB65 + MR-proADM día 3 no alcanzó significación estadística ($p=0,485$), lo que demuestra la ausencia de diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo.

La capacidad de predicción de mortalidad a 30 días del modelo CURB65 + MR-proADM día 3 se estudió mediante la construcción de su curva ROC y el cálculo de la correspondiente AUC (tabla 83).

Tabla 83. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) para predecir la mortalidad de la NAC a 30 días.

	AUC (IC95%)	p
MR-proADM día 3	0,852 (0,717-0,987)	0,004
CURB65 + MR-proADM día 3	0,891 (0,768-1,0)	0,001

El valor de AUC obtenido para este modelo (0,891) fue muy elevado y significativo ($p=0,001$), hecho que demuestra la potente capacidad discriminatoria entre supervivientes y fallecidos de dicho modelo. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el AUC del modelo CURB65 + MR-proADM día 3 con el AUC de la escala CURB65 por sí sola ($p=0,155$) ni con el AUC de la MR-proADM día 3 ($p=0,605$).

4.2.5.3.2. Mortalidad a medio y largo plazo

Para evaluar la capacidad de la medición consecutiva de los biomarcadores, especialmente MR-proADM, como predictores de mortalidad a medio y largo plazo se compararon los valores de estos marcadores biológicos, medidos en el día 3 de ingreso, al alta y al mes, entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron y el grupo de pacientes que fallecieron a medio (90 y 180 días) y largo plazo (1 año). Los resultados se exponen en la tabla 84.

La MR-proADM y la PCT fueron los únicos biomarcadores medidos en día 3 que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con NAC que sobrevivieron y el grupo de pacientes con NAC que fallecieron a medio (90 y

180 días) y largo plazo (1 año), siendo sus niveles superiores en el grupo de pacientes que fallecieron.

Tabla 84. Valores medianos de los biomarcadores de infección medidos en día 3 de ingreso según la mortalidad a medio y largo plazo.

Biomarcadores día 3 Mortalidad		PCR (mg/dL)	WBC (10 ³ /μL)	PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
90 días	Supervivientes n=147	3,92 (1,79-7,8)	9,65 (7,7-11,93)	0,11 (0,05-0,46)	0,613 (0,446-0,826)
	Fallecidos n=11	7,75 (2,42-14,55)	10,2 (8,68-15,53)	0,875 (0,125-4,576)	1,941 (0,729-2,726)
	p	0,124	0,286	0,012	<0,001
180 días	Supervivientes n=141	3,93 (1,79-7,75)	9,55 (7,7-12,18)	0,11 (0,049-0,455)	0,606 (0,441-0,824)
	Fallecidos n=15	5,39 (1,92-14,13)	10,4 (8,68-14,9)	0,362 (0,092-2,324)	1,289 (0,705-2,726)
	p	0,291	0,285	0,023	<0,001
1 año	Supervivientes n=112	3,49 (1,64-7,19)	9,7 (7,7-11,8)	0,093 (0,047-0,419)	0,567 (0,429-0,779)
	Fallecidos n=20	5,2 (1,97-10,1)	10,1 (7,3-14,7)	0,323 (0,096-1,53)	0,784 (0,679-2,471)
	p	0,232	0,934	0,008	<0,001

No se pudieron comparar los niveles de los marcadores en el día del alta y al mes del ingreso entre los pacientes fallecidos y los supervivientes a 90 días por falta de datos (únicamente se habían determinado los niveles al alta y al mes del ingreso en uno de los pacientes fallecidos). A 180 días ocurrió de forma similar habiéndose podido medir los niveles al alta únicamente en 2 de los pacientes fallecidos y al mes del ingreso en 5 de los pacientes fallecidos a 180 días. A pesar de este número escaso de pacientes, la MR-proADM fue el único marcador que siempre presentó valores superiores en estos pacientes fallecidos respecto a los supervivientes a 180 días ($p=0,003$ para la medición al alta y $p=0,019$ para la medición al mes del ingreso).

Entre los pacientes que habían sido seguidos durante 1 año la determinación de biomarcadores al alta se había realizado en 5 de los pacientes fallecidos a 1 año y al mes del ingreso en 6 de los pacientes fallecidos a 1 año. También se observaron niveles más

elevados de MR-proADM en estos pacientes fallecidos respecto a los supervivientes a 1 año ($p=0,013$ para la medición al alta y $p=0,032$ para la medición al mes del ingreso).

Se construyeron las curvas ROC de los biomarcadores MR-proADM y PCT medidos en día 3 como predictores de la mortalidad de la NAC a medio y largo plazo y se calcularon las AUC que describían dichas curvas ROC (tabla 85).

Tabla 85. Áreas bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza 95% (IC95%) de la MR-proADM y PCT en día 3 para predecir mortalidad a medio y largo plazo.

Biomarcadores día 3 Mortalidad		PCT (ng/mL)	MR-proADM (nmol/L)
90 días	AUC (IC95%)	0,739 (0,579-0,898)	0,851 (0,738-0,963)
	p	0,012	<0,001
180 días	AUC (IC95%)	0,685 (0,542-0,827)	0,835 (0,733-0,936)
	p	0,023	<0,001
1 año	AUC (IC95%)	0,690 (0,576-0,803)	0,793 (0,694-0,893)
	p	0,008	<0,001

Se observó que la MR-proADM medida en día 3 presentaba los valores de AUC más elevados, por lo que podría considerarse un buen biomarcador para identificar a los pacientes con NAC con mayor probabilidad de fallecer a medio y largo plazo. La comparación con las AUC de la MR-proADM en día 1 no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,153$ a 90 días, $p=0,194$ a 180 días y $p=0,910$ a 1 año) indicando que ambas determinaciones pueden utilizarse como predictores del pronóstico de la NAC.

Como indican los datos expuestos en la tabla 86, los puntos de corte óptimos de la MR-proADM medida en día 3 para predecir mortalidad tanto a medio como a largo plazo presentaron unos valores de DOR muy elevados (>20) y superiores al resto de marcadores.

Tabla 86. Sensibilidad (S), especificidad (E), LHR+, LHR- y DOR de los puntos de corte óptimos de la MR-proADM y PCT al ingreso y en día 3 para predecir mortalidad a medio y largo plazo.

			Punto de corte	S	E	LHR+	LHR-	DOR
90 días	PCT (ng/mL)	Día 3	0,321	70,0	70,75	2,39	0,42	5,69
	MR-proADM (nmol/L)	Día 1*	1,001	85,71	67,31	2,62	0,21	12,48
		Día 3	1,193	63,64	92,47	8,45	0,39	21,67
180 días	PCT (ng/mL)	Día 3	1,269	42,86	87,94	3,55	0,65	5,46
	MR-proADM (nmol/L)	Día 1*	1,001	80,77	68,16	2,54	0,28	9,07
		Día 3	1,193	60,0	93,57	9,33	0,43	21,69
1 año	PCT (ng/mL)	Día 3	0,083	89,47	49,11	1,76	0,21	8,38
	MR-proADM (nmol/L)	Día 1*	1,001	77,42	73,72	2,95	0,31	9,52
		Día 3	0,613	95,0	60,36	2,40	0,083	28,92

*Los datos correspondientes a la MR-proADM en día 1 proceden del análisis realizado con un número de pacientes diferente (ver punto 4.2.4) y se exponen únicamente para poder observar las diferencias con los puntos de corte óptimos obtenidos para la MR-proADM en día 3.

Estos datos sugieren que niveles de MR-proADM elevados al ingreso ($>1,001$ nmol/L) y que permanecen elevados ($>1,193$ nmol/L) en día 3 permiten identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad a medio plazo (90 y 180 días). Asimismo, niveles de MR-proADM en día 3 superiores a 0,613 nmol/L indican un mayor riesgo de mortalidad a 1 año en los pacientes con NAC.

4.2.6. Sexto objetivo: Identificar los factores de riesgo independientes de mortalidad de los pacientes con NAC

Se compararon las características demográficas, clínicas, radiológicas, analíticas, de gravedad y microbiológicas en el ingreso y de evolución clínica entre los pacientes que fallecieron en los 30 primeros días tras el ingreso respecto a los que sobrevivieron. El mismo procedimiento se llevó a cabo entre los pacientes que fallecieron en el año siguiente al ingreso y los que sobrevivieron.

4.2.6.1. Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad en los 30 primeros días en los pacientes con NAC

En primer lugar se compararon todas las variables recogidas entre el grupo de pacientes fallecidos en los 30 primeros días y el grupo de pacientes que sobrevivieron.

De todas las características estudiadas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y los supervivientes para las siguientes variables:

- Edad
- Procedencia de institución geriátrica
- Criterios HCAP
- Neoplasia (no activa > 1 año)
- Enfermedad renal
- Alteración del nivel de conciencia
- Dolor pleurítico
- Frecuencia Respiratoria > 30
- Urea > 65 mg/dL
- Urea > 42 mg/dL
- Albúmina < 3 g/dL
- MR-proADM (nmol/L)

- Afectación multilobar
- Ingreso en UCI
- Complicaciones respiratorias
- Complicaciones cardiológicas

En el análisis de regresión logística se incluyeron todas estas variables a excepción de la variable ingreso en UCI debido a que sólo 7 pacientes de nuestra serie presentaron un resultado positivo para esta variable.

La variable edad se transformó en una variable categórica binaria usando como punto de corte la mediana de la edad para nuestra serie (73 años). Este punto de corte fue elegido debido a que permitía una distribución homogénea de los pacientes y es un valor intermedio entre los puntos de corte utilizados en otros estudios (65 y 80 años). Asimismo, la variable MR-proADM se transformó en una variable categórica binaria tomando el punto de corte óptimo obtenido en el estudio de la predicción de mortalidad a corto plazo (1,066 nmol/L).

En la tabla 87 se detallan los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo de regresión logística.

Tabla 87. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo de regresión logística multivariante para predecir mortalidad a corto plazo.

	Beta	Odds Ratio	IC95%		p
			Inferior	Superior	
Edad > 73 años	2,869	17,620	1,128	275,157	0,041
Neoplasia (no activa)	2,597	13,419	2,339	76,975	0,004
Alter. nivel conciencia	3,291	26,881	4,515	160,033	0,000
MR-proADM > 1,066 nmol/L	3,372	29,149	2,249	377,736	0,010
Albúmina < 3 g/dL	3,150	23,344	1,582	344,567	0,022

El análisis de regresión logística multivariante indicó que las únicas variables que fueron consideradas como factores predictores independientes de mortalidad fueron la edad >

73 años, la neoplasia (no activa y > 1 año), alteración del nivel de conciencia, niveles de MR-proADM > 1,066 nmol/L y un valor de albúmina < 3 g/dL.

Según estos resultados, se podría afirmar que los pacientes con neoplasia (no activa y > 1 año) presentan un OR de mortalidad a 30 días que es 13,4 veces superior que los que, hasta el momento del ingreso, no habían sufrido una neoplasia. Asimismo, los pacientes con alteración del nivel de conciencia al ingreso presentan un OR de mortalidad a 30 días 26,88 veces superior que los que presentaron un nivel de conciencia normal, aquellos con un valor de albúmina < 3 g/dL al ingreso un OR de mortalidad a 30 días que es 23,34 veces superior que los que presentaron niveles de albúmina superiores, los pacientes con un valor de MR-proADM > 1,066 nmol/L al ingreso un OR de mortalidad a 30 días que es 29,15 veces superior que los que presentaron niveles de MR-proADM inferiores, y finalmente aquellos pacientes con una edad > 73 años presentan un OR de mortalidad a 30 días que es 17,6 veces superior que los que pacientes que ingresan menores de 73 años.

La prueba de bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow no alcanzó significación estadística ($p=0,997$), lo que demuestra la ausencia de diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo.

Sin embargo, debido al tamaño moderado del grupo de pacientes fallecidos a 30 días (13 pacientes) no podemos excluir categóricamente un error beta en las estimaciones, como indican los amplios intervalos de confianza de los OR y, por lo tanto, puede tratarse de una estimación poco precisa. Pero el hecho de que el límite inferior del IC95% del OR sea superior a 1 para todos los factores de riesgo nos permite asegurar la asociación de estos factores de riesgo con la mortalidad a 30 días.

Se construyó la curva ROC del modelo obtenido mediante regresión logística y se calculó el AUC correspondiente. El valor de AUC obtenido (0,964; IC 95% 0,935-0,994) fue muy elevado y significativo ($p<0,001$), demostrando la potente capacidad de este modelo para discriminar entre los pacientes con NAC supervivientes y fallecidos a 30 días.

4.2.6.2. Determinar los factores de riesgo independientes de mortalidad a largo plazo (1 año) en los pacientes con NAC

Se compararon todas las variables recogidas entre el grupo de pacientes fallecidos y el grupo de pacientes que sobrevivieron a largo plazo (1 año).

De todas las características estudiadas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y los supervivientes para las siguientes variables:

- Edad
- Procedencia de institución geriátrica
- Criterios HCAP
- Enfermedad cardiaca
- Enfermedad renal
- Alteración del nivel de conciencia
- Frecuencia Respiratoria > 30
- Urea > 65 mg/dL
- Urea > 42 mg/dL
- Sodio < 130 mEq/L
- PO₂ < 60 mmHg o SaO₂ < 90%
- MR-proADM (nmol/L)
- Afectación multilobar
- Ingreso en UCI
- Complicaciones respiratorias
- Complicaciones cardiológicas

En el análisis de regresión logística se incluyeron todas estas variables a excepción de la variable ingreso en UCI debido a que sólo 7 pacientes de nuestra serie presentaron un

resultado positivo para esta variable y la variable Sodio < 130 mEq/L debido a que sólo 9 pacientes de nuestra serie presentaron un resultado positivo para esta variable.

La variable edad se transformó en una variable categórica binaria y se probaron diferentes puntos de corte (65, 73 y 80 años). Finalmente se eligió el punto de corte de 80 años porque permitía los mejores resultados para el modelo y es un valor utilizado en otros estudios. Asimismo, la variable MR-proADM se transformó en una variable categórica binaria tomando el punto de corte óptimo obtenido en el estudio de la predicción de mortalidad a largo plazo (1,001 nmol/L).

Las únicas variables que fueron consideradas como factores predictores independientes de mortalidad fueron la edad > 80 años, alteración del nivel de conciencia, niveles de MR-proADM > 1,001 nmol/L y que el paciente presentase criterios HCAP al ingreso. En la tabla 88 se detallan los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo de regresión logística.

Tabla 88. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza de las variables incluidas en el modelo de regresión logística multivariante para predecir mortalidad a largo plazo.

	Beta	Odds Ratio	IC95%		p
			Inferior	Superior	
Edad > 80 años	1,110	3,034	1,150	8,007	0,025
Alter. nivel conciencia	1,521	4,577	1,408	14,871	0,011
MR-proADM > 1,001 nmol/L	2,047	7,747	2,796	21,463	0,000
Criterios HCAP	1,474	4,368	1,434	13,301	0,009

Según estos resultados, se podría afirmar que los pacientes > 80 años presentan un OR de mortalidad a largo plazo que es 3,03 veces superior que los menores de 80 años, los pacientes con alteración del nivel de conciencia al ingreso presentan un OR de mortalidad a largo plazo 4,6 veces superior que los que presentaron un estado mental orientado. Asimismo, aquellos pacientes con unos niveles de MR-proADM > 1,001 nmol/L al ingreso presentaron un OR de mortalidad a largo plazo que es 7,7 veces superior que los que presentaron niveles de MR-proADM inferiores, y finalmente aquellos pacientes

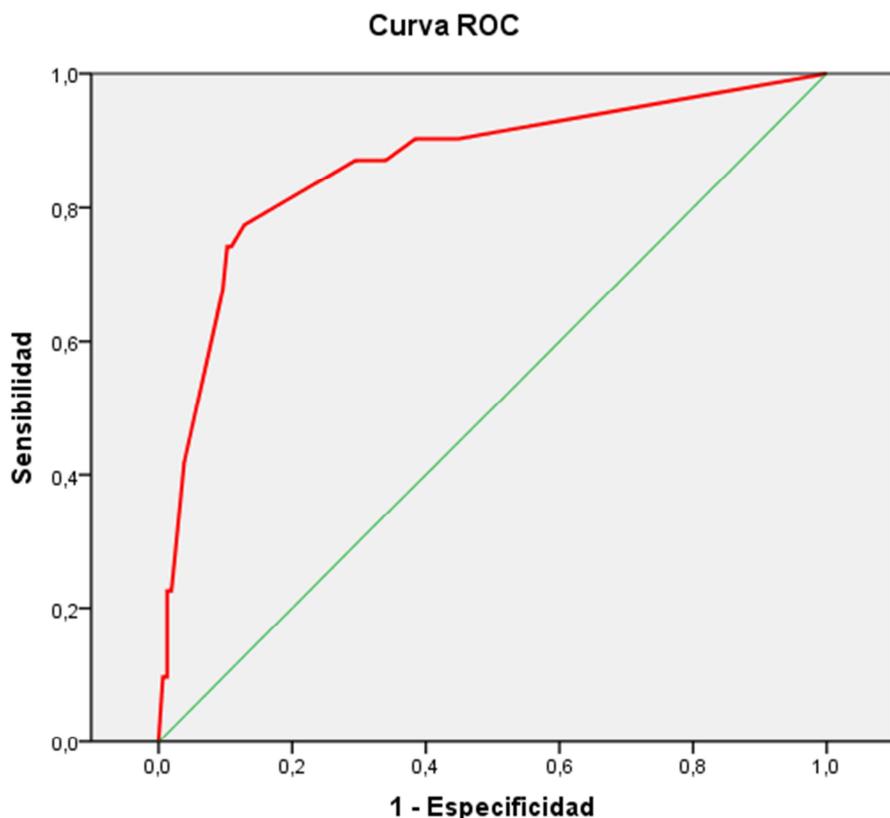
que presentaron criterios HCAP al ingreso presentan un OR de mortalidad a largo plazo que es 4,4 veces superior que los que pacientes que no cumplían dichos criterios.

La prueba de bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow no alcanzó significación estadística ($p=0,548$), lo que demuestra la ausencia de diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo.

Se construyó la curva ROC del modelo obtenido mediante regresión logística (figura 35) y se calculó el AUC correspondiente.

El valor de AUC obtenido (0,863; IC 95% 0,783-0,943) fue elevado y significativo ($p<0,001$), demostrando la potente capacidad de este modelo para discriminar entre los pacientes con NAC supervivientes y fallecidos a largo plazo.

Figura 35. Curva ROC del modelo para predecir mortalidad a largo plazo.



V. DISCUSIÓN

El presente trabajo se ha realizado en una población de pacientes adultos, inmunocompetentes y que han requerido ingreso hospitalario a causa de la NAC. Cabe destacar que se trata del primer estudio que analiza el papel predictivo de la MR-proADM y otros marcadores de infección (PCT y PCR), así como de las escalas pronósticas PSI y CURB65, en pacientes con NAC confirmada incluyendo una búsqueda sistemática de la etiología y también de complicaciones, mortalidad a corto y largo plazo y causas definitivas de muerte.

El hecho de que todos los pacientes hayan sido reclutados en un solo hospital ha permitido un control más exhaustivo de nuestra cohorte en términos de diagnóstico preciso y seguimiento a corto y largo plazo, aunque también ha limitado el número de pacientes que podrían haber sido incluidos en el estudio, caso de haberse tratado de un estudio multicéntrico.

El diagnóstico de la neumonía no es una tarea fácil para los clínicos. Se ha observado que frecuentemente existen desacuerdos sobre si un paciente presenta o no una neumonía entre los médicos de Urgencias y los informes radiológicos²³⁵, e incluso entre diferentes radiólogos se han encontrado desacuerdos en el 41% de los casos para el diagnóstico de NAC²³⁶. Por otra parte, un importante número de pacientes diagnosticados inicialmente de NAC en el Servicio de Urgencias acaban teniendo un diagnóstico final diferente al alta. Fee et al encontraron que más del 20% de todos los pacientes con NAC ingresados a través del Servicio de Urgencias no tuvieron un diagnóstico definitivo de NAC²²³. Recientemente Chandra et al informaron que un 27,3% de los 800 pacientes diagnosticados de NAC en Urgencias que constituyan su cohorte de estudio presentaron un diagnóstico al alta diferente²²⁴, de los cuales más de un 90% presentaban síntomas, signos o alteraciones en los parámetros de laboratorio que sugerían un diagnóstico de NAC y además un 65% de aquellos sin NAC confirmada presentaron una radiografía de tórax alterada. Por último, otro estudio encontró un diagnóstico falso de NAC en Urgencias en el 33,1% de los casos y la mayoría de los diagnósticos distintos a NAC al

alta fueron enfermedades que no recibieron ningún beneficio de los antibióticos de la NAC²³⁸. Esto ha sido explicado por la superposición de signos, síntomas y hallazgos entre un gran grupo de enfermedades²²⁴, la elevada carga de trabajo en los Servicios de Urgencias y la implementación de la regla de administración antibiótica en las primeras 4 horas de ingreso²³⁷⁻²³⁹.

En nuestra serie, observamos que 35 (12,96%) de los 270 pacientes ingresados en Urgencias por NAC presentaron un diagnóstico definitivo al alta diferente, por lo que fueron excluidos de nuestra cohorte de estudio definitiva. Las investigaciones publicadas hasta la fecha sobre MR-proADM y NAC no reflejaron esta selección en sus series de pacientes a excepción del grupo suizo que practicó el estudio ProHOSP^{128,130}. Este estudio incluyó un total de 1.359 pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) y sólo 55 (4%) de ellos fueron excluidos debido a un diagnóstico definitivo diferente a ITRI¹⁶⁶. La inclusión de todos aquellos pacientes diagnosticados en Urgencias como NAC sin confirmación, es decir, sin excluir los casos en los que se identifica un diagnóstico alternativo durante el seguimiento, puede introducir un sesgo importante a la hora de analizar los resultados. Esto podría causar una repercusión especial en términos de niveles en sangre de los biomarcadores de pacientes con enfermedades no infecciosas, así como en términos de resultados a largo plazo en algunos diagnósticos como el cáncer de pulmón o la insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar, que en nuestra cohorte se han asociado con falsos diagnósticos de NAC en Urgencias en un 34,3% de los casos y en otra serie en un 18,4%²³⁷. De hecho, esa fue una de las razones por las que incluimos la neoplasia activa conocida dentro de nuestros criterios de exclusión.

La identificación de aquellas neumonías graves, así como la elección en las primeras horas de las pruebas diagnósticas y de las opciones terapéuticas adecuadas pueden tener un impacto en la evolución y el resultado final de la enfermedad²⁴⁰. Tras el trabajo inicial en 2006 de Christ-Crain et al¹²⁶, en 2009 y 2010 se han publicado algunos estudios

que evalúan la utilidad potencial de los biomarcadores, especialmente la MR-proADM, como predictores pronósticos de la NAC¹²⁷⁻¹³⁰. Estos estudios multicéntricos han de considerarse como muy importantes, sobre todo porque incluyen un gran número de pacientes con NAC. Sin embargo, todos ellos fueron realizados en cohortes de pacientes reclutados para investigaciones previas (GenIMS¹²⁷, ProHOSP^{128,130} y CAPNETZ¹²⁹) con diferentes objetivos iniciales y por tanto con criterios de inclusión y exclusión adaptados a ellos. Ello pudo haber generado un sesgo en la selección de los pacientes en lo que respecta a los criterios de exclusión como ya señaló un grupo de investigadores¹²⁸. Por ejemplo, en una cohorte se excluyeron aquellos pacientes con título de anticuerpos VIH positivo conocido, sin excluir de forma explícita los pacientes con inmunodeficiencias graves no relacionadas con el VIH, y en cambio, sí excluyeron a encarcelados y mujeres embarazadas¹²⁷. En el estudio realizado por el grupo CAPNETZ se excluyeron aquellos pacientes con inmunodeficiencia inducida terapéuticamente o adquirida, pero no especificaron los criterios utilizados para ello^{97,129}.

Todos los pacientes incluidos en nuestra serie presentaron una NAC que fue confirmada durante la estancia hospitalaria y el seguimiento realizado, y fueron excluidos aquellos pacientes con inmunodepresión grave, que estaban recibiendo terapia inmunosupresora, con neutropenia y/o quimioterapia en el último año, neoplasia activa o < 1 año, fibrosis quística, tuberculosis, absceso pulmonar, neumonía obstructiva o por aspiración, así como neumonía nosocomial. Todos nuestros pacientes fueron ingresados en el hospital durante al menos 24 horas.

La utilidad potencial de la MR-proADM en la NAC y otras infecciones ha sido confirmada por el hecho de que hemos encontrado, para todos los biomarcadores estudiados (MR-proADM, PCT, PCR y WBC), diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon sus niveles al ingreso en el grupo de pacientes con NAC con los niveles al ingreso de nuestro grupo control de sexo y edad similares pero sin NAC ni otra enfermedad infecciosa ni respiratoria.

Excepto en el caso de la PCR, los valores medianos de los biomarcadores en el grupo control se mantuvieron dentro de los niveles de referencia. Los niveles ligeramente elevados de PCR en el grupo control se pueden explicar por el hecho de que no se trató de una cohorte de personas sanas sino de pacientes que acudieron a Urgencias y requirieron ingreso hospitalario y debido a la falta de especificidad de la propia PCR. De todas formas, los valores medianos de PCR observados en nuestra serie fueron mucho más elevados en el grupo de pacientes con NAC (17,6 mg/dL) que en el grupo control (1,6 mg/dL) formado por pacientes ingresados en los servicios de Traumatología, Digestivo y Neurología. Este hecho se puede explicar debido a que la velocidad y la magnitud de la respuesta de la PCR son variables según se trate de un proceso infeccioso, inflamatorio o necrótico¹³⁸. En general, niveles normales o ligeramente elevados se encuentran en procesos inflamatorios leves como convulsiones, depresión, gingivitis, embarazo o ejercicio intenso. Elevaciones moderadas se encuentran en el infarto de miocardio, neoplasias, pancreatitis, infección de mucosas y en la mayoría de las enfermedades reumáticas. Los niveles más elevados de PCR se observan en infecciones bacterianas, traumas mayores y vasculitis sistémicas²⁴¹.

A pesar de presentar valores por encima de la normalidad en ambos grupos, la PCR resultó ser el mejor biomarcador para distinguir las infecciones respiratorias (NAC) de otros procesos no respiratorios/infecciosos en pacientes que acuden a Urgencias, con un valor de AUC superior a 0,8 (AUC 0,865). El resto de biomarcadores fueron aceptables con valores de AUC entre 0,6 y 0,8.

Resultados similares fueron obtenidos por Almirall et al, quienes compararon los niveles de PCR en pacientes adultos con NAC y sujetos adultos sanos, obteniendo un valor de AUC de 0,97 y un punto de corte óptimo de 1,1 mg/dL⁷⁵. Este punto de corte, más bajo que el obtenido en nuestro estudio (8,6 mg/dL), puede deberse a la diferencia entre los grupos control utilizados, ya que en su trabajo estaba constituido por personas sanas y nuestro grupo control por pacientes que requirieron ingreso por una causa no infecciosa. Polzin et al también observaron niveles más elevados de PCR y PCT en el grupo de

pacientes adultos con NAC respecto a un grupo control formado por pacientes adultos con enfermedades pulmonares no infecciosas sin encontrar una superioridad de la PCT sobre la PCR en la detección de la NAC⁸³. Un estudio prospectivo en el que se estimó la capacidad de varios marcadores para distinguir la infección de otras enfermedades no infecciosas también mostró un AUC para la PCR (0,80) más elevada que las AUC de PCT (0,77) y WBC (0,68)⁸⁵. Sin embargo, el meta-análisis realizado por Simon et al en 2004 concluyó que la PCT fue más sensible (85% vs 78%) y específica (83% vs 69%) en comparación con la PCR en la diferenciación de la inflamación por infección bacteriana de aquella por causas no infecciosas en pacientes hospitalizados³⁶. En contraste con el presente trabajo, su análisis incluyó estudios publicados que evaluaban estos marcadores en el diagnóstico de diferentes infecciones de causa bacteriana en pacientes hospitalizados (neumonía, sepsis, bacteriemia, shock séptico, meningitis, etc.). Esto podría ser una razón de la superioridad obtenida para la PCT, junto con la gravedad de los pacientes ya que mayoritariamente eran estudios en sepsis. Un estudio retrospectivo publicado recientemente sugirió una precisión diagnóstica similar entre PCT (0,87) y PCR (0,85) para distinguir la NAC de otros diagnósticos, siendo superiores al marcador clásico WBC (0,64)⁸².

En nuestra serie, la PCR ha resultado ser superior al resto de biomarcadores. Los puntos de corte óptimos en la discriminación de la NAC de otras enfermedades no infecciosas para la PCR y PCT fueron 8,6 mg/dL y 0,172 ng/mL respectivamente, con una sensibilidad de 78,3% y 65,67% y una especificidad de 80% y 85% respectivamente. Hemos de destacar que nuestras NAC incluyeron todo tipo de etiologías, incluyendo virales en las que no pudo demostrarse participación bacteriana.

Uno de nuestros objetivos fue comprobar si los niveles plasmáticos de MR-proADM en los pacientes con NAC hospitalizados podían verse alterados en función de las diferentes etiologías. De los 5 estudios mencionados anteriormente sobre la evaluación de biomarcadores, especialmente MR-proADM, en la evolución y pronóstico de la NAC¹²⁶⁻¹³⁰, sólo 2 indicaron las etiologías y ninguno de ellos relacionó los agentes causales con los

niveles de este biomarcador. En el primero de ellos se alcanzó un diagnóstico microbiológico en el 26% de los pacientes¹²⁶, el agente patógeno más frecuentemente aislado fue *S. pneumoniae*, seguido sorprendentemente por *P. aeruginosa*, que fue encontrado en 1 de cada 8 pacientes con diagnóstico microbiológico. Esta elevada tasa de *Pseudomonas* podría explicarse por una alta prevalencia de inmunodeprimidos, de sujetos tratados con antibióticos frecuentes y/o corticoides o, alternativamente, por un número significativo de bronquiectasias con infiltrados pulmonares en sus pacientes. Esto también podría explicar, al menos en parte, la alta tasa de mortalidad a corto plazo que presentó su cohorte (12,6%). El ensayo llevado a cabo por Krüger et al logró un diagnóstico etiológico en el 20,7% de los pacientes con NAC¹²⁹. El agente causal más frecuentemente aislado fue *Mycoplasma pneumoniae*, encontrando un número similar de bacterias atípicas y típicas, y una también sorprendente mayor mortalidad en la NAC atípica. Una posible explicación de estos resultados podría ser el número importante de pacientes ambulatorios en su serie. Sin embargo, la baja tasa de diagnóstico etiológico y las características inusuales, al menos para pacientes hospitalizados con NAC, encontradas en ambos estudios podría explicarse porque la búsqueda sistemática del agente patógeno en estas series no era uno de sus objetivos. El grupo alemán de Krüger et al (CAPNETZ) ha publicado recientemente un estudio multicéntrico en el que el agente responsable de la NAC se identificó en el 35,5% de los pacientes, siendo de nuevo más frecuente la etiología bacteriana atípica (14,2%) que la típica (13,8%), a pesar de que *S. pneumoniae* fue el agente más frecuente en los pacientes hospitalizados (7,1%)¹⁵⁸. Los virus fueron detectados en un 2,9% de los pacientes y la etiología mixta (incluyendo 2 o más bacterias y bacteria + virus) en el 4,3%. Estos autores observaron un aumento de los niveles de los biomarcadores (PCT, PCR y WBC) en la etiología bacteriana típica respecto a la atípica y viral, pero señalaron que puede existir un dilema en el caso de los niveles de PCT, ya que pueden aumentar tanto por una etiología bacteriana típica como por una mayor gravedad de la NAC. En el presente trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de agentes patógenos incluyendo cultivos de sangre, tinción Gram

y cultivo de esputo de calidad, antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*, hemocultivos seriados, serologías pareadas para *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *C. burnetti*, e inmunofluorescencia directa para antígenos virales, así como dos técnicas de reacción en cadena de la polimerasa múltiple para detectar virus en aspirado nasofaríngeo.

En los últimos años, se ha documentado una alta prevalencia de la etiología viral y mixta (bacteria + virus) en los pacientes con NAC hospitalizados^{30-33,242-244}. Las técnicas de biología molecular para la detección de virus pueden aumentar drásticamente el rendimiento diagnóstico, pero desafortunadamente, presentan variabilidad entre diferentes ensayos, son métodos no estandarizados y es necesaria la validación de una única técnica²⁴⁵. Con objeto de conseguir el aislamiento de los virus más importantes implicados en la NAC, en nuestro estudio se utilizaron dos técnicas diferentes de reacción en cadena de la polimerasa para detección de virus, además de los otros procedimientos mencionados. De forma que se ha conseguido un importante rendimiento en el diagnóstico etiológico (66,4% de los casos) y tan sólo en 79 (33,6%) pacientes no se pudo identificar al menos un agente causal. De los 156 pacientes con diagnóstico microbiológico, 58 (24,7%) presentaron una infección bacteriana, otros 57 (24,3%) pacientes una NAC viral y 41 (17,4%) una infección mixta (bacteria + virus). Los niveles plasmáticos de MR-proADM fueron similares entre los tres grupos etiológicos (NAC bacteriana, viral y mixta), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$ para cada comparación entre 2 grupos). Asimismo, se ha comprobado que los niveles de MR-proADM tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,108$) entre el grupo etiológico constituido por las NAC bacterianas y las NAC mixtas, y por tanto caracterizado por tener implicada al menos una bacteria, con los del grupo de pacientes con NAC en los que únicamente están implicados virus.

Por último, el estudio de los niveles de MR-proADM en las NAC bacterianas cuyo agente causal identificado era *S. pneumoniae* demostró que tampoco se diferenciaban ($p=0,213$) de los niveles de este biomarcador hallados en las NAC virales.

Estos resultados indican que los niveles de MR-proADM no se ven afectados por la etiología de la NAC y por tanto no son útiles para clasificar a los pacientes en grupos etiológicos. Para ello, se podrán utilizar otros marcadores como la PCT y PCR que, como se ha visto, han mostrado cierta capacidad para distinguir las etiologías bacterianas del resto^{36,73,77,82,158,159} o la NAC neumocócica de la viral y atípica^{35,168}.

Por otro lado, estos hallazgos sugieren una ventaja de la MR-proADM sobre otros biomarcadores como la PCT¹⁵⁸, principalmente en su potencial función como marcador precoz de la gravedad de la NAC y como marcador pronóstico en los pacientes con NAC ya que su mayor o menor concentración en plasma será independiente de la etiología de la NAC. En cambio, y como ya se ha dicho, unos niveles elevados de PCT podrían indicar etiología bacteriana, gravedad, o ambas circunstancias.

La gravedad de los pacientes incluidos en nuestra cohorte (un 60,43% en clases IV-V de la escala PSI) fue mayor que la de los pacientes del estudio realizado por Huang et al, con un 39,4% de los pacientes en clases PSI de alto riesgo y un 16% de altas en Urgencias¹²⁷. Estos autores reclutaron una cohorte con un amplio rango de gravedad de la NAC, pero encontraron que la utilidad pronóstica de la MR-proADM estaba limitada únicamente a pacientes de alto riesgo. A pesar de ello, la mortalidad a 30 días fue ligeramente superior a la nuestra (6,4% vs 5,6%). Esto podría explicarse por sus criterios de inclusión/exclusión y por el hecho de que sólo el 77% de los pacientes recibieron antibióticos adecuados en las primeras 24 horas. El estudio de Krüger et al, incluyó pacientes de escasa gravedad (el 85,5% pertenecían a clases 0-1 de la escala CRB65 y 32,4% fueron tratados como pacientes ambulatorios) y por lo tanto, su mortalidad a los 28 días fue menor (2,5%)¹²⁹. La cohorte de Schuetz et al, presentó un nivel de gravedad y una tasa de mortalidad a 30 días (54,3% en clases IV-V de la escala PSI y 5,4%, respectivamente) similares a las obtenidas en nuestro trabajo¹²⁸.

Cuando estudiamos la capacidad de la MR-proADM como predictor de la gravedad de la NAC clasificada según las escalas pronósticas PSI y CURB65, se observó que los niveles

de MR-proADM al ingreso aumentaban significativamente conforme lo hacía la gravedad de la NAC según ambas escalas pronósticas ($p<0,001$).

La PCT correlacionó con ambas escalas y la PCR únicamente con la escala CURB65. Sin embargo, sus coeficientes de correlación (r) fueron mucho más bajos que los obtenidos para la MR-proADM con ambas escalas. Estos resultados indican que, aunque sí que existe correlación entre los niveles de PCT con ambas escalas pronósticas y de PCR con la escala CURB65, estas asociaciones son muy débiles con valores de $r < 0,3$. Por su parte, los niveles de MR-proADM presentan un coeficiente de correlación aceptable con ambas escalas, PSI y CURB65 ($r = 0,577$ y $r = 0,575$ respectivamente).

Resultados similares fueron aportados por Christ-Crain et al en 2006, con un aumento de los niveles de MR-proADM conforme aumentaba la gravedad de la NAC según la escala PSI¹²⁶. También observaron este incremento gradual en los niveles de PCT, pero menos pronunciado que el de la MR-proADM. Al igual que en nuestro estudio, esta circunstancia no se observó para la PCR ni para el WBC. El coeficiente de correlación obtenido para la MR-proADM y la escala PSI fue ligeramente superior al nuestro ($r = 0,64$ vs $r = 0,58$). Estos resultados también fueron confirmados por Huang et al, aunque no aportaron los coeficientes de correlación obtenidos ni indicaron cuál de los dos biomarcadores (MR-proADM o PCT) presentaba una mejor correlación con las escalas¹²⁷. Por último, Krüger et al observaron mayores concentraciones de todos los biomarcadores, incluido WBC, conforme aumentaba la gravedad de la NAC según la escala CRB65, pero tampoco incluyeron los coeficientes de correlación¹²⁹.

En nuestra serie, la MR-proADM fue el único biomarcador que discriminó entre todas las diferentes clases de riesgo de la escala PSI ($p<0,05$ para cada comparación entre 2 grupos), pudiendo clasificar a los pacientes en cada una de ellas, mientras que la PCT y la PCR sólo eran capaces de distinguir la NAC de bajo riesgo (clases I-III) de la NAC de alto riesgo (clases PSI IV-V). Además, el análisis ROC indicó que la MR-proADM también fue superior a estos biomarcadores ($p<0,001$) en la identificación de los pacientes con NAC de alto riesgo de los de bajo riesgo, presentando un AUC de 0,821 muy superior a

las AUC de la PCT (0,620) y PCR (0,590). El punto de corte óptimo obtenido para la MR-proADM fue 0,838 nmol/L con una sensibilidad del 75,7%, una especificidad del 77,4% y un diagnostic odds ratio (DOR) de 10,81. Si se utilizaba una concentración de MR-proADM de 0,638 nmol/L como punto de corte la sensibilidad aumentaba a 92,25% pero la especificidad disminuía a un 54,84%, con un VPP de 75,7%, VPN de 82,25% y un DOR de 14,57. Con este segundo punto de corte más sensible, de los 142 pacientes clasificados como de alto riesgo por la escala PSI (clases IV y V) habrían sido clasificados correctamente mediante los niveles al ingreso de MR-proADM 131 pacientes (92,3%), mientras que sólo 11 pacientes habrían sido clasificados “erróneamente” como de bajo riesgo. Diez de estos 11 pacientes eran de edad avanzada (68-95 años) y todos presentaron una o más comorbilidades al ingreso (5 diabetes, 5 EPOC, 4 enfermedad cardiaca, 1 enfermedad hepática, 1 enfermedad renal crónica y 4 con antecedentes de neoplasia no activa de > 1 año), lo que indudablemente contribuyó a una puntuación PSI alta. Seis de estos once pacientes sufrieron complicaciones, incluyendo 3 derrames pleurales, una insuficiencia renal aguda, una insuficiencia respiratoria y 1 reingreso hospitalario tras el alta inicial por mala evolución de la NAC. Sin embargo, pudimos verificar la resolución radiográfica de la NAC en todos ellos y ninguno de estos 11 pacientes, con niveles al ingreso de MR-proADM < 0,638 nmol/L pero clasificados como de alto riesgo por la escala PSI (clases IV-V), han muerto hasta la fecha. Hasta donde sabemos, ésta es la primera vez que estos puntos de corte para la MR-proADM se han establecido, y podrían ser utilizados en los servicios de Urgencias, en asociación con las escalas de gravedad, en el momento de tomar la importante decisión, caso de tratarse de una situación dudosa, de si un paciente debe ser ingresado en el hospital o si debe ser tratado de forma ambulatoria.

Conocida la potencial utilidad de la MR-proADM como marcador pronóstico de la NAC apuntada por varios estudios¹²⁷⁻¹³⁰, se quiso comprobar su capacidad para predecir la mala evolución (incluyendo muerte intrahospitalaria) de los pacientes ingresados por

NAC. Nuestros resultados sugieren que la MR-proADM es el biomarcador con mayor capacidad para identificar los pacientes con NAC que van a presentar mala evolución. La MR-proADM presentó el valor de AUC (0,740) más elevado, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con las AUC de las escalas pronósticas PSI y CURB65. El punto de corte óptimo de la MR-proADM alcanzó una sensibilidad relativamente baja (51,2%) y una alta especificidad (85,1%). De forma que los pacientes con niveles de MR-proADM al ingreso superiores a 0,955 nmol/L tendrán mayor probabilidad de presentar mala evolución que aquellos con un valor inferior, con un DOR de 6,02.

Resultados similares han sido obtenidos en un reciente estudio que ha evaluado la capacidad de la MR-proADM como predictor de mala evolución intrahospitalaria en 250 pacientes ingresados por NAC²⁴⁶. Su punto óptimo de corte fue ligeramente superior al nuestro (1,2 nmol/L) presentando una mayor sensibilidad (80%) pero una menor especificidad (53%), aunque el valor del AUC fue el mismo (0,74). Estas diferencias podrían deberse a una mayor gravedad de los pacientes de su serie, ya que los niveles de todos los biomarcadores (tanto en los pacientes con buena como con mala evolución) fueron superiores a los observados en nuestra cohorte y su mortalidad intrahospitalaria también fue mayor que la nuestra (8% vs 5,1%). Sin embargo, estos autores no informaron sobre la gravedad de sus pacientes ni aportaron ningún dato sobre las escalas pronósticas. Al igual que en nuestro estudio, los demás biomarcadores (PCT y PCR) mostraron una menor capacidad para identificar a los pacientes con NAC de mala evolución. En esta línea Christ-Crain et al observaron una superioridad de la MR-proADM sobre la PCR y el WBC en la predicción de fracaso incluyendo muerte con un AUC de 0,73, siendo similar a la PCT y a la escala PSI¹²⁶. Schuetz et al analizaron la capacidad de los biomarcadores y escalas para predecir complicaciones serias (incluyendo muerte) en los pacientes con NAC en los 30 primeros días tras el ingreso y obtuvieron que la MR-proADM, con un AUC de 0,72, fue superior a la PCT y a las escalas pronósticas¹²⁸. En nuestro estudio la MR-proADM también ha resultado ser mejor que la PCT, pero no mejor

que las escalas, en la identificación de aquellos pacientes con mala evolución siendo el valor de AUC obtenido para la PCT en nuestra serie ligeramente inferior al de estos investigadores (0,625 vs 0,65¹²⁶ y 0,66¹²⁸). En este sentido, un reciente trabajo llevado a cabo por el ProHOSP Study Group en 925 pacientes con NAC pone de manifiesto que los niveles de PCT mejoran las escalas para predecir complicaciones pero no mortalidad y que los niveles iniciales de PCT tiene un valor pronóstico moderado (AUC 0,66)¹⁶².

Respecto a la PCR, otros autores han observado su utilidad en el pronóstico y evolución de la NAC^{75,94,142}. Chalmers et al realizaron un estudio en 570 pacientes con NAC demostrando que niveles de PCR < 10 mg/dL al ingreso se asociaban con una reducción del riesgo de mortalidad a 30 días, de necesidad de ventilación mecánica y de neumonía complicada¹⁴². Estos datos se asemejan al punto de corte obtenido en nuestra serie para la PCR (13,9 mg/dL).

Estos hallazgos pueden ser de utilidad, como ya se ha dicho, en el momento de decidir dónde tratar la NAC, especialmente en pacientes con bajo riesgo según las escalas pronósticas pero con altos niveles de biomarcadores, principalmente MR-proADM. Por lo tanto, la decisión de tratar estos casos de forma ambulatoria necesitaría ser reconsiderada¹²⁸.

Asimismo, hemos comprobado que la MR-proADM y la PCR, no así la PCT ni el WBC, tienen capacidad para identificar aquellos pacientes que van a sufrir complicaciones respiratorias en los primeros 30 días tras el ingreso, siendo la MR-proADM superior a la PCR y similar a las escalas PSI y CURB65.

Trece de los 231 pacientes (5,6%) seguidos durante los 30 primeros días tras el ingreso fallecieron, 21/229 (9,2%) fallecieron tras 90 días, 26/227 (11,5%) en los 180 días tras el ingreso y 33/189 (17,5%) tras un año de seguimiento. De todos los pacientes que fallecieron a lo largo del seguimiento a 1 año, únicamente dos presentaron una NAC leve según la escala PSI (clases I-III) y sólo tres presentaron una NAC leve según la escala CURB65 (0-1), lo que indica que las escalas pronósticas identificaron con precisión la

mortalidad en los pacientes con NAC. Además, ninguno de estos pacientes murió antes de los 90 primeros días de seguimiento.

En los 30 primeros días de seguimiento, prácticamente todas las causas de muerte estaban relacionadas directamente con la NAC (NAC y/o sus complicaciones). La MR-proADM fue el único biomarcador capaz de diferenciar entre supervivientes y fallecidos en los primeros 30 días tras el ingreso, junto con las escalas PSI y CURB65. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos¹²⁶⁻¹²⁹. En nuestra serie, la MR-proADM mostró el valor más elevado de AUC (0,862) para predecir la mortalidad a 30 días en los pacientes con NAC, siendo similar a las AUC de las escalas PSI (0,855) y CURB65 (0,847). Por lo tanto, las escalas PSI y CURB65 y, especialmente, los niveles de MR-proADM al ingreso mostraron la mejor capacidad para identificar a los pacientes con NAC con mayor riesgo de mortalidad en los primeros 30 días tras el ingreso.

Christ-Crain et al, aunque realizaron un seguimiento de sus pacientes de duración variable (media $6,9 \pm 1,9$ semanas), también observaron la superioridad de la MR-proADM (AUC 0,76) sobre el resto de biomarcadores y con una capacidad similar a la escala de gravedad PSI (AUC 0,73) para predecir mortalidad en ese periodo de seguimiento¹²⁶. Huang et al obtuvieron un AUC para MR-proADM similar (AUC 0,76) para predecir mortalidad a 30 días, siendo en este caso superior el AUC de la escala PSI (0,84), pero indicaron que la utilidad pronóstica de la MR-proADM estaba limitada únicamente a pacientes clasificados como de alto riesgo (IV-V) por la escala PSI¹²⁷. Como se ha comentado, Schuetz et al observaron que la MR-proADM fue superior a las escalas PSI y CURB65 para predecir complicaciones serias (incluyendo muerte) en los pacientes con NAC en los 30 primeros días tras el ingreso¹²⁸. Sin embargo, cuando sólo analizaron la mortalidad a 30 días, la escala PSI fue superior a la MR-proADM (AUC 0,84 vs 0,76). Finalmente, Krüger et al analizaron la capacidad predictora de mortalidad a corto plazo (28 días) obteniendo un valor de AUC para la MR-proADM (0,85)¹²⁹ comparable al nuestro (0,862).

Nuestro modelo de regresión logística mostró que la combinación de los niveles de MR-proADM al ingreso con la escala de gravedad PSI mejoraba significativamente la capacidad de predecir mortalidad a 30 días de la escala PSI por sí sola. El grupo suizo señaló que un modelo que incluía la MR-proADM y la escala PSI aumentaba significativamente la precisión de la escala PSI por sí sola para predecir fracaso (incluyendo muerte)¹²⁶ y para predecir mortalidad a 30 días¹²⁸. El estudio del grupo alemán encontró una mejora de la capacidad pronóstica de la escala CRB65 tras añadir los niveles de MR-proADM¹²⁹. Sin embargo, en el trabajo realizado por Huang et al, los niveles de MR-proADM no mejoraron el poder predictivo de mortalidad que presentaba la escala PSI por sí sola¹²⁷, aunque se trataba de una cohorte de pacientes mayoritariamente leves. Tanto la escala PSI como la CURB65 han sido validadas para la mortalidad a corto plazo^{43,53}, y nuestros resultados y los de otros investigadores sugieren que la MR-proADM proporciona una forma rápida y fácil de complementar y mejorar la precisión pronóstica de estas escalas.

El punto de corte óptimo de la MR-proADM en la predicción de mortalidad a 30 días en nuestra cohorte de pacientes con NAC fue 1,066 nmol/L, con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 67,9%. Christ-Crain et al propusieron un punto de corte para mortalidad a corto plazo (6,9 semanas de media) de 1,8 nmol/L¹²⁶, y Huang et al de 1,3 nmol/L para predicción de mortalidad a 30 días¹²⁷. Este límite, que es superior al presentado en nuestro estudio, se obtuvo de una cohorte de pacientes con NAC de menor gravedad (60,6% en clases I-III), pero sorprendentemente con una mortalidad a 30 días superior a la nuestra (6,4% vs 5,6%). Por su parte, Krüger et al encontraron un punto de corte de la MR-proADM para predecir mortalidad a corto y largo plazo (0,959 nmol/L) que fue ligeramente inferior a nuestro valor, pero la gravedad de la NAC y, en concordancia, también la mortalidad fueron menores en su cohorte¹²⁹.

De nuevo, los niveles de MR-proADM al ingreso y las escalas PSI y CURB65 fueron los únicos que presentaron capacidad para identificar a los pacientes con NAC con mayor riesgo de mortalidad a medio y largo plazo. Algunos estudios han encontrado una

correlación entre la mortalidad a largo plazo y una puntuación alta de la escala PSI en la fase aguda de la NAC^{26,130,225}. En nuestros análisis ROC, los valores de las AUC de las escalas PSI y CURB65 mejoraron significativamente al añadir los niveles de MR-proADM tanto para predecir mortalidad a medio como a largo plazo. Varios investigadores han señalado un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes después de recuperarse de la NAC. Mortensen et al siguieron un gran grupo de pacientes con NAC durante 90 días y observaron que únicamente la mitad de las muertes eran atribuibles a la NAC inicial, y era mucho más probable que las muertes relacionadas con la NAC ocurrieran dentro de los primeros 30 días de presentación²⁴⁷, como ocurrió en nuestra cohorte. Yende et al sugirieron que una inflamación persistente, definida como niveles elevados de IL-6 e IL-10 al alta hospitalaria, se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad durante el año siguiente al episodio de NAC¹⁰¹. En términos de mortalidad a medio y largo plazo, en nuestra cohorte las causas de muerte fueron distintas a la NAC inicial en todos, excepto uno, de los pacientes con NAC que murieron después de los 30 primeros días tras el ingreso, siendo estas causas de muerte similares a las de otros estudios (enfermedades cardiovasculares, neoplasia, enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores, insuficiencia renal e infección)^{101,247}.

No encontramos ninguna relación significativa entre los biomarcadores de inflamación PCR, PCT y WBC y la mortalidad a corto, medio y largo plazo, a diferencia de la MR-proADM y las escalas de gravedad PSI y CURB65. Todavía no está claro si la relación entre los altos niveles de MR-proADM y una menor supervivencia a largo plazo se debe a que un peor estado general se asocia con una menor función inmune, lo que facilita la propagación de las infecciones respiratorias, o se debe a que una infección inicial más grave exacerba las enfermedades crónicas subyacentes de los pacientes, o a ambas¹³⁰.

Las concentraciones de los biomarcadores medidos durante el seguimiento de la NAC en nuestra cohorte de pacientes, siguen un patrón de normalización con una disminución de los niveles más acusada en los 3 primeros días del ingreso que se va suavizando hasta

su práctica normalización el día del alta hospitalaria y al mes tras el ingreso. Todos los biomarcadores medidos en el día 3 de ingreso, excepto el WBC, fueron capaces de distinguir entre los pacientes con NAC con evolución favorable y los de mala evolución (incluyendo muerte intrahospitalaria). Esta capacidad no fue superior a la que presentaban estos biomarcadores medidos en las primeras horas de su llegada a Urgencias.

La medición seriada de la PCR parece ser una herramienta más efectiva para el manejo de la NAC que una única medición al ingreso. En 2008, Chalmers et al realizaron un estudio en 570 pacientes con NAC observando que niveles de PCR < 100 mg/L al ingreso se asociaban con una reducción del riesgo de mortalidad a 30 días, de necesidad de ventilación mecánica y de neumonía complicada¹⁴². Además, si los niveles de PCR en día 4 no disminuían al 50%, aumentaba el riesgo de mortalidad a 30 días, de necesidad de ventilación mecánica y de neumonía complicada. Estos resultados son similares a los observados en nuestra serie, ya que de los 13 pacientes que fallecieron en los 30 primeros días tras el ingreso, únicamente en dos los niveles de PCR habían disminuido más de un 50% en el día 3 del ingreso, mientras que en el resto de pacientes fallecidos apenas habían disminuido o incluso en algunos habían aumentado.

En cuanto a la PCT, un estudio que analizó la determinación seriada de PCT en 472 pacientes admitidos en UCI, demostró su utilidad como predictor de mortalidad, pero los incrementos en los niveles de PCR o de WBC no tenían esta capacidad predictiva⁹⁶. Un reciente trabajo llevado a cabo por el ProHOSP Study Group en 925 pacientes con NAC pone de manifiesto que los niveles de PCT sólo mejoran las escalas para predecir complicaciones pero no mortalidad y que los niveles iniciales de PCT tiene un valor pronóstico moderado (AUC 0,60) que mejora si se realizan determinaciones seriadas (AUC 0,73)¹⁶².

La utilidad de la medición seriada de MR-proADM fue analizada por Schuetz et al, cuyos resultados indicaron que la determinación realizada más tarde es mejor predictor de futuras complicaciones serias¹²⁸. Al igual que en nuestro trabajo, encontraron que los

niveles al ingreso de MR-proADM no aportaban ningún beneficio a la capacidad predictiva de los niveles de este biomarcador medidos en día 3 o más adelante. Estos autores sugieren que el valor absoluto de los niveles más actualizados contiene más información acerca del pronóstico futuro y que los valores al ingreso así como los cambios observados en los niveles de MR-proADM desde el ingreso hasta las siguientes determinaciones son menos relevantes. Schuetz et al también observaron que la determinación de los niveles de PCT realizada más tarde fue un predictor más fuerte que la realizada al ingreso pero, a diferencia de la MR-proADM, en este caso ambas determinaciones se podían combinar para predecir complicaciones serias¹²⁸. En nuestro estudio, los niveles de PCT al ingreso y en día 3 también mostraron capacidad para predecir la mala evolución de la NAC, sin embargo no observamos ningún beneficio de la adición de los niveles de PCT al ingreso a los niveles en día 3. En cuanto a la utilidad de la medición seriada de los biomarcadores para predecir mortalidad en nuestra serie, únicamente la MR-proADM fue capaz de diferenciar a supervivientes y fallecidos a corto, medio y largo plazo. Los niveles de PCT en día 3 fueron útiles para predecir mortalidad únicamente a medio y largo plazo, mientras que los niveles al ingreso no fueron capaces de predecir mortalidad ni aportaban ninguna información al respecto. Podría ser posible que la determinación de MR-proADM más reciente aporte más información sobre el pronóstico futuro que su determinación en el momento del ingreso, ya que en nuestra serie los niveles de MR-proADM en día 3 presentaron en algunos casos los valores de AUC más elevados para predecir mortalidad. Sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon sus AUC con las AUC de la MR-proADM al ingreso. Por lo tanto, serán necesarias más investigaciones en esta línea para valorar el potencial de la medición seriada de estos biomarcadores y poder obtener reglas de decisión clínica basadas en los niveles de los biomarcadores medidos a lo largo del seguimiento de la enfermedad.

A pesar de los progresos alcanzados en los últimos años en el manejo de las infecciones respiratorias, la NAC continúa siendo una de las patologías infecciosas de más elevada mortalidad. En este sentido, se han publicado numerosos estudios dirigidos a identificar los factores pronósticos que se asocien a un riesgo elevado de mortalidad. Un gran número de estudios univariantes realizados en pacientes con NAC sugieren que existen más de 40 parámetros diferentes asociados con la mortalidad. Sin embargo, los estudios multivariantes sólo han demostrado de forma consistente la asociación independiente con la mortalidad para un número reducido de estos factores de riesgo: la edad avanzada, la presencia de enfermedades coexistentes, frecuencia respiratoria elevada, confusión mental, presión arterial baja, hipoxemia, insuficiencia respiratoria, leucocitosis o leucopenia, radiografía de tórax bilateral o multilobar y hemocultivo positivo (bacteriemia)¹². Comparándolos con nuestros resultados, cabe destacar que la mayoría de estos factores también se identificaron como factores pronóstico de mortalidad en nuestra serie, aunque en el análisis multivariante sólo permanecieron significativos unos pocos. En concreto, nuestro análisis de regresión logística multivariante indicó que las únicas variables que fueron consideradas como factores predictores independientes de mortalidad a corto plazo fueron: la edad (> 73 años), la neoplasia (no activa y > 1 año), alteración del nivel de conciencia, niveles de MR-proADM elevados ($> 1,066$ nmol/L) e hipoalbuminemia (< 3 g/dL).

La elevada diversidad de factores pronósticos identificados en los diferentes estudios se podría explicar por el hecho de que se han realizados en períodos de tiempo, poblaciones y hospitales diferentes, lo que podría afectar a la comparación de los resultados obtenidos. Sin embargo, resulta muy significativo que a pesar de ello existan determinados factores pronósticos que se identifican repetidamente en estos estudios. Al igual que en nuestro trabajo, la edad, el estado de confusión mental y la neoplasia (en nuestro caso no activa y > 1 año) se han identificado como factores pronósticos independientes de mortalidad en la mayoría de los estudios publicados^{11,12,39,43,44,46}. De hecho, son variables que forman parte de las escalas pronósticas específicas de NAC

(PSI y CURB65), en las que tienen un importante peso en la puntuación global y, por tanto, en la clasificación de la gravedad y el riesgo de mortalidad de la neumonía.

La hipoalbuminemia también se ha considerado un factor pronóstico en varios estudios^{11,43,45,48,143}, aunque en el modelo CURB65 no se llegó a incluir por no ser un parámetro disponible de forma rutinaria en el momento del ingreso, lo que hubiera dificultado el cálculo del modelo⁴³.

A diferencia del resto de factores pronósticos, los niveles de MR-proADM sí que presentan de manera aislada una buena capacidad para predecir la mortalidad de la NAC con suficiente sensibilidad y especificidad, comparable a las escalas pronósticas PSI y CURB65¹²⁶⁻¹²⁹. En nuestra serie, el AUC de la MR-proADM al ingreso como predictor de mortalidad a corto plazo presentó un valor (0,862) muy similar al de la escala PSI (0,855), cuya capacidad para predecir mortalidad aumentaba si se combinaban (AUC 0,913). De hecho, el modelo multivariante que hemos obtenido muestra una mayor capacidad para predecir la mortalidad de la NAC a corto plazo (AUC 0,964) que la propia escala PSI. Sin embargo, nuestro estudio presenta una limitación en el número de pacientes incluidos, especialmente el reducido número de pacientes fallecidos a 30 días (únicamente 13 casos), que limita la inclusión de varias variables en el modelo predictor. Si el número de pacientes fallecidos a corto plazo hubiese sido mayor, este modelo multivariante se habría podido considerar como una posible alternativa más precisa para clasificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad a corto plazo.

Por otro lado, se ha sugerido que los pacientes que sobreviven a un episodio de NAC tienen un riesgo de mortalidad mayor en los siguientes meses tras el alta hospitalaria^{26,225,226}, probablemente relacionado más con la comorbilidad que con la edad per se²²⁷. Asimismo, varios estudios han encontrado una correlación entre la mortalidad a largo plazo y una puntuación alta de la escala PSI en la fase aguda de la NAC^{26,130,225}, y recientemente la MR-proADM también ha sido relacionada con la mortalidad a largo plazo después de la NAC^{129,130}. El estudio más reciente ha identificado los niveles más elevados de MR-proADM como factor de riesgo independiente de mortalidad tras un

seguimiento durante 18 meses en 877 pacientes con NAC¹³⁰. Estos autores analizaron un modelo de regresión multivariante que incluyó como variables pronósticas independientes el sexo masculino, EPOC, enfermedad neoplásica y niveles altos de MR-proADM, discriminando a los supervivientes de los fallecidos a 18 meses mejor que la escala PSI (AUC 0,78 vs 0,72).

Nuestro estudio de regresión logística multivariante indicó que las únicas variables que fueron consideradas como factores predictores independientes de mortalidad a largo plazo (1 año) fueron: la edad (> 80 años), alteración del nivel de conciencia, niveles de MR-proADM elevados (> 1,001 nmol/L) y que el paciente presentase criterios HCAP al ingreso. Otros estudios que han analizado los parámetros demográficos y clínicos como factores pronósticos predictores de mortalidad a largo plazo en la NAC encontraron resultados similares^{26,225-227,248}, la edad aparece en la mayoría de ellos como un factor pronóstico independiente y alguno coincide con nuestros resultados en incluir también la alteración del nivel de conciencia²²⁶ y los criterios HCAP²⁶. Al igual que Guertler et al¹³⁰, nuestro modelo multivariante presentó un AUC superior al de la escala PSI (0,863 vs 0,789), aunque la capacidad de su modelo para predecir mortalidad a largo plazo fue menor que la del nuestro (AUC 0,78 vs 0,863).

Estos hallazgos pueden ser útiles para el conocimiento sobre los factores pronósticos de la NAC asociados a un riesgo elevado de mortalidad, que en el momento del ingreso y de forma muy precoz son de gran ayuda para la identificación de los pacientes de más riesgo. Por un lado, la evaluación del riesgo de mortalidad de los pacientes con NAC a corto plazo puede influir en las decisiones sobre el lugar de manejo del paciente y las opciones terapéuticas. Mientras que por otro lado, una mejor comprensión de los factores pronósticos a largo plazo puede mejorar las estrategias de alta de los pacientes con NAC y el seguimiento posterior de los mismos una vez fuera del hospital. De modo que una vigilancia más específica tras el alta hospitalaria de los pacientes con mayor riesgo podría reducir los reingresos y la mortalidad de estos pacientes¹³⁰.

Nuestros resultados sugieren que los niveles plasmáticos aumentados de MR-proADM son un factor pronóstico muy importante por sí solo, y que además podría combinarse junto con otras variables demográficas, clínicas, radiológicas, microbiológicas, de gravedad o de evolución clínica, como la edad y la alteración del nivel de conciencia en nuestro caso, para predecir de una forma más precisa el riesgo de mortalidad a corto y largo plazo en los pacientes con NAC, incluso con una sensibilidad y especificidad superiores a las de las actuales escalas pronósticas PSI y CURB65.

VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este estudio son las siguientes:

1. Los biomarcadores WBC, PCR, PCT y MR-proADM confirman su capacidad para diferenciar la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) de otros procesos no infecciosos ni respiratorios en los pacientes adultos que ingresan procedentes de urgencias.
2. Los niveles de MR-proADM no varían en función de las distintas posibles etiologías de la NAC, por lo que, a diferencia de otros marcadores de infección, el valor pronóstico de este marcador no se verá modificado por el tipo de agente causal.
3. Este estudio demuestra que la MR-proADM es un buen predictor precoz de la gravedad de la NAC, se correlaciona de forma estrecha con las escalas pronósticas PSI y CURB65 y clasifica a los pacientes en bajo y alto riesgo con una precisión mayor que el resto de biomarcadores. MR-proADM es el único biomarcador capaz de discriminar entre todas las diferentes clases de riesgo de la escala PSI.
4. MR-proADM es superior al resto de biomarcadores y similar a las escalas pronósticas PSI y CURB65 en la predicción de la evolución de la NAC, en términos de aparición de complicaciones y mortalidad durante la hospitalización.
5. Los niveles de MR-proADM pueden ser especialmente interesantes a la hora de decidir el ingreso en los pacientes con indicación dudosa del mismo tras la aplicación de las escalas clínicas.
6. MR-proADM, a diferencia del resto de biomarcadores, identifica a los pacientes con NAC con mayor riesgo de mortalidad a corto, medio y largo plazo, con una precisión comparable a la de las escalas pronósticas validadas PSI y CURB65.
7. La combinación de la MR-proADM con las escalas pronósticas mejora significativamente la capacidad de éstas de predecir mortalidad a corto, medio y largo plazo, de una forma sencilla y rápida.

8. Los patrones de normalización de los biomarcadores indican una disminución drástica de sus niveles en los 3 primeros días de ingreso, posiblemente relacionada con el tratamiento aplicado, que se va suavizando hasta su práctica normalización el día del alta hospitalaria y al mes tras el ingreso.

Las determinaciones repetidas a lo largo del tiempo de los biomarcadores podrían ser de utilidad en la predicción de la evolución y mortalidad de la NAC, aunque con la excepción de la PCT, no parecen superar en precisión pronóstica a sus valores iniciales.

9. La edad, el estado mental alterado, los criterios de Healthcare-Associated Pneumonia (HCAP) y los niveles elevados de MR-proADM al ingreso se han identificado como factores independientes predictores de mortalidad en la NAC. Futuros estudios podrían validar una combinación de la MR-proADM con las escalas clínicas y quizás con otras variables clínicas, para crear modelos pronósticos incluso más precisos y sencillos que éstas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1^a ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana 2005; 1217-28.
2. Fein A, Grossman R, Ost D. Diagnosis and Management of pneumonia and other respiratory infections (Vol 2). 2nd ed. Caddo, OK: Professional Communications, Inc. 2006; 14-15.
3. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. N Engl J Med 2008; 358: 716-27.
4. Burke A, Cunha MD. Pneumonia essentials. 3rd ed. Sudbury, Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers 2010; 1-22.
5. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2005; 819-45.
6. Suttorp N, Welte T, Marre R. Community-Acquired Pneumonia. 1st ed. Germany: Birkhäuser Verlag 2007; 1-14.
7. Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP, Craven DE, McGowan JE Jr, et al. Health care-associated pneumonia (HCAP): a critical appraisal to improve identification, management, and outcomes-proceeding of the HCAP Summit. Clin Infect Dis 2008; 46 S4: S296-334.
8. Carratalà J, Garcia-Vidal C. What is healthcare-associated pneumonia and how is it managed? Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 168-73.
9. Polverino E, Torres A. Current perspective of the HCAP problem: is it CAP or is it HAP? Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 239-48.
10. Mandell LA. Spectrum of microbial etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: implications for selection of the population for enrollment in clinical trials. Clin Infect Dis 2008; 47 S3: S189-92.
11. Alvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. Med Intensiva 2005; 29: 1-62.
12. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, et al. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009; 64 S3: S1-55.
13. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCrken JS, Rosé DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1987; 1: 671-4.

14. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkolan K, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977-88.
15. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 543-58.
16. Grupo de estudio de la neumonía adquirida en la comunidad. Área de tuberculosis e infecciones respiratorias (TIR) - SEPAR. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272-89.
17. Blanquer J, Alós JI, Álvarez L, et al. Neumonía Adquirida en la Comunidad del adulto que precisa ingreso hospitalario. 1^a ed. Barcelona: Ed. Ars Medica 2004.
18. Almirall J, Bolíbar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
19. Murie M, Hueto J. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad en el Área de Salud I de Navarra. *Med Clin* 1991; 97: 50-2.
20. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 727-33.
21. Thomsen RW, Riis A, Norgaard M, Jacobsen J, Christensen S, et al. Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark. *J Intern Med* 2006; 259: 410-7.
22. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. 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 S2: S1.
23. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
24. Welte T, Suttorp N, Marre R. CAPNETZ – community acquired pneumonia competence network. *Infection* 2004; 32: 234-8.
25. Rajas O, Aspa J. Pneumonia awareness year, 2004: scientific impact through publications in Archivos de Bronconeumología. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 541-52.

26. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1617-24.
27. Sabatier C, Peredo R, Villagrá A, Bacelar N, Mariscal D, et al. Community-acquired pneumonia: a 7-years descriptive study. Usefulness of the IDSA/ATS 2007 in the assessment of ICU admission. *Med Intensiva* 2010; 34: 237-45.
28. Rosón B, Carratalá J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 158-65.
29. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, 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 S2: S27-72.
30. De Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125: 1343-52.
31. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 202-9.
32. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 345-51.
33. De Roux A, Ewig S, Garcia E, Marcos MA, Mensa J, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 795-800.
34. De Miguel Díez J, Alós Cortés JI, Álvarez Martínez CJ, Gallardo Carrasco J, Jareño Esteban J, et al. Documento consenso. Neumonía adquirida en la comunidad del adulto: diagnóstico, valoración y tratamiento. *Revista de Patología Respiratoria* 2010; 13 S2: S105-24.
35. García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, Marcos MA, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702-5.
36. 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.

37. Müller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 643-49.
38. Cristh-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections : diagnosis guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30: 556-73.
39. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
40. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138: 109-18.
41. Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch.Intern.Med.* 1997; 157: 36-44.
42. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
43. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
44. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1249-56.
45. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, 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.
46. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroups Comparative Hospital Database. *Am J Med* 1993; 94: 153-9.

47. Fine MJ, Hanusa BH, Lave JR, Singer DE, Stone RA, et al. Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 359-68.
48. Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. 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.
49. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991; 115: 428-36.
50. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chereshsky A, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010-6.
51. Woodhead M. Assessment of illness severity in community acquired pneumonia: a useful new prediction rule? *Thorax* 2003; 58: 371-2.
52. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296-301.
53. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27: 151-7.
54. 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.
55. 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 and Ageing* 2006; 35: 286-91.
56. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 377-85.
57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.

58. Tamm M, Todisco T, Feldman C, Garbino J, Blasi F, et al. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 162-71.
59. Kollef KE, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. The modified APACHE II score outperforms CURB65 pneumonia severity score as a predictor of 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2008; 133:363-9.
60. Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, et al. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortaliy risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. *J Intensive Care Med* 2011; 26: 34-40.
61. Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007; 62: 348-53.
62. Busing KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61: 419-24.
63. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Demszov TT, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American an British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 717-23.
64. Blot SI, Rodríguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almirall J, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35: 2509-14.
65. Garau J, Calbo E. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2008; 371: 455-8.
66. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest* 2007; 131: 1205-15.
67. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44.

68. Pachón J, Alcántara Bellón JD, Cordero Matía E, Camacho Espejo A, Lama Herrera C, et al. Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 63-73.
69. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60.
70. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, et al. Efficacy of 750 mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 555-63.
71. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
72. Ruiz Romero G, Vega García M. Biomarcadores para uso clínico. GENOMA ESPAÑA/FUAM 2010.
73. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010; 14: 203.
74. Manti AR. Biomarcadores en Neumonías. *Rev Am Med Resp* 2010; 1: 21-35.
75. Almirall J, Bolíbar I, Toran P, Pera G, Boquet X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335-42.
76. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, 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.
77. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, et al. Procalcitonin and C reactive protein in hospitalised adult patients with community acquired pneumonia, exacerbation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2011; 139: 1410-8.
78. Van der Meer V, Neven AK, Van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 26-29.
79. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 547-54.

80. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 555-60.
81. Blasi F, Stolz D, Piffer F. Biomarkers in lower respiratory tract infections. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 501-7.
82. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 10.
83. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 939-43.
84. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, et al. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005; 33: 257-63.
85. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11: R38.
86. Opal SM. The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis. *Int J Med Microbiol* 2007; 297: 365-77.
87. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 447S-455S.
88. Calbo E, Alsina M, Rodriguez-Carballera M, Lite J, Garau J. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a beta-lactam versus a fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2395-402.
89. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164: 4991-5.
90. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-8.

91. Phua J, Koay ES, Zhang D, Tai LK, Boo XL, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J* 2006; 28: 695-702.
92. How CK, Hou SK, Shih HC, Yen DH, Huang CI, et al. Usefulness of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in differentiating between typical and atypical community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 2010. [Epub ahead of print].
93. Ruiz-González A, Esquerda A, Falguera M, Abdulghani N, Cabezas P, et al. Triggering receptor (TREM-1) expressed on myeloid cells predicts bacteremia better than clinical variables in community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011; 16: 321-5.
94. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 587-91.
95. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11: R92.
96. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-602.
97. Krüger S, Ewig S, Marre S, Papassotiriou J, Richter K, 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
98. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, et al. Markers of treatment failure in community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-52.
99. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, Kanaya A, Newman AB, et al. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1440-6.
100. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1655-63.
101. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1242-7.

102. Martínez R, Menéndez R, Reyes S, Polverino E, Cillóniz C, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 393-9.
103. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 331-42.
104. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Treutiger CJ. The role of high mobility group box-1 protein in severe sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 231-6.
105. Angus DC, Yang L, Kong L, Kellum JA, Delude RL, et al. Circulating high-mobility Group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 1061-7.
106. Gaïni S, Pedersen SS, Koldkjaer OG, Pedersen C, Møller HJ. High mobility group-box 1 protein in patients with suspected community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11: R32.
107. Pavare J, Grope I, Kalnins I, Gardovska D. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 28.
108. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 536-45.
109. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 126: 1087-92.
110. Mikaeili H, Zarghami N, Yazdchi M, Mardani M, Ansarin K. On- admission level of serum d-dimer and the severity of community-acquired pneumonia. *Pak J Biol Sci* 2009; 12: 514-7.
111. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *An Emerg Med* 2009; 53: 633-8.
112. Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med* 2009; 15: 438-45.
113. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010; 137: 416-20.

114. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Müller C, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 913-20.
115. Salluh JI, Bozza FA, Soares M, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008; 134: 947-54.
116. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005; 26: 2500-4.
117. Katan M, Muller B, Christ-Crain M: Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit Care* 2008, 12:117.
118. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 145-52.
119. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hanschmann A, Marre R, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia—fluence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 159-62.
120. Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med* 2006; 260: 568-76.
121. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2069-78.
122. Prat C, Lacoma A, Dominguez J, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect* 2007; 55: 400-7.
123. Vazquez M, Jockers K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Müller B, et al. MR-pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) predicts short- and long-term outcomes in respiratory tract infections: A prospective validation study. *Int J Cardiol* 2010. [Epub ahead of print].

124. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2008; 264: 166-76.
125. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000; 21: 138-67.
126. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Critical Care* 2006; 10: R96.
127. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 136: 823-31.
128. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, et al. ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care* 2010; 14: R106.
129. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, et al. CAPNETZ Study Group. 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.
130. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Inflammatory response predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 1439-46.
131. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.
132. Macleod CM, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: II. Isolation and properties of the reactive protein. *J Exp Med* 1941; 73: 183-90.
133. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, et al. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 739-43.
134. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-90.

135. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42: 23-30.
136. Tron K, Manolov DE, Röcker C, Kächele M, Torzewski J, et al. C-reactive protein specifically binds to Fc_{gamma} receptor type I on a macrophage-like cell line. *Eur J Immunol* 2008; 38: 1414-22.
137. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-97.
138. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003; 49: 1258-71.
139. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.
140. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
141. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernández A, Mealha R, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10: R63.
142. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-protein is an Independement Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-25.
143. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2011; 26: 287-94.
144. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-25.
145. Benzaquen LR, Yu H, Rifa N. High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002; 39: 459-97.
146. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

147. Bohouon CA. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 S2: S146-7.
148. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997; 23: 218-24.
149. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
150. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167: 93-7.
151. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Luber A, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16: 109-12.
152. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.
153. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578-84.
154. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003; 35: 290-5.
155. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
156. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zuleeski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004; 32: 1715-21.
157. Becker KL, Nylén ES, White JC, Muller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512-25.
158. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, et al. Inflammatory parameters predict eitiology patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10: 65.

159. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, 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.
160. Huang D, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, et al. GenIMS Investigators. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 48-58.
161. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izumikawa K, Seki M, et al. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61: 170-4.
162. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 384-92.
163. Meisner M. Procalcitonin (PCT): a new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 3rd ed. Stuttgart, NY: Georg Thieme 2000.
164. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, 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.
165. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
166. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.
167. Mertz D, Johnstone J. Modern management of community-acquired pneumonia: is it cos-effective and are outcomes acceptable? *Curr Infect Dis Resp* 2011; 13: 269-77.
168. Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definitive plus in pneumonia. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 675753.
169. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, et al. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.

170. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR test system. 510(k) Summary. K070310. BRAHMS Aktiengesellschaft. Berlin, Germany. FDA; 2008. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/K070310.pdf
171. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human phaeochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-60.
172. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994; 338: 6-10.
173. Takahashi K, Kikuchi K, Maruyama Y, Urabe T, Nakajima K, et al. Immunocytochemical localization of adrenomedullin 2/intermedin-like immunoreactivity in human hypothalamus, heart and kidney. *Peptides* 2006; 27: 1383-9.
174. Li Y, Jiang C, Wang X, Zhang Y, Shibahara S, Takahashi K. Adrenomedullin is a novel adipokine: adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues. *Peptides* 2007; 28: 1129-43.
175. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1994; 94: 2158-61.
176. Cheung B, Leung R. Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin Sci (London)* 1997; 92: 59-62.
177. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1449-53.
178. Hu MI, Gagel RF. Chapter 38: Calcitonin Gene Family of Peptides. In: *Principles of Bone Biology* (Vol 1). 3rd ed. Burlingtn, MA: Elsevier Inc. 2008; 813-36.
179. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 233-46.
180. Roh J, Chang CL, Bhalla A, Klein C, Hsu SY. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes. *J Biol Chem* 2004; 279: 7264-74.

181. Bell D, McDermott BJ. Intermedin (adrenomedullin-2): a novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems. *Br J Pharmacol* 2008; 153 S1: S247-62.
182. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology* 2005; 146: 2699-708.
183. Joyce CD, Fiscus RR, Wang X, Dries DJ, Morris RC, et al. Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis. *Surgery* 1990; 108: 1097-101.
184. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 631-9.
185. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, et al. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194: 720-5.
186. Kitamura K, Kangawa K, Ishiyama Y, Washimine H, Ichiki Y, et al. Identification and hypotensive activity of proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP). *FEBS Lett* 1994; 351: 35-7.
187. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept* 2003; 112: 61-9.
188. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 28-39.
189. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 5-27.
190. Jougasaki M, Burnett JC Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci* 2000; 66: 855-72.
191. Ishimitsu T, Miyata A, Matsuoka H, Kangawa K. Transcriptional regulation of human adrenomedullin gene in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 463-70.
192. Cormier-Regard S, Nguyen SV, Claycomb WC. Adrenomedullin gene expression is developmentally regulated and induced by hypoxia in rat ventricular cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1998; 273: 17787-92.
193. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma

- prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 95-100.
194. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994; 24: 600-4.
195. Dupuis J, Caron A, Ruël N. Biodistribution, plasma kinetics and quantification of single-pass pulmonary clearance of adrenomedullin. *Clin Sci (London)* 2005; 109: 97-102.
196. Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. Saturation of adrenomedullin receptors plays an important role in reducing pulmonary clearance of adrenomedullin during the late stage of sepsis. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1586: 299-306.
197. Dschietzig T, Azad HA, Asswad L, Böhme C, Bartsch C, et al. The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294: 315-8.
198. Lapointe N, Rouleau JL. Cardioprotective effects of vasopeptidase inhibitors. *Can J Cardiol* 2002; 18: 415-20.
199. Lewis LK, Smith MW, Brennan SO, Yandle TG, Richards AM, et al. Degradation of human adrenomedullin(1-52) by plasma membrane enzymes and identification of metabolites. *Peptides* 1997; 18: 733-9.
200. Jiang W, Jiang HF, Cai DY, Pan CS, Qi YF, et al. Relationship between contents of adrenomedullin and distributions of neutral endopeptidase in blood and tissues of rats in septic shock. *Regul Pept* 2004; 118: 199-208.
201. Julián M, Cacho M, García MA, Martín-Santamaría S, de Pascual-Teresa B, et al. Adrenomedullin: a new target for the design of small molecule modulators with promising pharmacological activities. *Eur J Med Chem* 2005; 40: 737-50.
202. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001; 22: 1693-711.
203. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 953-7.
204. Zudaire E, Portal-Núñez S, Cuttitta F. The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 237-44.

205. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem* 2001; 276: 12292-300.
206. Marutsuka K, Nawa Y, Asada Y, Hara S, Kitamura K, et al. Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) are present in human colonic epithelia and exert an antimicrobial effect. *Exp Physiol* 2001; 86: 543-5.
207. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem* 1998; 44: 571-7.
208. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004; 25: 1369-72.
209. Ueda S, Nishio K, Minamino N, Kubo A, Akai Y, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 132-6.
210. Gumusel B, Chang JK, Hyman A, Lippton H. Adrenotensin: an ADM gene product with the opposite effects of ADM. *Life Sci* 1995; 57: PL87-90.
211. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005; 51: 1823-9.
212. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S. KRYPTOR. *Clin Biochem* 2009; 42: 725-8.
213. Chang D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010; 8: 34.
214. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062-76.
215. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicora M, Jankowska EA, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 484-91.

216. Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an myocardial infarction. Heart 2011; 97: 892-8.
217. Wang RL, Kang FX. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. Chin J Traumatol 2010; 13: 152-7.
218. Roch A. Increased levels of pro-AVP and pro-ADM in septic shock patients: what could it mean? Intensive Care Med 2009; 35: 1827-9.
219. Guignant C, Voirin N, Venet F, Poitevin F, Malcus C, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. Intensive Care Med 2009; 35: 1859-67.
220. Kang FX, Wang RL, Yu KL, Wei Q. The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2008; 20: 452-5.
221. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. Crit Care 2005; 9: R816-24.
222. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less? Swiss Med Wkly 2005; 135: 451-60.
223. Fee C, Weber EJ. Identification of 90% of patients ultimately diagnosed with community-acquired pneumonia within four hours of emergency department arrival may not be feasible. Ann Emerg Med 2007; 49: 553-9.
224. Chandra A, Nicks B, Maniago E, Nouh A, Limkakeng A. A multicenter analysis of the ED diagnosis of pneumonia. Am J Emerg Med 2010; 28: 862-5.
225. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. Medicine (Baltimore) 2008; 87: 329-34.
226. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 910-4.
227. Brancati FL, Chow JW, Wagener MM, Vacarello SJ, Yu VL. Is pneumonia really the old man's friend? Two-year prognosis after community-acquired pneumonia. Lancet 1993; 342: 30-3.

228. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor system. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 440-9.
229. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
230. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol* 2004; 72: 484-95.
231. ResPlex II Panel v2.0 Handbook. Sample and Assay Technologies. Qiagen, 2010. <http://www.qiagen.com/products/resplexipluspanelruo.aspx#Tabs=t2>
232. Haeuptle J, Zaborsky, Fiumefreddo R, Trampuz A, Steffen I, et al. Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 55-60.
233. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-45.
234. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1129-35.
235. Campbell SG, Murray DD, Hawass A, Urquhart D, Ackroyd-Stolarz S, Maxwell D. Agreement between emergency physician diagnosis and radiologist reports in patients discharged from an emergency department with community-acquired pneumonia. *Emerg Radiol* 2005; 11: 242-6.
236. Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JM, Dinant GJ. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Radiol* 2004; 59: 743-52.
237. Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med* 2008; 168: 351-6.
238. Pines JM, Localio, AR, Hollander JE, Baxt WG, Lee H, et al. The impact of emergency department crowding measures on time to antibiotics for patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 510-6.

239. Kanwar M, Brar N, Riad Khatib R, Fakih MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest* 2007; 131: 1865-9.
240. Plouffe JF, Martin DR. Pneumonia in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 389-411.
241. Ballou SP, Kushner I. Laboratory evaluation of inflammation. En: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2005; 720-7.
242. Marcos MA, Camps M, Pumarola T, Martinez JA, Martinez E, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Therapy* 2006; 11: 351-9.
243. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134: 1141-8.
244. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63: 42-8.
245. Nolte FS. Molecular diagnostics for detection of bacterial and viral pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47 S3: S123-6.
246. Bereciartua Urbieta E, Mar Medina C, Capelastegui Sáiz A, España Yandioloa PP, Ajuria Morentín I, et al. Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas. *Revista del Laboratorio Clínico* 2011; 4: 23-9.
247. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1059-64.
248. Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín-Sánchez AM, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microb Infect* 2008; 14: 322-9.

ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA INFORMATIVA

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/D^a..... con
DNI.....

Declaro que he sido informado sobre el estudio a realizar, he podido hacer preguntas y he recibido suficientemente información sobre el mismo.

He hablado con el
Dr/Dra.....

Mi participación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro para los fines del estudio.

He recibido una copia firmada de este consentimiento informado:

Firma del
participante..... Fecha.....

Firma del
Investigador..... Fecha.....

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Su médico le ha solicitado de palabra participar en este estudio, ahora y en cumplimiento con la Ley General de Sanidad, reiteramos la explicación por escrito con objeto de que nos autorice a incluirlo en el estudio.

Es importante que usted conozca la finalidad y los procedimientos llevados a cabo en este estudio, lea atentamente esta información y no dude en comentar con su médico o cualquiera de sus colaboradores todas aquellas cuestiones que no le queden claras.

Los objetivos de este estudio son evaluar la utilidad de distintos marcadores analíticos en esta enfermedad así como analizar el germe causal de la neumonía por la que Usted ha precisado admisión en el hospital. Para este estudio recogeremos información completa de la gravedad de su neumonía, hallazgos analíticos y radiográficos, tratamiento antibiótico recibido y los acontecimientos relacionados con su evolución durante el ingreso hospitalario y hasta la recuperación completa de esta infección. Su colaboración con este estudio no requiere la realización de análisis, radiografías o medidas de actuación extraordinarias diferentes de las que usted recibiría.

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted podrá negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin que de ello derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que Usted tiene derecho.

El médico que le está tratando y sus colaboradores recogerán la información necesaria, guardando en extremo la confidencialidad de sus datos. Usted será identificado por un número asignado aleatoriamente. Los resultados del estudio podrán publicarse en una revista científica especializada o presentarse ante las autoridades sanitarias, pero en ningún caso figurará su nombre.

Todas las muestras que se recojan durante su participación en el estudio serán codificadas con un número asignado aleatoriamente; en todo caso se guardará en extremo la confidencialidad de sus datos.

Durante el estudio o a posteriori, y sólo en caso de auditoría, podría ser requerido que un miembro de la entidad promotora del estudio, las autoridades sanitarias o un auditor de ensayos clínicos, consultase su expediente médico para verificar que la información recogida por su médico se ajusta a la realidad. Los datos de su expediente clínico son estrictamente confidenciales. Este estudio seguirá la legislación vigente en materia de protección de datos (Ley 15/99 de Protección de Datos de carácter personal). Todas las personas que forman parte del equipo investigador están obligadas a mantener el secreto profesional.

Muchas gracias por su colaboración.

ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS DEL PACIENTE

Número de Identificación del Estudio:

Numero de Historia Clínica:

Nombre:

Apellidos:

DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad:

Sexo:

Fecha de Ingreso:

Fecha de Alta:

Duración de la Estancia:

Horas en Urgencias:

Asilo:

Criterios HCAP:

Vacunación antigripal:

Vacunación antineumococica:

Tabaco: Nº cigarrillos/día:

Número de paquetes/año:

Drogas: ADVP:

ADVI:

Alcohol:

Índice Masa Corporal:

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Diabetes:

Hepatopatía crónica:

Insuficiencia cardíaca:

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal crónica:

Diálisis:

Neoplasia activa o < 1 año:

Neoplasia previa en remisión completa:

Enfermedad cerebrovascular:

Enfermedad neurológica:

Otras:

Aspiración:

Neumonía previa:

Asma:

EPOC: GOLD:

Tratamiento previo con corticoides:

Dosis:

Tratamiento con Inmunosupresores:

Tipo:

Alergia a AB:

DATOS CLÍNICOS

Días de Clínica:

Inicio Brusco:

Fiebre:

Escalofríos:

Disnea:

Dolor Pleurítico:

Tos:

Expectoración:

Mucosa:

Herrumbrosa:

Hemática:

Purulenta:

Manifestaciones digestivas (diarrea, vómitos):

Alteración del nivel de conciencia:

Cefalea:

Mialgias:

EXPLORACIÓN FÍSICA EN URGENCIAS

Frecuencia Cardíaca:

Frecuencia Respiratoria:

Tensión Arterial:

SpO2:

Temperatura:

DATOS RADIOLÓGICOS

Tipo de condensación:

Alveolar:

Interstitial:

Mixta:

Número de Lóbulos Afectados:

Localización:

LSD:

LM:

LID:

LSI:

Língula:

LII:

Atelectasia:

Derrame Pleural:

Cavitación:

ESCALAS PRONÓSTICAS

CURB 65:

PSI:

DATOS ANALÍTICOS

	Día 1	Día 3	Alta	Mes
Proteína C reactiva:				
Leucocitos (recuento):				
Neutrófilos (%):				
Neutrófilos (recuento):				
Linfocitos (%):				
Hematocrito:				
Plaquetas:				
Glucemia:				
Creatinina:				
Urea:				
Sodio:				
Potasio:				
Proteínas totales:				
Albúmina:				
Bilirrubina:				
GOT:				
GPT:				
LDH:				
pH:				
pO2:				
pCO2:				
Bicarbonato:				
Procalcitonina:				
MR-proAdrenomedulina:				

DATOS MICROBIOLÓGICOS

Cultivo de esputo:		
Hemocultivo:		
Serología Mycoplasma:	Fase aguda:	Fase de convalecencia:
Serología Chlamydia:	Fase aguda:	Fase de convalecencia:
Serología Legionella:	Fase aguda:	Fase de convalecencia:
Serología Coxiella:		
Ag orina neumococo:		
Ag orina Legionella:		
Baciloscopia:		
Cultivo de Líquido Pleural:		
BAS:		
BAL:		
Cultivo virus:		
Inmunofluorescencia directa:		
Multiplex RT-nested PCR:		
ResPlex II Plus Panel:		

Dx bacteriológico probable/definitivo: Viral: Bacteriana: Mixta:

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INICIAL

Tratamiento previo al ingreso:	Tipo:	Duración:
Horas desde la llegada al Hospital e Instauración del tto AB:		
Tratamiento empírico inicial:	Tipo:	Duración:
Tratamiento AB posterior:	Tipo:	Duración:
Corticoides:		
Adecuación a Normativa SEPAR:		
Duración Total del Tratamiento:		
Días de Tratamiento Intravenoso:		
Días de Tratamiento Oral:		
Fracaso Terapéutico:	Fracaso Precoz:	Fracaso Tardío:

COMPLICACIONES HOSPITALARIAS

Respiratorias:		
Cardiológicas:		
Renales:		
Neurológicas:		
Digestivas:		
Otras:		
Necesidad de VMNI:		
Estancia en UCI:	Días:	VMI:
Mortalidad Hospitalaria:	Por Neumonía:	Por otra causa:

EVALUACIÓN A LOS 30 DIAS

Resolución radiológica:	Parcial:	Total:
Resolución de Síntomas:		
Reingreso:	Por Problemas respiratorios:	
Complicaciones posteriores:		
Mortalidad a los 30 días:	Causa:	

EVALUACIÓN A LOS 90 DIAS

Mortalidad:	Causa:
Reingreso:	Por Problemas Respiratorios:

EVALUACIÓN A LOS 180 DIAS

Mortalidad:	Causa:
Reingreso:	Por Problemas Respiratorios:

EVALUACIÓN AL AÑO

Mortalidad:	Causa:
Reingreso:	Por Problemas Respiratorios:

CÁLCULO ESCALAS PRONÓSTICAS

PSI

Edad	Hombres (nº de años):	Mujeres (nº de años -10):
Asilo o residencia:		+ 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 mm Hg:		+ 20
Temperatura < 35 o > 40 °C:		+ 15
Frecuencia cardíaca > 125 latidos/min:		+ 10
pH arterial < 7.35:		+ 30
BUN > 30 mg/dL:		+ 20
Na < 130 mmol/L:		+ 20
Glucosa > 250 mg/dL:		+ 10
Hematocrito < 30%:		+ 10
pO ₂ < 60 mmHg o SatO ₂ < 90%:		+ 10
Derrame pleural:		+ 10

CURB65

C Confusión (desorientación en tiempo, espacio o personal)	1
U Urea sérica >7 mmol/L (42 mg/dL)	1
R Frecuencia respiratoria ≥30/min	1
B Tensión arterial diastólica ≤60 mmHg o sistólica <90 mmHg	1
65 Edad ≥65 años	1