



Universitat de Lleida

UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA PARA DISTINGUIR FRACASO TERAPÉUTICO DE RESPUESTA LENTA EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Pamela Cabezas Pérez

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

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

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

UNIVERSITAT DE LLEIDA
FACULTAD DE MEDICINA



Tesis Doctoral

**UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA PARA DISTINGUIR
FRACASO TERAPÉUTICO DE RESPUESTA LENTA EN
PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD**

Director: Dr. Agustín Ruiz González



Pamela Cabezas Pérez

Lleida 2012

*A mi esposo José, mi compañero y amigo
que siempre ha creído en mí y con
el que he compartido tantas alegrías y
adversidades. Gracias por estar a mi lado.
A mi pequeña Valentina, mi gran
bendición que cada día ilumina mi vida
con su presencia. Y a mi bebé que viene en
camino, una gran ilusión creciendo dentro
de mí.*

AGRADECIMIENTOS

Este es quizás el capítulo de mi tesis más difícil de escribir, ya que no quiero que me falten palabras para expresar mi más profundo agradecimiento a las personas que han hecho que este trabajo sea posible de una u otra manera.

En primer lugar quiero agradecer a Dios por ponerme en el sitio y con las personas indicadas para la realización de este proyecto.

Mi especial agradecimiento a mis padres que me han entregado lo mejor de sus vidas, su amor y educación, herramientas imprescindibles en cada uno de los pasos de mi vida.

Agradezco infinitamente al Dr. Agustín Ruiz, director de mi tesis y tutor de mis años de formación especializada. Mil gracias por la paciencia, dedicación, conocimiento y sabiduría que me entregó; por ser el maestro que todos deseamos.

Mi gratitud para el Dr. José Manuel Porcel por transmitirme durante todo este tiempo el entusiasmo de no parar nunca en el desarrollo profesional.

Y finalmente, un reconocimiento al Dr. Miquel Falguera por contagiarme un poco de su entusiasmo investigador.

INDICE GENERAL	Página
INDICE GENERAL	1
INDICE DE TABLAS	2
INDICE DE FIGURAS	3
RESUMEN	4
1. INTRODUCCION	9
1.1. Neumonía adquirida en la comunidad	10
1.1.1. Epidemiología.....	10
1.1.2. Etiología	11
1.1.3. Manifestaciones clínicas.....	12
1.1.4. Pruebas de laboratorio	13
1.1.5. Radiología torácica.....	13
1.1.6. Evaluación inicial de la gravedad y escalas pronósticas	14
1.1.7. Diagnóstico microbiológico	18
1.1.8. Tratamiento antimicrobiano	25
1.2. Biomarcadores	32
1.3. Fracaso terapéutico	44
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	47
2.1. Hipótesis	48
2.2. Objetivos.....	48
3. MATERIALES Y METODOS	49
3.1. Protocolo de estudio	50
3.2. Análisis estadístico	54
4. RESULTADOS	55
4.1. Características generales de la población	56
4.2. Evolución de la población analizada	56
4.3. Modelos de predicción de pacientes con fracaso terapéutico	61
5. DISCUSION	65
5.1. Fracaso terapéutico	64
5.2. PCR	68
5.3. PCR y neumonía adquirida en la comunidad	71
6. CONCLUSIONES	81
BIBLIOGRAFIA	83

INDICE DE TABLAS

1. Distribución de las posibles etiologías de la NAC	11
2. Estratificación de riesgo (puntuación de Fine)	17
3. Mínimos de técnicas diagnósticas a realizar en la NAC	24
4. Tratamiento antibiótico empírico en la NAC	30
5. Dosis y vías de administración de antibióticos en la NAC.....	31
6. Proteínas de la fase aguda.....	33
7. Otros fenómenos de la fase aguda	35
8. Causas de falta de respuesta al tratamiento empírico en la NAC	45
9. Comparación entre pacientes con respuesta lenta al tratamiento y verdadero fracaso terapéutico.....	59
10. Características operativas de proteína C reactiva en diferentes modelos para identificar pacientes con NAC y fracaso terapéutico verdadero tras 3 días de tratamiento antibiótico	63
11. Criterios de estabilidad clínica	67
12. Factores asociados a la neumonía que no responde al tratamiento	68

INDICE DE FIGURAS

1. Puntuación de gravedad CRB65	18
2. Modelo de cambios en las concentraciones en plasma de algunas proteínas de la fase aguda después de una inflamación moderada (Gitlin JD 1987).	36
3. Distribución (mediana, cuartiles, rango) de valores en plasma de proteína C reactiva al ingreso (día 1) entre los grupos de estudio	57
4. Distribución (mediana, cuartiles, rango) de valores en plasma de proteína C reactiva en el día 4 entre los grupos de estudio	60

RESUMEN

Introducción

El manejo de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que no responden al tratamiento antibiótico inicial constituye un reto para el clínico. Este estudio investigó la utilidad de los cambios en los niveles de la proteína C reactiva (PCR) para discriminar entre fracaso terapéutico verdadero y respuesta lenta al tratamiento.

Métodos

Este estudio multicéntrico prospectivo observacional, investigó el comportamiento de los niveles de PCR en plasma en los días 1 y 4 en pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de NAC . Se determinaron los niveles de PCR en sangre los días 1 y 4. Al finalizar el proceso, los pacientes no respondedores (que no habían alcanzado la estabilidad para el día 4) fueron clasificados en **a)** fracaso terapéutico verdadero, cuando la terapia antibiótica tuvo que ser cambiada y/o se realizaron procedimientos terapéuticos invasivos; o **b)** respuesta lenta al tratamiento cuando se alcanzó la estabilidad clínica sin cambios respecto al tratamiento antibiótico empírico inicial.

Resultados

Al día 4, 78 (27,4%) de 285 pacientes no alcanzaron la estabilidad clínica. De estos, 56 (71,8%) pacientes se curaron sin cambio del tratamiento antibiótico inicial (mortalidad de 0,0%); y en 22 (28,2%) pacientes el tratamiento antibiótico inicial tuvo que ser modificado (mortalidad 40,9%). Al día 4, los niveles de PCR descendieron en 52 (92,9%) pacientes con respuesta lenta al tratamiento y solo en 7 (31,8%) pacientes con fracaso terapéutico verdadero ($p < 0.001$). Un modelo desarrollado que incluyó los valores de PCR y los de la frecuencia respiratoria al día 4, identificó a los pacientes con fracaso terapéutico verdadero. El área bajo la curva ROC obtenida con este modelo fue de 0,87 (IC 95%, 0,780 a 0,966).

Conclusión

Los cambios de los valores de PCR son útiles para discriminar entre el fracaso terapéutico verdadero y la respuesta lenta al tratamiento; y pueden ayudar al clínico a tomar decisiones en el manejo de los pacientes con NAC que no mejoran.

RESUM

Introducció

El maneig dels pacients amb pneumonia adquirida en la comunitat (PNAC) que no responen al tractament antibiòtic inicial constitueix un repte per al clínic. Aquest estudi va investigar la utilitat dels canvis en els nivells de la proteïna C reactiva (PCR) amb el fi de discriminar entre el fracàs terapèutic vertader i la resposta lenta al tractament.

Mètodes

Aquest estudi multicèntric prospectiu observacional va investigar el comportament dels nivells de PCR en plasma els dies 1 i 4 en pacients adults hospitalitzats diagnosticats de PNAC. Es van determinar els nivells de PCR en sang els dies 1 i 4. En acabar el procés, els pacients que no respongueren (que no havien assolit l'estabilitat el dia 4), foren classificats en: **a)** fracàs terapèutic vertader, quan la teràpia antibiòtica s'hagué de canviar i/o es realitzaren procediments terapèutics invasius, o **b)** resposta lenta al tractament quan s'obtingué l'estabilitat clínica sense canvis respecte al tractament antibiòtic empíric inicial.

Resultats

Al dia 4, 78 (27,4%) de 285 pacients no assoliren l'estabilitat clínica. D'aquests, 56 (71,8%) pacients es curaren sense canvi en el tractament antibiòtic inicial (mortalitat del 0,0%), i en 22 (28,2%) pacients, el tractament inicial s'hagué de modificar (mortalitat 40,9%). Al dia 4, els nivells de PCR davallaren en 52 (92,9%) pacients amb resposta lenta al tractament i només en 7 (31,8%) pacients amb fracàs terapèutic vertader ($p < 0,001$). Un model desenvolupat que inclogué els valors de PCR i els de la freqüència respiratòria al dia 4, va identificà els pacients amb fracàs terapèutic vertader. L'àrea sota la corba ROC obtinguda amb aquest model fou de 0,87 (IC 95% , 0,780 a 0,966).

Conclusió

Els canvis dels valors de PCR són útils per a discriminar entre el fracàs terapèutic vertader i la resposta lenta al tractament, i poden ajudar el clínic a prendre decisions en el tracte dels pacients amb PNAC que no milloren.

ABSTRACT

Background

The management of patients with community-acquired pneumonia (CAP) who fail to improve constitutes a challenge for clinicians. This study investigated the usefulness of C-reactive protein (CRP) changes in discriminating true treatment failure from slow response to treatment.

Methods

This prospective multicenter observational study investigated the behavior of plasma CRP levels on days 1 and 4 in hospitalized patients with CAP. We identified non-responding patients as those who had not reached clinical stability by day 4. Among them, true treatment failure and slow response situations were defined when initial therapy had to be changed or not after day 4 by attending clinicians, respectively.

Results

By day 4, 78 (27.4%) out of 285 patients had not reached clinical stability. Among them, 56 (71.8%) patients were cured without changes in initial therapy (mortality 0.0%), and in 22 (28.2%) patients, the initial empirical therapy needed to be changed (mortality 40.9%). By day 4, CRP levels fell in 52 (92.9%) slow responding and only in 7 (31.8%) late treatment failure patients ($p < 0.001$). A model developed including CRP behavior and respiratory rate at day 4 identified treatment failure patients with an area under the Receiver Operating Characteristic curve of 0.87 (CI 95%, 0.78–0.96).

Conclusion

Changes in CRP levels are useful to discriminate between true treatment failure and slow response to treatment and can help clinicians in management decisions when CAP patients fail to improve.

1. INTRODUCCION

1.1. Neumonía adquirida en la comunidad

1.1.1. Epidemiología

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente, aunque de incidencia difícil de precisar, que en países occidentales varía entre 5-11% de la población adulta (Jokinen C 1993, Almirall J 2000). Dos series españolas de base poblacional realizadas en mayores de 14 años proporcionan cifras de 1,8-2,6 episodios/1.000 habitantes/año, con predominio en la época invernal, en ancianos de sexo masculino y en presencia de diversos factores de riesgo, entre ellos, consumo de alcohol y tabaco, uremia, malnutrición y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Almirall J 2000; Santos de Uramuno 1998).

El porcentaje de pacientes con NAC que precisan ingreso hospitalario es muy variable en los diversos países, oscilando entre 22 y 61% por 1000 pacientes (Almirall J 2000; Murrie M 1991). Las razones de esta variabilidad son diversas: criterios de ingreso heterogéneos, la posibilidad de atención en el servicio de urgencias, la proporción de sujetos procedentes de asilos, o la disponibilidad de camas hospitalarias, entre otras. Por otra parte, entre un 1,2 y un 10% de pacientes hospitalizados por NAC precisan ingreso en un servicio de medicina intensiva. En nuestro país se ha comunicado que el 9% de los enfermos ingresados por NAC precisó atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Almirall J 2000). Asimismo, el número de ingresos aumenta con la edad (1,29 por 1.000 en pacientes de 18 a 39 años frente al 13,21 por 1.000 en aquellos de 55 o más años) (Trotter CL 2008).

La mortalidad puede oscilar del 1 al 5% en los pacientes ambulatorios al 5,7 y 14% en los pacientes hospitalizados y del 34 al 50% en aquellos ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (Fine MJ 1996), especialmente en los pacientes que necesitan ventilación asistida (Alkhayer M 1990). La mortalidad a medio y largo plazo es elevada, con cifras del 8% a los 90 días, 21% al año y 36% a los 5 años (Mortensen 2003).

1.1.2. Etiología

Los hallazgos etiológicos más frecuentes en los pacientes ambulatorios y hospitalizados se muestran en la tabla 1, si bien en un gran número de casos el patógeno causal es desconocido. El más frecuente en todas las series y en todos los ámbitos es el *Streptococcus pneumoniae* (Marrie TJ 2010). La frecuencia del hallazgo de *Mycoplasma pneumoniae* puede depender de si el estudio se ha efectuado o no en años epidémicos. En los pacientes ingresados en UCI, son frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Legionella spp.* y neumococo resistente (Ruiz M 1999). Los bacilos entéricos gramnegativos (BEGN), *Chlamydophila psittaci* y *Coxiella burnetii* son causas poco comunes de NAC. La incidencia de infecciones polimicrobinas varía del 5,7 al 13%, dependiendo del tipo de estudio y de la intensidad de la búsqueda de los agentes causales (de Roux 2006).

TABLA 1
Distribución de las posibles etiologías de la NAC (Marrie TJ)

Microorganismo	Comunidad, %	Hospital,%	UCI,%
<i>S. pneumoniae</i>	14	25	17
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	16	6	0
Virus	15	10	4
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	12	3	0
<i>Legionella spp.</i>	2	3	10
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	5	3
Bacilos gramnegativos	0	0	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	5
No identificados	44	37	41

Aunque en los diferentes estudios las definiciones de pacientes ancianos o de edad avanzada no son homogéneas, en general, *M. pneumoniae*, *Legionella spp.* y BEGN son menos frecuentes en la población añosa. Por el contrario, *Haemophilus influenzae* y los episodios de neumonía adquiridos por aspiración se han descrito con mayor frecuencia en esta población (Fernández-Sabé 2003).

Las infecciones por *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, así como las bacteriemias por neumococo son más frecuentes en pacientes con EPOC. En estudios españoles, se ha descrito tanto una distribución etiológica similar a la de la población en general, como un aumento de infecciones causadas por *S. pneumoniae*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* e infecciones mixtas (Torres A 1996).

En un estudio español de NAC, concretamente de neumonía asociada a cuidados de la salud (healthcare-associated pneumonia, HCAP) que incluía un 25,4% de pacientes ingresados en residencias se ha descrito una mayor incidencia de neumonía por aspiración, *H influenzae*, BEGN y *S. aureus*, así como una frecuencia menor de *Legionella spp.* y casos sin diagnóstico etiológico (Carratalá S 2007). Sin embargo, en un estudio prospectivo de cohortes realizado en el Reino Unido que comparaba pacientes con neumonía adquirida en residencias y pacientes mayores de 65 años, no se observaron diferencias etiológicas (Lim Ws 2001).

1.1.3. Manifestaciones clínicas

La sintomatología de la NAC es inespecífica y su diagnóstico se basa en un conjunto de signos y síntomas relacionados con una infección de vías respiratorias bajas y afectación del estado general, incluyendo fiebre (> 38° C), tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea, y signos de ocupación del espacio alveolar. En los ancianos, no es infrecuente la ausencia de fiebre y la aparición de confusión y empeoramiento de enfermedades subyacentes. En general no existe ninguna característica, signo clínico, o combinación de ellos, que permita deducir una determinada etiología o diferenciar la NAC de otras infecciones de vías aéreas bajas con suficiente fiabilidad. Sin embargo, la infección por *S. pneumoniae* es más frecuente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades subyacentes o con un comienzo súbito, fiebre alta y dolor torácico de características pleuríticas. Del mismo modo, las bacteriemias en las NAC neumocócicas

se producen con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino, consumidores de alcohol, pacientes con diabetes mellitus, EPOC y en aquellos que presentan tos no productiva. La NAC causada por *L. pneumophila* es más común en pacientes jóvenes, fumadores, sin comorbilidades asociadas y que presentan síntomas de diarrea, signos de infección grave y afectación neurológica multisistémica. La hiponatremia, hipofosfatemia y hematuria también se han relacionado con este microorganismo. Por otra parte, la NAC causada por *M. pneumoniae* es más frecuente en pacientes jóvenes, siendo menos habitual la afectación multisistémica y más común que los pacientes hayan sido tratados con antibióticos antes del diagnóstico de NAC. Las neumonías víricas están descritas con elevada frecuencia en pacientes con fallo cardiaco congestivo.

1.1.4. Pruebas de laboratorio

La comprobación de la saturación de oxígeno, el hemograma y la bioquímica elemental incluyendo el examen de la función renal, función hepática y electrolitos, son recomendables en pacientes con NAC porque informan sobre el estado del paciente y contribuyen a su clasificación en diferentes escalas pronósticas.

1.1.5. Radiología torácica

La presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con NAC es el patrón oro para el diagnóstico de esta enfermedad. Debido a que las manifestaciones clínicas de la NAC son inespecíficas, la radiografía de tórax es obligada para establecer su diagnóstico, localización, extensión, posibles complicaciones (derrame pleural o cavitación), existencia de enfermedades pulmonares asociadas, otros posibles diagnósticos alternativos y también para confirmar su evolución hacia la progresión o la curación. 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 asociada. Asimismo, no existen signos radiológicos característicos que permitan determinar el microorganismo causal. La tomografía computarizada (TC) torácica no suele aportar nueva información, pero puede ser útil en casos de duda o como ayuda para el tratamiento de las complicaciones

pleurales. La curación clínica precede a la resolución radiológica y ésta es más lenta en los pacientes de edad avanzada. Puede observarse un empeoramiento radiológico tras el ingreso hospitalario, siendo este hecho más frecuente en pacientes con infección por *Legionella spp.*, neumonía neumocócica bacteriémica y en ancianos.

1.1.6. Evaluación inicial de la gravedad y escalas pronósticas

La evaluación inicial del paciente con NAC es clave para establecer el tratamiento y la ubicación más apropiada para su cuidado. Si se ha optado por la hospitalización, hay que identificar precozmente no tan solo a los pacientes más graves, sino también aquellos cuyo estado puede agravarse con rapidez a fin de decidir si deben ser tratados en la planta de hospitalización, en la UCI o en la unidad de cuidados respiratorios intermedios. Obviamente, los mejores resultados se obtienen cuando el paciente se beneficia del nivel de cuidados propio de cada lugar para su condición individual. Un retraso en la identificación de la gravedad y, por ende, un tratamiento y cuidados subóptimos desde la llegada del paciente al hospital y su traslado a la UCI se asocia con un aumento de la mortalidad (McQuilln P 1998). El uso del juicio clínico para evaluar la gravedad de la NAC depende de la experiencia del médico responsable y puede infravalorar o sobrestimar la gravedad del proceso. Para solventar este problema se han desarrollado escalas pronósticas de gravedad, cuyo propósito es clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de la probabilidad de fallecer a los 30 días o de precisar un tratamiento más agresivo, como ventilación asistida o administración de fármacos vasopresores. Las escalas pronósticas más conocidas y útiles son el *Pneumonia Severity Index* (PSI) (Fine MJ 1997) y el CURB65 (Lim Ws 2003), acrónimo de *Confusion* (confusión), *Urea* (urea >7 mmol/L), *Respiratory rate* (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min), *Blood pressure* (presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg o sistólica <90 mmHg) y *age* ≥ 65 years (edad ≥ 65 años). Para el cálculo del PSI se utilizan 20 variables de forma ponderada que incluyen edad, sexo, comorbilidades, signos vitales y alteraciones analíticas y radiológicas. Según la puntuación total se estratifica a los pacientes en 5 clases (I-V) o categorías en función del riesgo de mortalidad a los 30 días. 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 riesgo elevado (riesgo de muerte entre 27–31%). Se recomienda tratamiento ambulatorio en

las clases I-II, salvo que exista hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o saturación de oxígeno $< 90\%$), observación en unidades de corta estancia en la clase III e ingreso hospitalario en las clases IV-V. Dicha escala se muestra en la tabla 2. La *British Thoracic Society* desarrolló inicialmente el CURB (Neil AM 1996) y posteriormente *Lim y Cols.* (Lim Ws 2003) lo rediseñaron incorporando la edad y modificaron ligeramente el acrónimo inicial sustituyéndolo por CURB65 (Figura 1). El cálculo de la puntuación final se realiza sumando un punto por cada variable presente, con un rango entre 0 y 5 puntos. Esta escala estratifica a los pacientes en tres grupos o clases de riesgo: 0–1 bajo riesgo (mortalidad 1.5%), 2 riesgo intermedio (mortalidad 9.2%) y 3–5 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. Una vez decidido el ingreso hospitalario sería conveniente diferenciar a los pacientes que requieren tratamiento en la UCI de aquellos en los que la hospitalización convencional es suficiente. Es difícil establecer criterios homogéneos para el ingreso en la UCI y, de hecho, existe una gran variación en el porcentaje de pacientes ingresados en los servicios de medicina intensiva entre los distintos hospitales (4–17%) (Aujesky D 2005). Esta variabilidad responde en parte a que la decisión de admitir a un paciente en la UCI depende del juicio clínico del médico responsable y está estrechamente relacionada con las prácticas locales. En un esfuerzo para predecir mejor qué pacientes deben ser tratados en la UCI, la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) (Mandell LA 2007) ha elaborado una nueva escala de gravedad, que incluye 2 criterios mayores (ventilación mecánica invasiva y shock séptico con necesidad de fármacos vasopresores) y 9 criterios menores (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min; $\text{PaO}_2/\text{Fio}_2 < 250$ mmHg; infiltrado multilobar en la radiografía de tórax; confusión/ desorientación; uremia > 20 mg/dL; leucopenia (< 4000 leucocitos/mm³); trombopenia (< 100.000 plaquetas/mm³); hipotermia ($< 36^\circ\text{C}$) e hipotensión requiriendo fluidoterapia agresiva). La presencia de un criterio mayor o al menos tres criterios menores indicará la necesidad de ingreso en UCI o en unidades de alto nivel de monitorización. Aunque la capacidad predictiva de este instrumento para identificar las neumonías graves y las de ingreso en UCI ha sido validada (Liapikov A 2005), la obviedad de los criterios mayores limita su operatividad. En un nuevo intento de evitar la variabilidad en los criterios de ingreso en la UCI de los pacientes con NAC, Charles et al. (Charles PG 2008) han desarrollado recientemente una escala de gravedad enfocada únicamente a la predicción de la necesidad de soporte

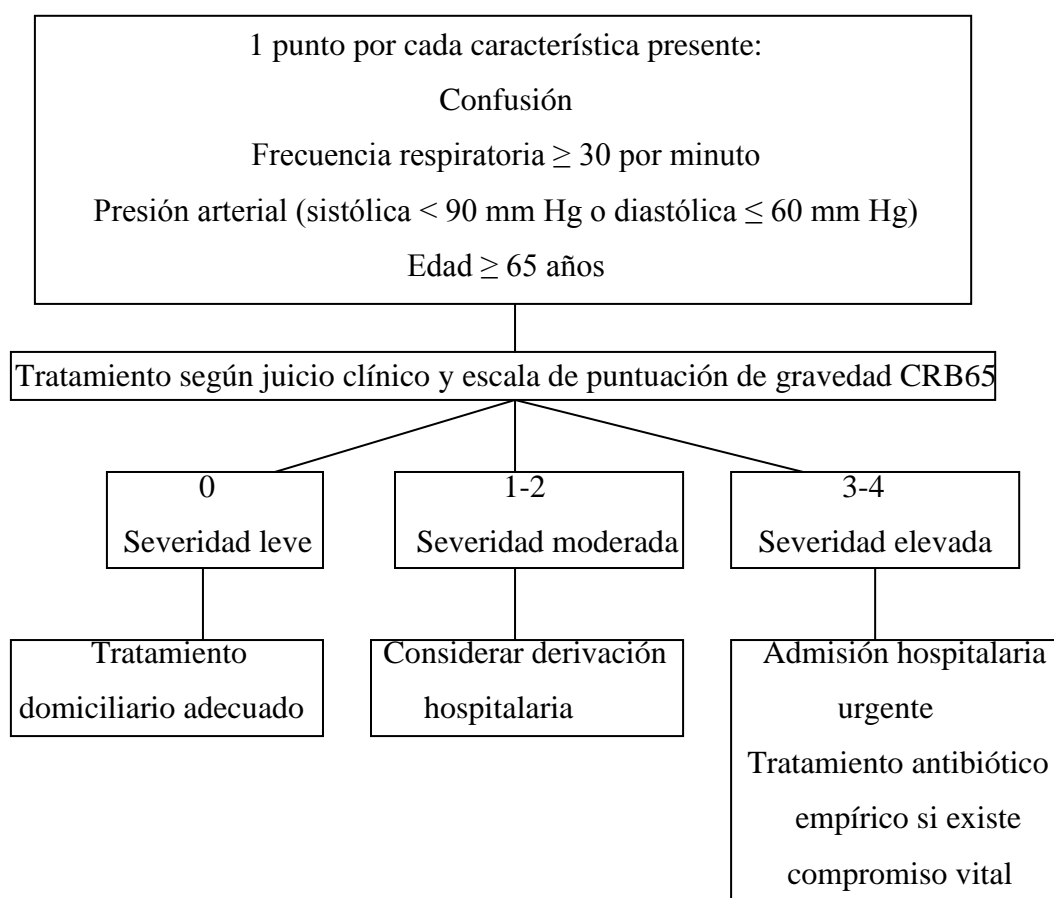
ventilatorio o vasopresor intensivo. Esta escala, denominada SMART-COP por las iniciales en inglés de las variables que la componen, consta de 8 variables clínicas y analíticas con diferentes puntos de corte en función de la edad. A cada una de las 8 variables se le otorga una puntuación (presión sistólica baja, 2 puntos; afectación multilobar, 1 punto; albúmina baja, 1 punto; frecuencia respiratoria alta, 2 puntos; taquicardia, 1 punto; confusión, 1 punto; oxigenación baja, 2 puntos; pH bajo, 2 puntos). De acuerdo con el SMART-COP, los pacientes se estratifican en 4 grupos de riesgo en función de la necesidad de soporte intensivo: de 0 a 2 puntos, riesgo bajo; de 3 a 4 puntos, riesgo moderado; de 5 a 6 puntos, riesgo elevado; superior a 6 puntos, riesgo muy elevado. También se ha propuesto la escala de gravedad denominada *Severity Community Acquired Pneumonia* (SCAP) (España PP 2006) para predecir la mortalidad durante el ingreso hospitalario y/o la necesidad de ventilación mecánica y/o la aparición shock séptico. Esta escala utiliza de forma ponderada 8 variables: pH arterial <7.3; presión sistólica <90 mmHg; confusión o estado mental alterado; frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min; urea >30mg/dL; PaO₂ <54 mmHg o PaO₂/Fio₂ <250 mmHg; edad ≥80 años y afectación multilobar en la radiografía de tórax, agrupándose en 2 variables mayores y 6 variables menores. Según la puntuación total se puede estratificar a los pacientes en los 5 grupos o clases de riesgo siguientes: riesgo bajo, clases 0–1 (0 a 9 puntos); riesgo intermedio, clase 2 (10 a 19 puntos); riesgo elevado, clases 3–4 (>20 puntos). Estos dos últimos modelos (SMART-COP y SCAP) que predicen el ingreso en UCI o el desarrollo de eventos adversos graves (ventilación mecánica, shock y/o fallecimiento) que podrían justificar el tratamiento en la ICU precisan ser validados en diferentes cohortes y en diferentes ámbitos geográficos.

TABLA 2

Estratificación de riesgo (puntuación de Fine)

	Puntuación	
Edad hombres	Años	
Edad mujeres	Años – 10	
Asilo o residencia	+ 10	
Neoplasia (*)	+ 30	
Hepatopatía (**)	+ 20	
ICC (***)	+ 10	
Enfermedad cerebrovascular	+ 10	
Enfermedad renal	+ 10	
Alteración de consciencia (****)	+ 20	
FR ≥ 30 por minuto	+ 20	
TAS < 90 mm Hg	+ 20	
Temperatura < 35 ó > 40° C	+ 15	
FC ≥ 125 por minuto	+ 10	
pH arterial < 7.35	+ 30	
BUN ≥ 30 mg/dl	+ 20	
Na < 130 mEq/L	+ 20	
Glucosa > 250 mg/dL	+ 10	
Hematocrito < 30%	+ 10	
pO2 < 60 mm Hg	+ 10	
Derrame pleural	+ 10	
Clase de riesgo Fine	Puntuación	Muerte 30 días, %
Clase I	Si < 50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hepática o renal	0,1
Clase II	< 70	0,6
Clase III	71-90	0,9-2,8
Clase IV	91-130	8,2-9,3
Clase V	> 130	27-29,2

FIGURA 1
Puntuación de gravedad CRB65



1.1.7. Diagnóstico microbiológico

Un diagnóstico microbiológico precoz, rápido y fiable es esencial para instaurar un tratamiento antimicrobiano inicial adecuado, el cual es indispensable para disminuir la elevada tasa de mortalidad de la NAC. Sin embargo, a pesar del uso de técnicas diagnósticas adecuadas, solo en un 50% de los casos se logra establecer el diagnóstico etiológico (Mandell LA 2007). Por otra parte, en un número variable de casos la etiología puede ser mixta (Johansson N 2010) y tampoco existe ningún patrón epidemiológico, clínico o radiológico suficientemente específico de determinadas etiologías. El diagnóstico causal es necesario en caso de gravedad o cuando su conocimiento puede implicar una modificación del tratamiento, pudiendo obviarse en las formas leves. Es decir, cuanto más comprometido sea el estado del paciente y cuando existan factores de riesgo y epidemiológicos que sugieran etiologías

infrecuentes, más amplio deberá ser el estudio microbiológico. Asimismo, en caso de resolución lenta o falta de respuesta al tratamiento, la reevaluación será más compleja en ausencia de estudios microbiológicos previos. Aunque *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente, la variación geográfica en el porcentaje de resistencia y la posibilidad de alergia a beta-lactámicos hace conveniente el aislamiento en cultivo y estudio de sensibilidad. Desde un punto de vista epidemiológico, también se precisa la determinación de los serotipos más frecuentes en cada área para el diseño de vacunas. 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 erróneos. En el caso de patógenos que pueden formar parte de la flora comensal, como *S. pneumoniae*, el diagnóstico etiológico de certeza requerirá su aislamiento en muestras no contaminadas, como sangre, líquido pleural o tejido pulmonar, o la detección de antígeno en orina. Cuando el aislamiento y/o detección del antígeno se realiza en muestras respiratorias obtenidas por técnicas no invasivas, se establece un diagnóstico etiológico de probabilidad. Las nuevas técnicas de detección de antígenos bacterianos o la amplificación de ácidos nucleicos permiten la detección del agente causal de forma más rápida y sensible, especialmente para aquellos patógenos difíciles de cultivar. El aislamiento de patógenos primarios como *L. pneumophila* o *Mycobacterium tuberculosis* tiene valor incluso en muestras de mala calidad.

La práctica de hemocultivos es necesaria en el diagnóstico de la neumonía grave y para efectuar un diagnóstico de certeza de la neumonía neumocócica bacterémica o neumonía por *H. influenzae*, así como para poder realizar el estudio de sensibilidad in vitro. El hemocultivo debe realizarse mediante venopunción aséptica en dos extracciones diferentes, con cultivos en medios aerobio y anaerobio, dado que no es infrecuente la lisis del neumococo, pudiéndose aislar en este caso más fácilmente en condiciones anaerobias, además de la presencia en sangre de microorganismos anaerobios en la neumonía aspirativa. Los hemocultivos son positivos en menos del 20% de los casos (Waterer GW 2001) y en pacientes inmunocompetentes su utilidad es limitada (Afshar N 2009). El hemocultivo es especialmente importante en pacientes con enfermedades crónicas o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que en estos subgrupos la incidencia de bacteriemia es más elevada. La NAC es la

causa de la mayoría de bacteriemias neumocócicas en el adulto. Los pacientes con neumonía grave tienen también mayores posibilidades de estar infectados, además de por *S. pneumoniae*, por otros patógenos tales como *S. aureus* o bacilos gramnegativos. Deben cursarse también nuevos hemocultivos en caso de fracaso terapéutico o progresión de la neumonía, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

Cuando existe derrame pleural se aconseja la toracocentesis y cultivo aerobio y anaerobio del líquido obtenido, ya que el desarrollo de empiema es uno de los principales factores asociados a mala evolución de la NAC (Rosón B 2004). *S. pneumoniae* es el microorganismo aislado con más frecuencia, sobre todo cuando la infección está causada por determinados serotipos como el serotipo 134, seguido de *H. influenzae* y bacterias piógenas como *Streptococcus pyogenes* o *S. aureus*. En muestras de líquido pleural, también está indicada la detección de antígeno (p.ej. si el paciente ya está siendo tratado con antibióticos) o incluso la detección de ácidos nucleicos (Falguera M 2002), en ambos casos con una sensibilidad del 80% y especificidad superior al 90% (Andreo F 2006). No hay que olvidar la posibilidad de pleuritis tuberculosa que puede confundirse con un derrame paraneumónico.

El esputo es la muestra respiratoria que se obtiene con mayor frecuencia, aunque también es la más problemática en su interpretación, ya que presenta una sensibilidad baja debido a la pérdida de bacterias por retraso en el procesamiento, presencia de agentes etiológicos difíciles de cultivar y, sobre todo, por su contaminación con la microbiota orofaríngea. Además, la interpretación de los resultados después del inicio del tratamiento antibiótico debe ser muy cautelosa. Es necesario el cribado microscópico de la calidad de la muestra por criterios celulares a fin de seleccionar como esputo de buena calidad aquellas muestras con menos de 10 células epiteliales por campo de 100x y más de 25 leucocitos/campo de 100x. Cuando la calidad del esputo es adecuada y el procesamiento rápido, la visualización de una morfología bacteriana predominante en la tinción de Gram (p.ej. diplococos grampositivos) sugiere un diagnóstico probable de neumonía neumocócica. El aislamiento en cultivo de esputo se considera un diagnóstico de probabilidad, ya que la colonización de la orofaringe por neumococo es muy frecuente en niños menores de 2 años y en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. Otros microorganismos que pueden observarse de forma predominante en la tinción de Gram y aislarse en cultivo son *H. influenzae* y *M.*

catarrhalis; en este caso, el diagnóstico también es de presunción porque estos microorganismos pueden colonizar las vías respiratorias especialmente en pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, cuando estos microorganismos predominan en la muestra clínica está indicado el antibiograma para ajustar el tratamiento. Asimismo, el aislamiento de patógenos primarios como *L. pneumophila* o *M. tuberculosis* se considera un diagnóstico de seguridad, incluso en esputos de mala calidad. El aislamiento de *Legionella* requiere medios específicos, es poco sensible y lento, pero sigue estando indicado cuando sea posible, ya que la detección de antígeno en orina permite identificar con mayor sensibilidad el serogrupo 1 de *L. pneumophila*. También resulta de interés para identificar las fuentes ambientales de contagio. El cultivo y aislamiento de *M. pneumoniae* y *Chlamydoxila* es poco sensible, difícil y lento, por lo que se recomiendan técnicas alternativas. Las neumonías por enterobacterias (p.ej. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores son más frecuentemente nosocomiales, pero pueden ser causa de NAC en determinados grupos de pacientes, como aquellos con inmunodepresión y enfermedades crónicas (diabetes, EPOC), así como en casos de hospitalización previa, y su aislamiento predominante en un esputo de buena calidad puede tener valor clínico. Debe prestarse atención al aumento de neumonía necrotizante grave por *S. aureus* resistente a la meticilina que ha tenido lugar especialmente en el continente americano y con menor frecuencia en Europa (Hidron AI 2009). Por otro lado, en un 10–15% de los casos, la NAC es secundaria a aspiración en pacientes con factores de riesgo (alteración de la consciencia, de la deglución y boca séptica). En este caso no es necesario el cultivo porque los agentes causales y su sensibilidad son predecibles. La búsqueda de *Nocardia spp.* mediante medios selectivos e incubación prolongada está indicada en pacientes con enfermedad de base y/o tratamiento inmunodepresor que desarrollan una neumonía, con tendencia a la formación de abscesos necrosantes y cavitación. En este caso la tinción de Gram puede ser diagnóstica.

La obtención de muestras representativas del tracto respiratorio inferior, correspondientes a la vía aérea o al segmento pulmonar radiológicamente afecto sin contaminación con flora de la orofaringe, está indicada especialmente en el diagnóstico de la neumonía nosocomial y en el paciente inmunodeprimido. En la NAC estaría indicada en caso de gravedad o de fracaso terapéutico. El tipo de muestra más adecuado varía según la sospecha diagnóstica y la localización de la lesión. El cultivo se realiza de

forma cuantitativa (diluciones seriadas o siembra con asa calibrada) porque la concentración de bacterias es al menos de 10⁵ unidades formadoras de colonias, (ufc)/mL en las vías inferiores, mientras que las bacterias colonizadoras están presentes en menor cantidad. En el caso del cepillado bronquial, dado que se recogen entre 0,01 y 0,001 mL de secreciones, el aislamiento de más de 10³ ufc/mL en la muestra depositada en 1 mL de suero fisiológico representa dicha cantidad. En el lavado broncoalveolar, crecimientos superiores a 10⁴ ufc/mL se consideran significativos, ya que se parte de secreciones alveolares diluidas en de 10 a 100 mL de suero fisiológico. Los puntos de corte deben interpretarse con precaución, sobre todo si el paciente ya está recibiendo tratamiento antibiótico, siendo una excepción el aislamiento de patógenos primarios. Los microorganismos aislados que puedan formar parte de la flora comensal o colonización se consideran como diagnóstico de presunción, aunque de alta evidencia en presencia de neumonía. El lavado broncoalveolar también es la técnica de elección para la búsqueda de *Pneumocystis jirovecii* y de citomegalovirus en enfermos inmunodeprimidos. En casos seleccionados se puede realizar biopsia transbronquial mediante el broncoscopio, evitando técnicas más invasivas como la punción aspiración con aguja fina transtorácica que se reserva para los cuadros más graves en los que no ha sido posible hacer el diagnóstico.

En el caso de infección por *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*, las pruebas de antigenuria permiten detectar la excreción renal de antígenos microbianos. Con respecto al antígeno neumocócico, se puede utilizar la contraelectroforesis (CIE) que detecta el polisacárido capsular y la inmunocromatografía que identifica el polisacárido C, con una sensibilidad del 80% (Domínguez J 2001). En pacientes con colonización bronquial como ocurre en la EPOC y en niños menores de 2 años, puede detectarse polisacárido C en orina sin que el neumococo sea el agente causal de la infección respiratoria, por lo que se recomienda realizar CIE en estos pacientes (Andreo F 2010)). Además, debe considerarse la persistencia de la excreción de antígeno urinario asociada a episodios anteriores de neumonía o exacerbación de la EPOC (Andreo F 2008). La antigenuria de *Legionella* se ha convertido en el método diagnóstico de referencia, siendo fundamental el tratamiento térmico de la orina y la concentración para incrementar su sensibilidad hasta valores del 80%, con especificidad del 100% (Domínguez JA 1996). Se recomienda su realización cuando el contexto epidemiológico sugiera este diagnóstico,

en las neumonías graves y en las que no responden a tratamiento inicial con antibióticos betalactámicos.

La serología está indicada para el diagnóstico de la neumonía por *M. pneumoniae* y por *Chlamydia pneumoniae* (título elevado de anticuerpos IgM en el suero de la fase aguda y/o seroconversión del título de anticuerpos IgG en el suero de la fase de convalecencia), especialmente en pacientes jóvenes. Los principales inconvenientes son que los adultos pueden no presentar elevación de IgM después de reinfecciones repetidas y que existe una alta prevalencia de anticuerpos frente a *C. pneumoniae* en la población general. Cuando por el contexto epidemiológico se sospecha infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q) o *Francisella tularensis* (tularemia) y en caso de que no se haya podido establecer el diagnóstico de *L. pneumophila* por otras técnicas, la serología es la técnica de elección.

Las técnicas de biología molecular están indicadas en neumonías graves en las que no se ha logrado establecer el diagnóstico etiológico por los medios habituales y en centros con la infraestructura y la experiencia técnica necesaria. La detección de DNA neumocócico por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es de utilidad en muestras de líquido pleural, mientras que en muestras de sangre la sensibilidad es baja (Domínguez J 2001). Las técnicas comercializadas de PCR en tiempo real para la detección de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en muestras de aspirado nasofaríngeo poseen una importante superioridad diagnóstica frente al cultivo o la serología. En determinados períodos epidémicos está indicada la detección de virus respiratorios como el virus de la gripe, preferentemente en aspirado nasofaríngeo. En este caso, las técnicas rápidas de inmunofluorescencia y de inmunocromatografía pueden tener una elevada especificidad (90–95%), lo que permite instaurar el tratamiento de forma precoz, aunque la sensibilidad es variable (20–65%) en función de la calidad de la muestra y la carga viral (MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009). La sensibilidad mejora sustancialmente con una selección adecuada de los pacientes, así como durante los períodos de prevalencia más elevada (Fuenzalida L 2009). Las técnicas de biología molecular tienen mayor sensibilidad, además de permitir la identificación del subtipo, por ejemplo influenza A H1N12009, aunque el patrón oro sigue siendo el cultivo viral.

Por último, en la tabla 3 se resumen las técnicas microbiológicas aplicables para el diagnóstico etiológico en los pacientes con NAC.

TABLA 3

Mínimos de técnicas diagnósticas a realizar en la NAC

<p>Paciente con NAC tratado ambulatoriamente</p> <p>Ninguna técnica diagnóstica a menos que haya sospecha de patógenos infrecuentes por evidencia epidemiológica</p>
<p>Paciente con NAC que ingresa en el hospital</p> <p>Detección de antígeno <i>Legionella</i> y neumococo en orina</p> <p>Espujo de buena calidad (Gram y cultivo)</p> <p>Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y está indicado el tratamiento</p> <p>Hemocultivos (aerobios y anaerobio)</p> <p>Líquido pleural (Gram, cultivos aerobios y anaerobio; valorar la detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular)</p>
<p>NAC que ingresa en UCI</p> <p>Muestra respiratoria (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, catéter telescopado; según localización y sospecha clínica: Gram y cultivo, valorar detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular)</p> <p>Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y está indicado el tratamiento</p> <p>Tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo micobacterias en muestras respiratorias y líquido pleural (valorar técnicas de biología molecular)</p> <p>Cultivo micológico y actinomicetales. Tinción de Giemsa, tinción de Kinyoun</p>
<p>Paciente con NAC que no responden al tratamiento o sospecha clínica y epidemiológica de patógenos infrecuentes</p> <p>Nuevos hemocultivos</p> <p>Nueva muestra respiratoria invasiva (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar y/o catéter telescopado) para cultivos convencionales y especiales</p> <p>Serología según sospecha clínica</p> <p>Técnicas de biología molecular según sospecha clínica (neumococo si la muestra se obtiene después del inicio del tratamiento antibiótico, micobacterias, virus respiratorios)</p>

1.1.8. Tratamiento antimicrobiano

Por el momento y hasta que no se disponga de medios diagnósticos rápidos y con una sensibilidad y especificidad del 100%, el tratamiento inicial de la NAC es empírico en la mayoría de pacientes. Los resultados de estudios prospectivos aleatorizados que han comparado el tratamiento antimicrobiano empírico con el tratamiento dirigido basado en los resultados de pruebas rápidas (antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) no han demostrado diferencias en la evolución de los pacientes (Falguera M 2010). En general, la elección del tratamiento empírico se fundamenta en los microorganismos que causan NAC y en los patrones locales de susceptibilidad antibiótica a dichos microorganismos. La decisión del tipo de tratamiento antibiótico depende de la gravedad de la NAC y de los factores de riesgo del paciente (Woodhead M 2011; Lim WS 2009). La aplicación de escalas pronósticas, como el PSI (Fine MJ 1997) y el CURB65 (Lim WS 2003), han sistematizado la decisión de ingreso en el hospital. Aunque también existen criterios para el ingreso en UCI aceptablemente sensibles y específicos, no se utilizan sistemáticamente (Mandell LA 2007). Además la decisión de ingreso en un servicio de medicina intensiva depende de los recursos, prioridades y disponibilidades de cada hospital.

En el caso de los pacientes con NAC que no requieren ingreso hospitalario y pueden ser tratados ambulatoriamente, el tratamiento antimicrobiano debe cubrir las etiologías principales, es decir, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*. Conviene tener presente que en España, las resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos son alrededor de un 25% (Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR 2005) y existe evidencia clínica de fracasos terapéuticos cuando la neumonía neumocócica comprobada se trata únicamente con macrólidos (Daneman N 2006). Por otra parte, aunque las resistencias de *S. pneumoniae* han ido disminuyendo con el tiempo y los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CIM) se han modificado al alza, es aconsejable administrar dosis elevadas de penicilinas o beta-lactámicos que permitan alcanzar niveles séricos de antibióticos que actúen eficazmente en caso de resistencias de nivel intermedio (Woodhead M 2005, Lim WS 2009, Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR 2005). Hechas estas consideraciones, los estudios clínicos

demuestran claramente que la administración de un beta-lactámico más un macrólido o una quinolona sola tienen la misma eficacia clínica (Mandell LA 2007). Por lo tanto, debería recomendarse la asociación de amoxicilina o amoxicilina con ácido clavulánico más azitromicina o claritromicina, o bien levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia. El uso de una cefalosporina oral (cefditoren) sería una alternativa para asociar a los macrólidos. En las anteriores recomendaciones de SEPAR también se aconsejaba la telitromicina en monoterapia. Sin embargo, este antibiótico ha caído en desuso, especialmente por su toxicidad hepática y, por ello, se ha eliminado de la lista de antibióticos recomendados.

La mayoría de pacientes ingresados en el hospital cumplen criterios adecuados de hospitalización según las escalas PSI (Fine MJ 1997) o CRB65 (Lim WS 2003), pero siempre hay un porcentaje de pacientes que por diversas razones se ha decidido ingresar cuando podrían haber sido tratados ambulatoriamente. En aras a las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano, se considera que todos los pacientes cumplen teóricamente los criterios de ingreso para este grupo. Asimismo, puede haber pacientes que cumplan criterios de ingreso en UCI y estén hospitalizados en una planta convencional. Dado que en este caso se podrían beneficiar de una terapia antibiótica más agresiva es aconsejable administrar una combinación de antibióticos en lugar de monoterapia. Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha en este grupo de pacientes no demuestran diferencias en la eficacia clínica al comparar la combinación de un agente beta-lactámico con un macrólido frente a una quinolona en monoterapia (Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR 2005; Torres A 2008). Sin embargo, los estudios publicados incluyen pocos pacientes de la clase de riesgo V de la escala PSI que son los que presentan una mayor mortalidad y un mayor porcentaje de falta de respuesta (Torres A 2008). Por lo tanto, la evidencia científica respecto a la eficacia de un antibiótico beta-lactámico asociado a un macrólido frente a una quinolona es limitada. Así pues, para los pacientes con NAC que ingresan en una sala de hospitalización, el tratamiento empírico recomendable sería el siguiente: a) administración de una quinolona en monoterapia (levofloxacino o moxifloxacino por vía oral o intravenosa) o b) combinación de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina – ácido clavulánico con un macrólido.

En general, los pacientes que ingresan a la UCI representan un 10% de los pacientes hospitalizados con NAC y, al igual que en el caso anterior, no es infrecuente que algunos pacientes en los que no se requiere tratamiento en la UCI sean ingresados en los servicios de medicina intensiva. En cualquier caso, estos pacientes deben ser tratados siguiendo las recomendaciones que atañen a los que verdaderamente requieren ingreso en la UCI. Además, los resultados de estudios retrospectivos y prospectivos (Martínez JA 2003; Baddour LM 2004; Martin-Loeches I 2010) indican que la administración de una combinación de antibióticos, concretamente un beta-lactámico con un macrólido, disminuye la mortalidad. Las poblaciones estudiadas han sido mayoritariamente pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica, sepsis y shock séptico, de modo que parecería prudente aconsejar prioritariamente la asociación de un beta-lactámico con un macrólido. De hecho, las últimas guías de la *British Thoracic Society* ya lo aconsejan así (Lim WS 2009). En un único estudio en pacientes con NAC ingresados en UCI en el que se ha comparado la eficacia clínica de una quinolona con combinaciones de antibióticos (beta-lactámico y quinolona) no se demostraron diferencias significativas (LeRoy O 2005). En dicho estudio, sin embargo, se excluyeron a los pacientes con shock séptico. Por lo tanto, las recomendaciones de tratamiento empírico serían las siguientes: a) administrar preferiblemente un beta-lactámico por vía intravenosa (los recomendados anteriormente) asociado a un macrólido por la misma vía, y b) en caso de imposibilidad de administrar macrólidos se debería optar por la combinación de beta-lactámico más quinolona por vía intravenosa.

Hasta el momento presente, se recomienda tratar a los pacientes con sospecha de infección por *P. aeruginosa* con la asociación de dos antibióticos. Recientemente, se ha observado que la incidencia de NAC por *P. aeruginosa* es inferior a lo que inicialmente se había creído (Dambava PG 2008; von Baum 2010), ya que buena parte de estas neumonías corresponden a neumonías asociadas a cuidados de la salud (HCAP). Sin embargo, y excluyendo a esta población, aún pueden existir pacientes con neumonía grave por *P. aeruginosa* en los que, además, la mortalidad está aumentada. En los pacientes con EPOC avanzada (FEV1 < 30%) o con bronquiectasias generalizadas y que hayan recibido antibióticos de forma repetida en el último año es recomendable el tratamiento antibiótico empírico para cubrir este microorganismo. Además de administrar una combinación de antibióticos, se debe cubrir a *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*. La combinación de un carbapenem (meropenem o imipenem) o

piperacilina/tazobactam con levofloxacino es probablemente la más indicada en la actualidad, aunque existen otras posibilidades.

En la actualidad, y muy especialmente en Estados Unidos, se han ido observando casos de NAC por cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina que poseen el factor de virulencia Panton-Valentine. En general, estos casos ocurren en pacientes jóvenes y se presentan como formas necrotizantes muy graves. Esta situación es infrecuente en Europa y en España, pero debe ser considerada en alguna ocasión. En estas circunstancias también hay que proporcionar cobertura para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* y, por ello, la combinación de linezolid o vancomicina con levofloxacino es probablemente la más adecuada.

En pacientes con boca séptica y/o antecedentes de pérdida de conciencia, el absceso pulmonar o una neumonía necrotizante pueden ser las formas de presentación de la NAC. Los microorganismos anaerobios y/o gramnegativos pueden ser los agentes causales implicados. Los anaerobios y/o gramnegativos también deben considerarse en el caso de la neumonía aspirativa de contenido gástrico. En todas estas situaciones, la recomendación es la administración empírica de amoxicilina con ácido clavulánico a dosis elevadas, ertapenem, piperacilina-tazobactam, clindamicina o moxifloxacino. La elección del antibiótico varía en función de la tolerancia y disponibilidad por vía oral, ya que serán necesarios tratamientos prolongados en el caso de absceso pulmonar y de neumonía necrotizante.

Con respecto a la administración de la primera dosis de antibiótico en pacientes con NAC, dos estudios retrospectivos (Halm EA 2002; Houck PM 2004) sugieren que la primera dosis administrada en las primeras 4 o 8 horas de la llegada del paciente a un servicio de urgencia disminuyen la mortalidad. Estos hallazgos han sido confirmados en un estudio prospectivo de pacientes con NAC y sepsis, habiéndose observado que la mortalidad disminuía especialmente en los pacientes con NAC y shock séptico (Ferrer M 2006). Estos datos han generado bastante controversia, sobre todo en los Estados Unidos donde la Sociedad de Emergencias Americana ha recomendado que no se siga registrando el tiempo hasta la administración de la primera dosis de antibiótico (Pines JM 2009). En España, la recomendación es muy similar a la incluida en la actualización de la *British Thoracic Society* (Lim WS 2009) de modo que la primera dosis de

antibiótico debe administrarse en urgencias y antes de que el paciente sea trasladado a una planta de hospitalización. En el caso del paciente ambulatorio visitado por primera vez, se aconseja administrar una primera dosis de antibiótico por vía oral o intramuscular antes de ser remitido al hospital. En referencia a la duración del tratamiento antibiótico, la pauta estándar es de 5 a 7 días. En las recomendaciones de la ATS/IDSA21, las situaciones en las que conviene prolongar el tratamiento son las siguientes: persistencia de fiebre más de 72 horas, persistencia de más de un criterio de inestabilidad clínica, cobertura inicial inadecuada y aparición de complicaciones extrapulmonares, como meningitis y endocarditis. En las tablas 4 y 5 se muestran las pautas de tratamiento y las dosis recomendadas para los apartados principales descritos en esta sección.

TABLA 4

Tratamiento antibiótico empírico en la NAC

<p>Tratamiento ambulatorio</p> <p>Moxifloxacino o levofloxacino: 7-10 días</p> <p>Otra posibilidad amoxicilina + macrólidos (amoxicilina 10 días; azitromicina 3-5 Días o claritromicina 10 días) (todos por vía oral)</p>
<p>Tratamiento cuando se precisa ingreso en una sala de hospitalización</p> <p>Terapia combinada cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-ácido clavulánico acompañado de macrólido (azitromicina o claritromicina)</p> <p>Monoterapia: levofloxacino</p> <p>Inicio por vía intravenosa todos ellos</p> <p>Duración del tratamiento: 10 a 14 días</p>
<p>Tratamiento cuando se precisa ingreso en la UCI</p> <p>Cefalosporina no antipseudomónica a dosis altas (ceftriaxona 2 g/24 h, cefotaxima 2 g/6-8 h) por vía intravenosa + macrólido (azitromicina 500 mg/día o claritromicina 500 mg/12 h) por vía intravenosa.</p> <p>Alternativa: levofloxacino por vía intravenosa (500 mg/12 h) en vez de macrólidos.</p> <p>Duración del tratamiento 7-14 días</p>
<p>Sospecha de aspiración</p> <p>Amoxicilina-clavulánico por vía intravenosa (amoxicilina 2 g/8 h) 14 días o Moxifloxacino, ertapenem o bien clindamicina</p>
<p>Sospecha de <i>P. aeruginosa</i></p> <p>Piperacilina-tazobactam o cefepima o carbapenem (imipenem o meropenem) por vía intravenosa + ciprofloxacino por vía intravenosa (400 mg/8 h) o levofloxacino (500 mg/12 h) o bien + aminoglucósido en lugar de la quinolona: tobramicina por vía intravenosa (6mg/kg/24 h) o amikacina por vía intravenosa (15 mg/kg/24 h)</p> <p>Duración del tratamiento 14 días</p>

TABLA 5

Dosis y vías de administración de antibióticos en la NAC

Fármaco	Vía	Dosis
Amikacina	i.v.	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina/ácido clavulánico	v.o.	875/125 mg/8 h
Amoxicilina/ácido clavulánico	v.o.	2.000/125 mg/12 h
Amoxicilina/ácido clavulánico	i.v.	1.000-2.000/200 mg/8 h
Azitromicina	v.o-i.v.	500 mg/24 h
Cefepima	i.v.	2 g/12 h
Cefotaxima	i.v.	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	i.v.	1-2 g/24 h
Cefuroxima axetilo	v.o.	500 mg/8 h
Ciprofloxacino	v.o.	500-750 mg/12 h
Ciprofloxacino	i.v.	400 mg/8-12 h ^a
Claritromicina	v.o.	1.000 mg/24 h
Claritromicina	i.v.	500 mg/12 h
Clindamicina	v.o.	300 mg/8 h
Clindamicina	i.v.	600 mg/8 h
Ertapenem	i.v.	1 g/24 h
Imipenem	i.v.	1 g/8 h
Levofloxacino	v.o.	500 mg/24 h ^b
Levofloxacino	i.v.	500 mg/12 o 24 h ^c
Meropenem	i.v.	1 g/8 h
Moxifloxacino	v.o.	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	i.v.	4-0,5 g /6-8 h
Telitromicina	v.o.	800 mg/24 h
Tobramicina	i.v.	6 mg/kg/24 h

^a En caso de infección producida por un microorganismo con CIM > 0,5 mg/l es conveniente administrar el antimicrobiano cada 8 h para evitar la selección de cepas resistentes

^b Dosis inicial de 1.000 mg

^c Próximamente se comercializará en España viales de 750 mg/24 h

i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral

1.2. Biomarcadores

Un gran número de cambios acompañan a la inflamación, indistintamente del sitio o sitios donde se produzca, así como de los órganos involucrados. En 1930 se puso especial interés en dichos cambios tras el descubrimiento de la proteína C-reactiva (llamada de esa manera porque reaccionaba con el polisacárido-C del neumococo), en el plasma de los pacientes durante la fase aguda de la neumonía neumocócica (Tillett WS 1930). En consecuencia, estos cambios se han denominado como reactantes de fase aguda (Kushner I 1993), pese a que también acompañan a la inflamación crónica. Así, nuevos reactantes de fase aguda siguen siendo reconocidos y cada vez sus mecanismos de acción son mejor entendidos (Dinarello CA 1984).

Los reactantes de fase aguda pueden dividirse en los cambios de la concentración de las proteínas del plasma (tabla 6) y en los cambios fisiológicos, bioquímicos y nutricionales que ocurren en el organismo (tabla 7).

TABLA 6

Proteínas de la fase aguda

Proteínas cuyas concentraciones en plasma aumentan:

- Sistema de complemento

C3

C4

C9

Factor B

Inhibidor C1

Proteína fijadora de C4b

Lectina fijadora de la manosa

- Coagulación y sistema fibrinolítico

Fibrinógeno

Plasminógeno

Activador del tejido del plasminógeno

Uroquinasa

Proteína S

Vitronectina

Inhibidor del activador del plasminógeno 1

- Antiproteases

Inhibidor de la $\alpha 1$ Proteasa

$\alpha 1$ antiqumotripsina

Inhibidor de la tripsina del páncreas

Inhibidores de inter α tripsina

- Proteínas transportadoras

Ceruloplasmina

Haptoglobina

Hemopexina

- Participantes en respuesta inflamatoria

Fosfolipasa A2

Lipopolisacárido fijador de proteína

Antagonista del receptor de interleuquina 1

Factor estimulante de colonias de granulocitos

- Otros

Proteína C reactiva

Amiloide A sérico

α 1 glicoproteína ácida

Fibronectina

Ferritina

Angiotensinógeno

Proteínas cuyas concentraciones en plasma disminuyen:

Albúmina

Transferrina

Transtirretina

α 2 HS glicoproteína

α fetoproteína

Globulina fijadora de tiroxina

Factor de crecimiento similar a insulina 1

Factor XII

TABLA 7

Otros fenómenos de la fase aguda

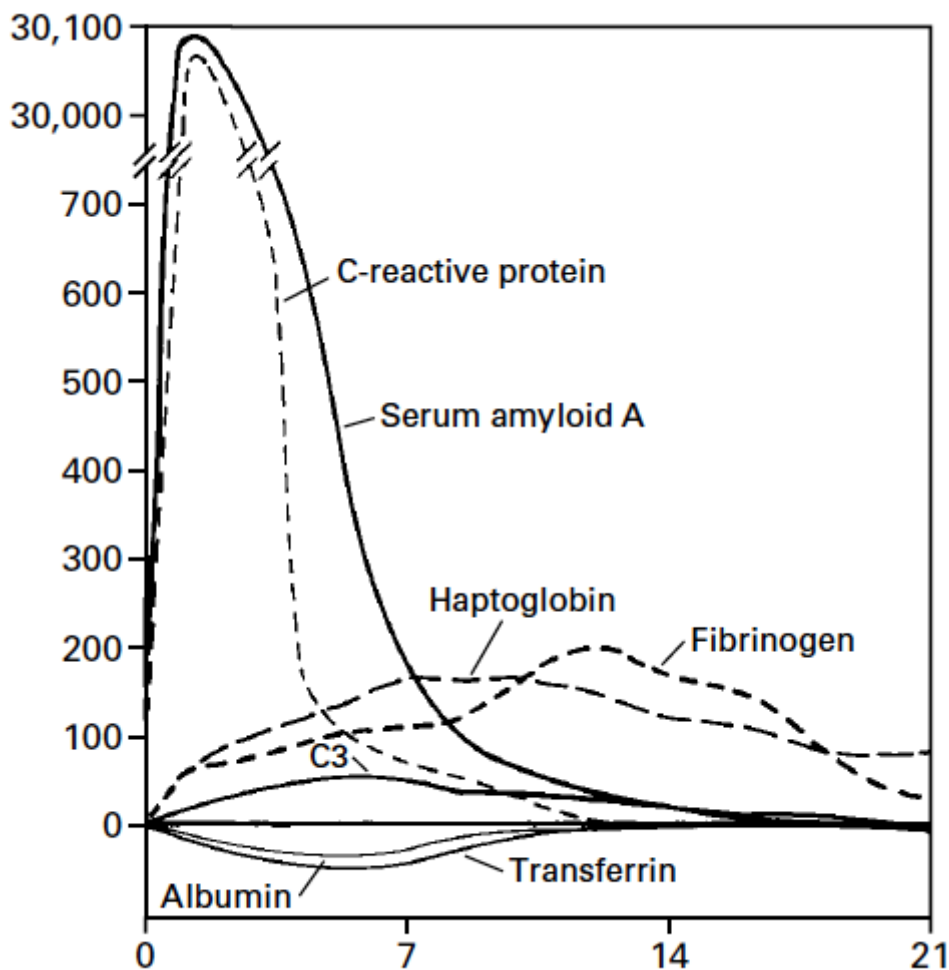
- Cambios neuroendocrinos
 - Fiebre, somnolencia, anorexia
 - Aumento de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina, corticotropina y Cortisol
 - Aumento de la secreción de argina vasopresina
 - Disminución de la producción de factor de crecimiento similar a insulina 1
 - Aumento de la secreción adrenal de catecolaminas
- Cambios hematopoyéticos
 - Anemia de trastornos crónicos
 - Leucocitosis
 - Trombocitosis
- Cambios metabólicos
 - Pérdida de músculo y balance nitrogenado negativo
 - Disminución de gluconeogénesis
 - Osteoporosis
 - Aumento de litogénesis hepática
 - Aumento de lipólisis en tejido adiposo
 - Disminución de la actividad de lipoproteína-lipapasa en el músculo y tejido adiposo
 - Caquexia
- Cambios hepáticos
 - Aumento de la metalotioneina, óxido nítrico sintetasa, hemo-oxigenasa, dismutasa manganeso-superóxido, inhibidor del tejido de las metaloproteinasas
 - Disminución de la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa
- Cambios en los constituyentes no proteicos del plasma
 - Hipozinemia, hipoferremia e hiepcupremia
 - Aumento del retinol plasmático y de las concentraciones de glutatión

Una proteína de la fase aguda ha sido definida como aquella cuyas concentraciones plasmáticas aumenta (proteína positiva de la fase aguda) o disminuye (proteína negativa de la fase aguda) en por lo menos un 25% de su valor normal durante los desórdenes inflamatorios (Morley JJ 1982). Los cambios en la concentración de las proteínas de fase aguda están dados en gran parte por su producción en los hepatocitos. La magnitud

del aumento de la concentración varía desde un 50% en el caso de ceruloplasmina y varios componentes del complemento hasta que se multiplica por 1000 como en el caso de la proteína C reactiva, amiloide A sérico y el precursor plasmático del amiloide A (el principal constituyente de los depósitos secundarios del amiloide) (Figura 2).

FIGURA 2

Modelo de cambios en las concentraciones en plasma de algunas proteínas de la fase aguda después de una inflamación moderada (Gitlin JD 1987).



Las condiciones que comúnmente condicionan a los cambios sustanciales de la concentración de las proteínas de la fase aguda incluyen las infecciones, traumatismos, cirugía, quemaduras, infartos tisulares y cáncer avanzado. Así mismo, ocurren cambios moderados en la concentración después de ejercicio vigoroso, insolación y parto; y aparecen pequeños cambios tras el estrés psicológico y en algunas enfermedades

psiquiátricas (MacS M 1997). Aunque las concentraciones de los reactantes de fase aguda aumentan conjuntamente, no todas aumentan uniformemente en todos los pacientes con la misma enfermedad. Así, un paciente febril puede tener normal el valor de la proteína C reactiva y una discordancia entre la concentración sérica de diferentes reactantes de fase aguda. Esta variación indica que los componentes de los reactantes de fase aguda son regulados individualmente, lo que puede ser explicado en parte por las diferencias en el modelo de producción de citoquinas específicas o sus moduladores en diferentes estados fisiopatológicos.

Las citoquinas son polipéptidos intracelulares producidos por células activadas. La mayoría de citoquinas tienen múltiples fuentes, objetivos, y funciones. Las citoquinas que están producidas durante un proceso inflamatorio son las estimuladoras principales de las proteínas de la fase aguda. Estas citoquinas que están asociadas a la inflamación incluyen la interleuquina 6, interleuquina 1 β , factor de necrosis tumoral α , interferón- γ , factor transformador de crecimiento β (Kushner I 1993) y posiblemente la interleuquina 8 (Wigmore SJ 1997). Estas son producidas por una variedad de tipo de células, pero las más importantes son los macrófagos y monocitos en los lugares inflamados.

La interleuquina 6 es el estimulador principal en la producción de la mayoría de las proteínas de la fase aguda (Gauldie J 1987). Sin embargo, en el ratón, la respuesta de la interleuquina 6 está inhibida; por lo tanto, su rol en estimular la producción de las proteínas de la fase aguda depende de la naturaleza o del lugar del estímulo inflamatorio. Así, la respuesta de la interleuquina 6 está inhibida al inyectar en los ratones la turpentina, pero es normal cuando el estímulo inflamatorio es un lipopolisacárido bacteriano (Fattori E 1994). Este hallazgo indica que los lipopolisacáridos causan la estimulación de otras citoquinas capaces de estimular la producción de proteínas de la fase aguda (Fattori E 1994). La respuesta en el ratón es similar con respecto a la interleuquina 1 β , probablemente porque la interleuquina 1 β es requerida para estimular la producción de interleuquina 6 después de inyectar turpentina (Zheng H 1995). Estos estudios proveen evidencia de que los modelos de producción de citoquinas y de proteínas de la fase aguda responden de manera diferente en las diversas condiciones inflamatorias. La interleuquina 11, el factor inhibitorio de la leucemia, la oncostatina M, el factor neurotrópico ciliar y la cardiotropina 1 tienen probablemente acciones similares sobre la interleuquina 6 (Richards CD 1996).

Las citoquinas funcionan en forma de cascada para la producción de las proteínas de fase aguda. Muchas citoquinas pueden regular la producción de otras citoquinas y la de sus receptores. Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral α es el principal estimulador de la producción de interleuquina 1 en los pacientes con artritis reumatoide (Feldmann M 1996); la interleuquina 1 β puede aumentar o disminuir la expresión de sus propios receptores (Dinarello CA 1996); la respuesta de la interleuquina 6 a la inyección de turpentina en los ratones, requiere de la interleuquina 1 β ; y la interleuquina 6 inhibe la expresión del factor de necrosis tumoral α (Xing Z 1998).

Además, las citoquinas son componentes de una red grande de señalización en la producción de proteínas de la fase aguda. Lo más probable es que las células no sean expuestas a una sola citoquina, sino que la combinación de los mediadores transmita información biológica relevante. Los efectos de las citoquinas sobre las células diana pueden ser inhibidos o reforzados por otras citoquinas, por las hormonas y los antagonistas de receptores de citoquinas. Se ha encontrado que las combinaciones de las citoquinas tienen efectos acumulativos, inhibitorios, o sinérgicos (Mackiewicz A 1991). Por lo tanto, en algunos modelos, la inducción de la proteína C reactiva y amiloide A sérica requiere tanto de la interleuquina 6 o bien de la interleuquina 1 o del factor de necrosis tumoral α ; y la inducción del fibrinógeno por la interleuquina 6 es inhibida por la interleuquina 1, factor de necrosis tumoral α y el factor de crecimiento transformante β (Mackiewicz A 1991). La interleuquina 6 aumenta el efecto de la interleuquina 1 β en la inducción de la expresión de los antagonistas del receptor de la interleuquina 1 (Gabay C 1997), interleuquina 16 e interleuquina 4, inhibiendo así la inducción por parte de otras citoquinas de las proteínas de fase aguda (Loyer P 1993). El receptor soluble de la interleuquina 6 aumenta el efecto del ligando (Mackiewicz A 1992) mientras que otros receptores solubles, como los del factor de necrosis tumoral α y de la interleuquina 1, son inhibitorios. Los glucocorticoides en general aumentan los efectos estimulantes de las citoquinas en la producción de las proteínas de fase aguda (Baumann H 1987), mientras que la insulina disminuye estos efectos en la producción de las proteínas de fase aguda (Campos SP 1994).

La expresión de los genes de las proteínas de fase aguda es regulada principalmente a nivel transcripcional, pero los mecanismos post-transcripcional también participan

(Jiang S-L 1995; Rogers JT 1990). Los cambios post-traslacionales en la glicosilación de las proteínas del plasma durante los estados inflamatorios incluyen alteraciones en la ramificación de oligosacáridos (Van Dijk W 1995), aumento de la sialilación de orosomucoide (de Graaf TW 1993) y disminución de galactosilación de IgG (Dube R 1990). Los cambios en la ramificación de los oligosacáridos son inducidos por citoquinas asociadas con la inflamación, independientemente de sus efectos sobre la producción de proteínas de fase aguda. Finalmente, la eficacia de la secreción de la proteína C-reactiva, un proceso distinto de su síntesis, aumenta considerablemente durante la respuesta de fase aguda (Yue CC 1996).

La fiebre es representativa de los cambios neuroendocrinos que caracterizan la respuesta de fase aguda. A pesar de que varias citoquinas pueden inducir a la fiebre, la interleuquina 6 es la interleuquina principal que se requiere en los pasos finales para la producción de la fiebre (Dinarello CA 1997). Sin embargo, las citoquinas no son los inductores exclusivos de la fiebre. Un reciente descubrimiento indica que la vagotomía subdiafragmática bloquea la fiebre después de la inyección intraperitoneal (no intramuscular) de lipopolisacárido implicado en la transmisión nerviosa en la respuesta febril (Goldbach JM 1997). Otros cambios neuroendocrinos reflejan la compleja interacción de las citoquinas, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y sistema neuroendocrino (Chrousos GP 1995). Por ejemplo, las citoquinas asociadas a la inflamación estimulan la producción de la hormona liberadora de corticotropina, con la consecuente estimulación de la producción de corticotropina y el cortisol, estimulando directamente la glándula suprarrenal. La estimulación de la producción de vasopresina arginina por la interleuquina 6 puede explicar la hiponatremia que se produce durante algunos trastornos inflamatorios.

Los cambios de comportamiento que a menudo acompañan a la inflamación, como anorexia, somnolencia y letargo, son igualmente inducidos por las citoquinas. Los mecanismos neuronales también han sido implicados en la anorexia, como con fiebre, las vías aferentes vagales son necesarias para la inducción de la anorexia después de la inyección intraperitoneal de IL-1b y lipopolisacárido. En la inflamación se produce aumento de las concentraciones plasmáticas de leptina, probablemente en respuesta a la estimulación de los adipocitos por las citoquinas, lo que también puede contribuir a la anorexia (Sarraf P 1997).

Las citoquinas asociadas a la inflamación han sido implicadas en la patogénesis de la anemia de trastornos crónicos; ejemplos de su participación incluyen la disminución de la capacidad de respuesta de los precursores de los eritrocitos a la eritropoyetina, disminución de la producción de eritropoyetina, y el deterioro en la movilización de hierro desde los macrófagos (Means RT Jr 1995). La hipoferremia resulta en gran medida del secuestro de hierro en los macrófagos dado por la apoferritina producida en respuesta a las citoquinas asociadas a la inflamación como la interleuquina 4 y 13 (Weiss G 1997). La trombocitosis en la inflamación parece ser causada por la interleuquina 6 (Zeidler C 1992). Finalmente, la caquexia y la pérdida de masa muscular que ocurre en enfermedades crónicas inflamatorias severas, resulta de la pérdida de músculo esquelético, tejido adiposo y masa ósea. La interleuquina 1 β , interleuquina 6, factor de necrosis tumoral α contribuyen a estos procesos (Tai H 1997; Moldawer LL 1997; Hardardottir I 1994).

Las citoquinas asociadas a la inflamación también alteran muchos componentes intracelulares hepáticos, incluyendo a la óxido nítrico sintetasa, manganeso superóxido dismutasa y microsomal hemooxigenasa. La interleuquina 6 aumenta la producción de la proteína ligadora de metales metalotioneína, con el consecuente aumento de la ligadura de zinc y la hipozincemia. La interleuquina 1 β y el factor de necrosis tumoral α disminuyen la expresión de los receptores de la hormona de crecimiento en el hepatocito con la consiguiente disminución de la hormona de crecimiento y las bajas concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento insulínico tipo I (Wolf M 1996). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la interleuquina 6 tienen bajas concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento insulínico tipo I y son más pequeños que los ratones normales. Este hallazgo sugiere que el aumento de la producción de citoquinas asociadas con la inflamación podría explicar, al menos en parte, un menor crecimiento de los niños con enfermedades inflamatorias crónicas (De Benedetti F 1997).

La suposición de que los cambios en las concentraciones plasmáticas de proteínas de fase aguda son beneficiosos, se basa en gran medida de las capacidades funcionales conocidas de las proteínas y en la especulación lógica de cómo éstos podrían servir para fines útiles en la inflamación, curación, o en la adaptación a un estímulo nocivo. La

inflamación es un proceso complejo que involucra muchos tipos de células y moléculas, algunas de las cuales inician, amplían o mantienen el proceso; así como otras lo atenúan y lo resuelven. Algunas de las moléculas que participan son multifuncionales y contribuyen tanto al aumento como a la disminución de la inflamación en diferentes puntos de su evolución (Kushner I 1998).

Las acciones del amiloide A sérico, otra importante proteína de la fase aguda, son en gran parte desconocidas. El amiloide A sérico se compone de una familia de apolipoproteínas que rápidamente se une a las lipoproteínas de alta densidad después de su síntesis y tienen el potencial de influir en el metabolismo del colesterol en los estados inflamatorios (Malle E 1996; Banka CL 1995). El amiloide sérico A también es el causante de la adhesión y quimiotaxis de los fagocitos y linfocitos; y puede contribuir a la inflamación en las arterias coronarias ateroscleróticas mediante el aumento de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (Berliner JA 1995).

Varias proteínas de fase aguda inician o mantienen la inflamación. Los componentes de la vía clásica del complemento, muchos de los cuales son proteínas de fase aguda, tienen funciones proinflamatorias, al igual que la lectina fijadora de la manosa, un componente del complemento reconocido recientemente que interviene en la fase aguda. La activación del complemento lleva a la quimiotaxis, la exudación de proteínas plasmáticas en los sitios de inflamación, y la opsonización de agentes infecciosos y las células dañadas. Del mismo modo, los factores estimuladores de las colonias de granulocitos aumenta la respuesta inflamatoria al aumentar el número de precursores de granulocitos en la médula ósea y por la activación de granulocitos maduros.

En contraste, otras proteínas de fase aguda pueden tener acciones antiinflamatorias. Por ejemplo, los antioxidantes: haptoglobina y hemopexina, protegen contra las especies reactivas de oxígeno. Ambas, el inhibidor de la $\alpha 1$ proteasa y la $\alpha 1$ antitripsina, antagonizan la actividad de las enzimas proteolíticas. La $\alpha 1$ antitripsina también inhibe la generación de anión superóxido (Kilpatrick L 1992). La cicatrización puede ser influenciada por dos proteínas de fase aguda: el fibrinógeno que causa la adhesión de células endoteliales, así como la difusión y proliferación de las células esenciales para la reparación de tejidos; mientras que la haptoglobina participa en la reparación de la herida mediante la estimulación de angiogénesis (Cid MC 1993).

No está claro que ventajas funcionales puedan derivarse de la disminución de las concentraciones plasmáticas de las proteínas negativas de la fase aguda. Es lógico suponer que la necesidad de desviar los aminoácidos disponibles para la producción de otras proteínas de fase aguda explica la disminución en la producción de las proteínas plasmáticas que no se requieren para la defensa del huésped. Así, la transtiretina, una proteína negativa de la fase aguda, inhibe la producción de interleuquina 1 por los monocitos y las células endoteliales (Borish L 1992), por lo que una disminución de esta en el plasma puede ser proinflamatoria.

Es posible especular sobre los efectos beneficiosos de otros fenómenos de fase aguda. La somnolencia asociada a estados inflamatorios puede reducir la demanda de energía. El valor adaptativo de la fiebre se ha atribuido tanto a la mejora de la inmunidad y la estabilización de la membrana celular (Kluger MJ 1997). Los glucocorticoides tienen un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante la enfermedad severa y puede modular la respuesta inmune e inflamatoria a los diferentes estímulos nocivos. El aumento de las concentraciones plasmáticas de lípidos puede proporcionar nutrientes a las células involucradas en la defensa del huésped y sustratos para la regeneración de las membranas destruidas. Además, las lipoproteínas circulantes pueden unirse y disminuir los efectos tóxicos del lipopolisacárido, participando así en la defensa contra microorganismos (Hardardottir I 1994). El aumento de la producción de hemo oxigenasa y la superóxido dismutasa de manganeso pueden limitar la lesión tisular mediada por oxidante, mientras que el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 antagoniza los efectos destructivos de las metaloproteinasas.

Al igual que con todos los fenómenos asociados con la inflamación, la respuesta de fase aguda no es uniformemente beneficiosa, pues un ejemplo de esto es la anemia y deterioro del crecimiento que ya han sido mencionados anteriormente. Así, al extremo de esto, los cambios inducidos por citoquinas asociadas a la respuesta de fase aguda pueden ser fatales, provocando por ejemplo el shock séptico (Bone RC 1996). Además, la persistencia de la respuesta de fase aguda debido a la estimulación a largo plazo, como en el cáncer avanzado y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, puede llevar a alteraciones metabólicas que en última instancia, dan lugar a la caquexia. Por último,

la amiloidosis secundaria ha sido reconocida como una consecuencia nociva de la elevación del amiloide A en algunos pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.

En los pacientes hospitalizados suelen ser comunes tanto la anemia y la hipoalbuminemia causadas por la inflamación. La estimación de otros cambios en las proteínas de fase aguda, a pesar de la falta de especificidad diagnóstica, es útil para los médicos, porque dichos cambios reflejan la presencia y la intensidad de un proceso inflamatorio. Por lo tanto, las mediciones de la PCR en el plasma pueden ayudar a diferenciar las condiciones inflamatorias de las no inflamatorias y son útiles en el manejo de la enfermedad del paciente, ya que la concentración refleja a menudo la respuesta y la necesidad de intervención terapéutica. Por último, en algunas enfermedades, como la artritis reumatoide, las mediciones seriadas de proteína C reactiva tienen un valor pronóstico (van Leeuwen 1994). Al evaluar los resultados de laboratorio, los médicos deben ser conscientes de que algunos laboratorios reportan las concentraciones de proteína C reactiva en miligramos por litro y otros en miligramos por decilitro. Las concentraciones del amiloide A sérico son generalmente paralelas a las de la proteína C-reativa, aunque algunos estudios indican que el amiloide A sérico es un marcador más sensible de inflamación (Malle E 1996). En la actualidad, los ensayos sobre el amiloide sérico A no están ampliamente disponibles.

Las concentraciones plasmáticas de citoquinas y receptores de citoquinas se han estudiado en pacientes con enfermedades inflamatorias. La medición de citoquinas en el plasma es difícil, en parte debido a su corta vida media y a la presencia de factores de bloqueo (May LT 1992; Arend WP 1994). Las concentraciones de interleuquina 6 en plasma están elevadas en pacientes con varias enfermedades inflamatorias, pero a excepción de la rapidez con que ocurre el cambio, la medición de plasma de estas concentraciones de interleuquina 6 no tienen ventaja evidente sobre la medición de la PCR. Informes de los distintos patrones de respuesta inmune de las citoquinas en diferentes estadios de enfermedad plantean la posibilidad de que las determinaciones de citoquinas, en última instancia, pueden tener valor diagnóstico (Gabay C 1997; Gabay C 1994). Hasta que estén disponibles estudios adicionales, el alto coste y la disponibilidad limitada, van en contra de la medición de las citoquinas y sus receptores en la práctica clínica.

1.3. Fracaso terapéutico

El término “neumonía que no responde” se utiliza para definir una situación en la que está presente una respuesta clínica inadecuada a pesar del tratamiento antibiótico. La falta de una clara y válida definición de la neumonía que no responde, hace que esta sea difícil de estudiar. La falta de respuesta también varía según el sitio de tratamiento. Esta respuesta inadecuada en pacientes ambulatorios es muy diferente de la de los pacientes ingresados en la UCI. El tiempo de evaluación también es importante; así, la fiebre persistente después del primer día de tratamiento es muy diferente a la fiebre persistente (o recurrente) en el día 7 de tratamiento. La tabla 8 proporciona una evaluación de las causas de falta de respuesta al tratamiento empírico en la NAC (Normativas SEPAR 2010).

TABLA 8

Causas de falta de respuesta al tratamiento empírico en la NAC (Rodríguez de Castro F 2004; Menéndez R 2003)

Tratamiento inapropiado o ineficaz
Patógenos resistentes al tratamiento antimicrobiano o no cubiertos ^a
Patógenos infrecuentes (hongos, parásitos, micobacterias)
Duración, posología o vía de administración inapropiada
Falta de cumplimiento
Alteración de los mecanismos de defensa
Locales. Neumonía recurrente ^b
Inmunodeficiencias sistémicas
Presencia de complicaciones
Empiema
Focos sépticos a distancia ^c
Flebitis o infecciones por catéter
Fiebre por fármacos
Neumonía nosocomial
Otras complicaciones no infecciosas ^d
Diagnóstico incorrectos
Embolia pulmonar. Infarto pulmonar
Carcinoma broncogénico o metastático
Edema agudo de pulmón
Hemorragia pulmonar
Neumonía eosinófila
Neumonía por hipersensibilidad
Neumonitis intersticial aguda
Vasculitis pulmonares
Neumonía organizada criptogénica
Secuestro pulmonar
Cuerpo extraño

^aConsiderar microorganismos atípicos si no están cubiertos. Muchas de las pautas propuestas tampoco cubren adecuadamente *S.aureus*. En algunas regiones, las cepas de *H. influenzae* productor de betalactamasas puede superar el 30%. Otros patógenos pueden hacerse resistentes durante el tratamiento.

^bLa neumonía recurrente es la que vuelve a aparecer tras un período asintomático y después de la resolución radiológica. Ocurre sobre todo en pacientes con EPOC, bronquiectasias, cardiopatías, fibrosis quística e inmunodeficiencias. Si aparecen siempre en el mismo lóbulo, se debe sospechar la coexistencia de una obstrucción bronquial.

^cMeningitis, artritis séptica, pericarditis, endocarditis.

^dInsuficiencia renal o cardíaca, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPOTESIS

La PCR constituye un sensible marcador inespecífico de inflamación que ha sido utilizada en diversos escenarios clínicos. En el contexto de la NAC, la PCR ha demostrado ser una herramienta de ayuda para el clínico tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, hasta la fecha, su utilidad en pacientes que no responden al tratamiento antibiótico inicial no ha sido evaluada.

2.2. OBJETIVOS

Dada la dificultad para diferenciar entre la respuesta lenta al tratamiento y el verdadero fracaso terapéutico en los pacientes con NAC que no responden al tratamiento inicial, y los costes derivados de un error en su clasificación, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

1. Analizar el comportamiento de la PCR en sangre en los pacientes con NAC entre los días 1 y 4 de su ingreso.
2. Conocer la utilidad de la PCR para diferenciar entre respuesta lenta al tratamiento y fracaso terapéutico en los pacientes con NAC que no responden al tratamiento inicial.

3. MATERIALES Y METODOS

Entre octubre del 2005 y abril del 2006, se realizó un estudio multicéntrico prospectivo observacional en cinco hospitales españoles. Los hospitales involucrados en el estudio fueron los siguientes: Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida), Hospital Virgen de la Luz (Cuenca), Consorci Hospitalari de Mataró (Barcelona), Hospital General Yagüe (Burgos), Hospital Universitari Josep Trueta (Girona) y Hospital Universitario de Getafe (Madrid).

La cohorte de estudio se compuso de pacientes adultos (18 años de edad o mayores) hospitalizados con diagnóstico principal de NAC. Los criterios de inclusión fueron un cuadro clínico compatible con NAC, teniendo por lo menos dos síntomas clínicos (fiebre $> 38^{\circ}$ C, tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea) y la aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax. Los criterios de exclusión incluyeron:

1. Pacientes hospitalizados por cualquier causa en los últimos 15 días.
2. Pacientes con inmunosupresión (incluyendo el uso de corticosteroides ≥ 15 mg / día de prednisona o su equivalente durante más de 15 días, o dosis acumulada de prednisona ≥ 700 mg, neutropenia $< 500/\text{mm}^3$ no atribuible a la NAC, y la infección por el VIH con un recuento de CD4 $< 100/\text{mm}^3$)
3. Pacientes dados de alta en las primeras 72 horas del comienzo del tratamiento.
4. Pacientes que murieron o fueron transferidos a la UCI por insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica en las primeras 72 horas del ingreso.

3.1. Protocolo de estudio

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de cada institución, y se obtuvo el consentimiento verbal informado de cada paciente. En la visita inicial al servicio de urgencias (día 1), se obtuvo la información demográfica (edad, sexo), historia clínica (comorbilidad, ingesta previa de antibióticos, enfermedad actual) y examen físico con recogida de los signos vitales (temperatura, presión arterial, pulso y frecuencia respiratoria), exploración por aparatos y pulsioximetría en cada uno de los pacientes. Además de los análisis de sangre inicial (donde se determinaron el hemograma con fórmula y recuento, funciones renal y hepática, así como iones), se obtuvo una muestra sanguínea para la medición de PCR. Los estudios microbiológicos incluyeron 2 hemocultivos y tinción de Gram y cultivo de esputo cuando la muestra estuviera

disponible. Además se realizaron pruebas de detección de antígenos en orina para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, así como serología para la identificación de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *L. pneumophila*, *Coxiella burnetii* e *Influenza* en 2 muestras separadas por 4 semanas. Se consideraron diagnósticos un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos IgG o una sola determinación con títulos de IgG $>1/512$ por inmunofluorescencia (para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*), o IgG $>1/20$ por fijación de complemento (para *C. burnetii*, *C. psittaci* y virus *Influenza A*). La determinación de antígenos para *Influenza A* en frotis nasofaríngeo no estuvo disponible en todos los centros.

Para la estratificación de gravedad de la NAC en cada paciente se utilizó el Índice de Severidad de la Neumonía (PSI) (tabla 2) (Fine MJ, 1997). Dicho índice clasifica a los pacientes en 5 grupos de menor a mayor riesgo de muerte a 30 días: grupo I (0,1%), grupo II (0,6%), grupo III (0,9-2,8%), grupo IV (8,2-9,3%) y grupo V (27-29,2%). Para ello, utiliza un sistema de puntuación asignada a diversos parámetros demográficos (edad, sexo, institucionalización), clínicos (antecedentes de neoplasia, hepatopatía enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal), físicos (nivel de conciencia, temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y presión arterial) y de las pruebas complementarias (pH, BUN, sodio, hematocrito, pO₂ y existencia o no de derrame pleural). La hospitalización del enfermo se aconseja en los pacientes asignados a clases IV y V, y no se aconseja en los pacientes asignados a la clase I. A los pacientes asignados a las clases II y III, se recomienda tratamiento domiciliario previa breve estancia en unidad de observación en urgencias. En cualquier caso, la hospitalización de los enfermos con NAC dependió del juicio del clínico responsable.

TABLA 2

Estratificación del riesgo de mortalidad (PSI)

	Puntuación	
Edad hombres	Años	
Edad mujeres	Años – 10	
Asilo o residencia	+ 10	
Neoplasia (*)	+ 30	
Hepatopatía (**)	+ 20	
ICC (***)	+ 10	
Enfermedad cerebrovascular	+ 10	
Enfermedad renal	+ 10	
Alteración de consciencia (****)	+ 20	
FR ≥ 30 por minuto	+ 20	
TAS < 90 mm Hg	+ 20	
Temperatura < 35 ó > 40° C	+ 15	
FC ≥ 125 por minuto	+ 10	
pH arterial < 7.35	+ 30	
BUN ≥ 30 mg/dl	+ 20	
Na < 130 mEq/L	+ 20	
Glucosa > 250 mg/dL	+ 10	
Hematocrito < 30%	+ 10	
pO2 < 60 mm Hg	+ 10	
Derrame pleural	+ 10	
Clase de riesgo Fine	Puntuación	Muerte 30 días, %
Clase I	Si < 50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hepática o renal	0,1
Clase II	< 70	0,6
Clase III	71-90	0,9-2,8
Clase IV	91-130	8,2-9,3
Clase V	> 130	27-29,2

La terapia antimicrobiana se inició en el departamento de urgencias según el juicio clínico del médico. En nuestro país se recomienda la administración de un antibiótico β -lactámico asociado a un macrólido, o solamente una quinolona de tercera generación para la población general. Para la población con riesgo de infección por microorganismos no habituales como *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias o MRSA se recomienda la utilización de combinaciones de 2 fármacos anti-pseudomónicos como piperacilina-tazobactam + levofloxacino y vancomicina o linezolid en caso de alta prevalencia de MRSA en la región (Alfageme L 2010). Para pacientes con riesgo de infección por anaerobios (enfermedades neurológicas, disfagia, alcoholismo) se recomienda utilizar amoxicilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam como betalactamámico.

Todos los pacientes fueron controlados a diario durante su estancia en el hospital. Después de 72 horas de tratamiento antibiótico (día 4), se extrajo de cada paciente una muestra de sangre para llevar a cabo una segunda determinación de PCR, cuyos resultados no fueron enviados a los clínicos responsables. Se clasificó a los pacientes según su comportamiento clínico en respondedores y no respondedores al tratamiento antibiótico inicial. Dentro del grupo de pacientes no respondedores se incluyó a aquellos pacientes que cumplían al menos una de las siguientes condiciones:

1. Temperatura $> 37,2^{\circ} \text{C}$
2. Frecuencia cardíaca > 100 latidos / minuto
3. Frecuencia respiratoria > 24 respiraciones / minuto
4. Presión arterial sistólica < 90 mm Hg
5. Saturación de oxígeno $< 90\%$ o de la presión parcial de oxígeno arterial < 60 mm Hg (Lehtomaki K 1988). A los pacientes con oxígeno domiciliario se les consideró como estabilizados cuando la necesidad de oxígeno fue la misma que antes de su ingreso.

Los médicos responsables de los pacientes realizaron el manejo de la NAC según su criterio clínico. Al final del proceso, los pacientes que no respondieron fueron clasificados en 2 grupos:

a) fracaso terapéutico verdadero, cuando se cambió el tratamiento antibiótico inicial o se realizaron procedimientos terapéuticos (ej. colocación de tubo de drenaje pleural).

b) respuesta lenta al tratamiento, cuando se consiguió la estabilidad clínica sin cambios en el tratamiento antibiótico inicial. La simplificación del tratamiento antibiótico empírico, para cubrir microorganismos específicos obtenidos de los estudios microbiológicos iniciales, no se consideró como un cambio de tratamiento inicial.

Durante el estudio, se recogieron todas las pruebas complementarias tanto microbiológicas (cultivos de diversos territorios) como no microbiológicas (toracentesis, broncoscopia, TC) a las que fueron sometidos los pacientes. Además, se evaluaron los siguientes parámetros evolutivos: días en conseguir la estabilidad clínica, días de hospitalización y mortalidad intrahospitalaria.

Las muestras de sangre para PCR se analizaron mediante un ensayo turbidimétrico de partículas comercializadas como Tina-quant®, siguiendo las indicaciones del fabricante (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). El rango de detección de la PCR fue de 1 a 800 mg / L.

3.2. Análisis estadístico

Los resultados fueron reportados como medias (DE) o mediana (cuartiles) según la necesidad. Las comparaciones entre grupos se realizaron con las pruebas de χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables categóricas; y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney para las variables continuas. Todas las comparaciones estadísticas se llevaron a cabo en un nivel de significancia de 0,05. Se analizaron la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo (con intervalos de confianza basado en la distribución binomial exacta), así como el área bajo la curva (ROC, características operativas del receptor), para la comparación de las pruebas de predicción. Los datos fueron analizados con R y entorno para el cálculo estadístico (versión 2.9.0).

4. RESULTADOS

4.1. Características generales de la población

Durante el período de estudio, se eligieron 337 pacientes para su inclusión. Sin embargo, 6 pacientes fueron excluidos debido a que habían sido dados de alta del hospital en los últimos 15 días, 8 eran inmunodeprimidos, 20 fueron dados de alta dentro de las primeras 72 horas de tratamiento, y 18 pacientes murieron o fueron transferidos a la UCI por insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica en las primeras 72 horas del ingreso.

La población final del estudio fue de 285 pacientes. De ellos, 171 (60,0%) eran mayores de 65 años, y la relación hombre / mujer fue de 2,2:1. De acuerdo con la puntuación de gravedad PSI, los pacientes fueron clasificados como sigue: clase de riesgo I (28 pacientes), II (64 pacientes), III (69 pacientes), IV (105 pacientes) y V (19 pacientes). Se identificó el agente etiológico en 99 pacientes (34,7%). Los microorganismos identificados fueron: *Streptococcus pneumoniae* 63, *Legionella pneumophila* 12 enfermos, *Chlamydomphila pneumoniae* 8, *Pseudomonas aeruginosa* 5, Enterobacterias 5, *Mycoplasma pneumoniae* 3, *Coxiella burnetii* 2, *Haemophilus influenzae* 1.

4.2. Evolución de la población analizada

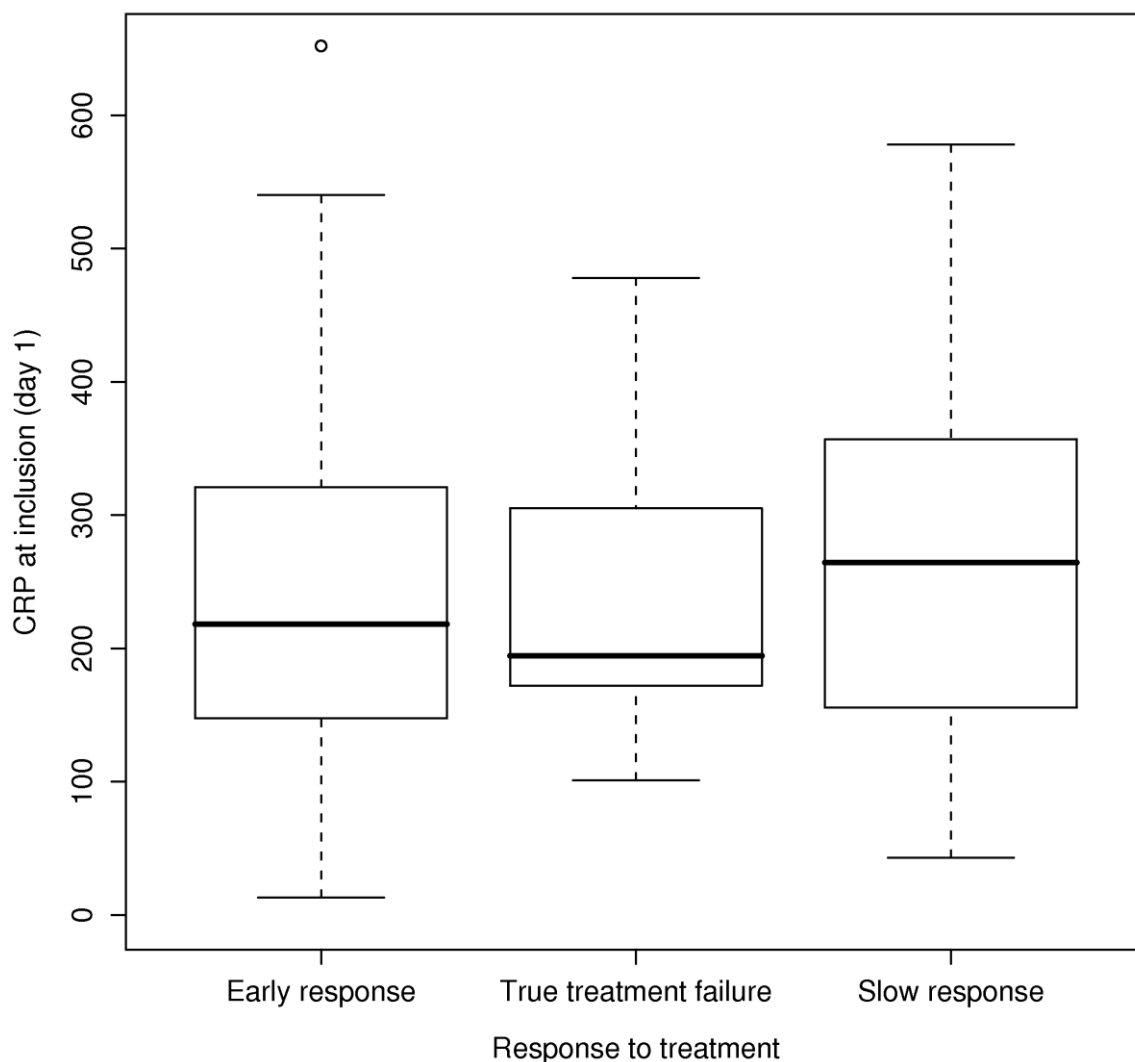
La evolución de los enfermos fue la siguiente: para el día 4 del ingreso, 207 (72,6%) pacientes habían alcanzado la estabilidad clínica y 78 (27,4%) no la habían alcanzado.

Los valores de PCR al ingreso (día 1) se muestran en la Figura 3. Como se puede apreciar no se encontraron diferencias en los niveles de PCR entre pacientes con respuesta temprana (218,0 mg / L, IQR 147,5 a 321,0), fracaso de tratamiento verdadero (194,5 mg / L, IQR 175,8 -291,3) y respuesta lenta (264,5 mg / L, IQR 156,3 - 352.5) ($p = 0,27$).

En el día 1, no se encontraron diferencias en la frecuencia de pacientes con edad mayor de 65 años (62,5% vs 72,7%, $p = 0,44$), en la frecuencia de mujeres (30,4% vs 40,9, $p = 0,42$), en el porcentaje de enfermos con $PSI > 3$ (50% vs 72.7%, $p = 0,08$), ni en los valores de PCR (264,5 mg/L vs 194,5 mg/L, $p = 0,408$) entre los pacientes con respuesta lenta y fracaso terapéutico verdadero (Tabla 11).

FIGURA 3

Distribución (mediana, cuartiles, rango) de valores en plasma de proteína C reactiva al ingreso (día 1) entre los grupos de estudio



Los valores atípicos se representan por separado (círculos abiertos) y se incluyeron en el análisis. Niveles de PCR entre pacientes con respuesta temprana (218,0 mg / L, IQR 147,5 a 321,0), fracaso de tratamiento verdadero (194,5 mg / L, IQR 175,8 -291,3) y respuesta lenta (264,5 mg / L, IQR 156,3 - 352,5) ($p = 0,27$).

Entre los 78 pacientes que no habían alcanzado la estabilidad clínica para el día 4, 56 (71,8%) se curaron sin cambios en la terapia antibiótica inicial (pacientes con respuesta lenta), y a 22 pacientes (28,2%) se les tuvo que cambiar el tratamiento antibiótico

empírico inicial (pacientes con verdadero fracaso del tratamiento). La comparación entre ambos grupos se muestra en la tabla 9. Se encontraron diferencias en el comportamiento de la PCR (había disminuido en el 92,9% vs 36,4%, $p < 0,001$), así como en la presencia de taquipnea (33,9% vs 68,2%, $p < 0,01$) e hipoxemia (30,4% vs 63,6%, $p = 0,01$) para el día 4 entre los pacientes con respuesta lenta y fracaso terapéutico verdadero, respectivamente. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la presencia de fiebre (60,7% vs 68,2%, $p = 0,61$), taquicardia (35,7% vs 45,5%, $p = 0,44$), ni hipotensión (10,7% vs 9,1%, $p = 1,00$), para el día 4 entre los pacientes con respuesta lenta y fracaso terapéutico verdadero, respectivamente.

Los dos grupos no mostraron diferencias entre el número de exploraciones complementarias realizadas: tomografía computarizada (25% vs 45,5, $p = 0,09$), broncoscopia (7,1% vs 13,6%, $p = 0,37$), hemocultivos y cultivos de esputo (87,5% vs 77,2%, $p = 0,26$), toracocentesis (17,9% vs 9,1%, $p = 0,71$), y colocación de tubo de drenaje pleural (0% vs 4,5%, $P = 0,09$) entre los pacientes con respuesta lenta y fracaso terapéutico verdadero, respectivamente.

Desde el punto de vista evolutivo, se encontraron diferencias en los días en alcanzar la estabilidad clínica (5 vs 7 días, $p = 0,00$), estancia hospitalaria (10 vs 12,5, $p = 0,06$) y en la mortalidad (0% vs 40,9%, $p < 0,001$), entre los pacientes con respuesta lenta y fracaso terapéutico verdadero, respectivamente (Tabla 9).

TABLA 9

Comparación entre pacientes con respuesta lenta al tratamiento y verdadero fracaso terapéutico

	Respuesta lenta n (%) n = 56	Verdadero fracaso terapéutico n (%) n = 22	Valor p
Parámetros presentes en el día 1			
Mayores de 65 años	35 (62.5)	16 (72.7)	0.440
Mujeres	17 (30.4)	9 (40.9)	0.429
Pneumonia Severity Index > 3	28 (50.0)	16 (72.7)	0.081
Valor de PCR en el día 1 (mg/L) *	264.5 (156.2 - 352.5)	194.5 (175.8-291.2)	0.408
Parámetros presentes en el día 4			
Fiebre	34 (60.7)	15 (68.2)	0.610
Taquicardia	20 (35.7)	10 (45.5)	0.449
Taquipnea	19 (33.9)	15 (68.2)	0.010
Hipotensión	6 (10.7)	2 (9.1)	1.000
Hipoxemia	17 (30.4)	14 (63.6)	0.010
Disminución de PCR	52 (92.9)	8 (36.4)	<0.001
Exploraciones complementarias			
Tomografía computarizada	14 (25.0)	10 (45.5)	0.093
Broncoscopia	4 (7.1)	3 (13.6)	0.379
Estudio microbiológico**	49 (87.5)	17 (77.2)	0.262
Colocación de tubo de drenaje pleural	0 (0.0)	1 (4.5)	0.098
Aspiración transtorácica	0 (0.0)	1 (4.5)	0.098
Toracocentesis	10 (17.9)	2 (9.1)	0.718
Parámetros de resultado			
Días en conseguir estabilidad	5 (5-6.3)	7 (6-9)	0.006
Días de hospitalización	10 (7-14)	12.5 (9.3-20.8)	0.06
Mortalidad	0 (0.0)	9 (40.9)	<0.001

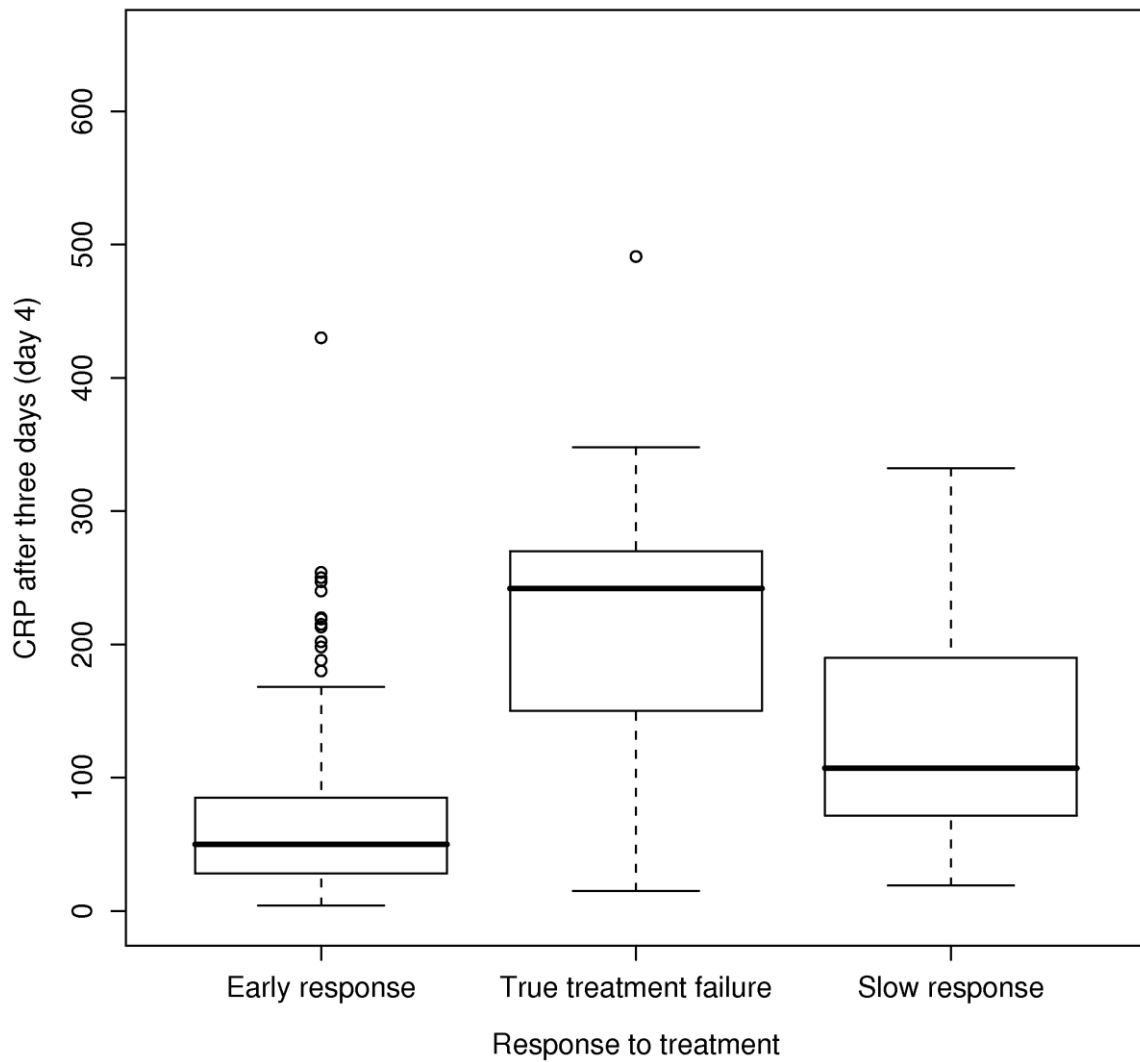
* El valor de la PCR está descrito como mediana

** Hemocultivos y cultivo de esputo

Para el día 4, los valores plasmáticos de PCR en pacientes con fracaso terapéutico verdadero (242,0 mg / L, IQR 154,5 - 267,5) fueron mayores que los encontrados en los enfermos con respuesta temprana (50,0 mg / L, IQR 28,0-85,0) y con respuesta lenta (107,0 mg / L, IQR 71,8- 187,0) ($p < 0,0001$) (Figura 4).

FIGURA 4

Distribución (mediana, cuartiles, rango) de valores en plasma de proteína C reactiva en el día 4 entre los grupos de estudio



Los valores atípicos se representan por separado (círculos abiertos), y se han incluido en el análisis. Los valores de PCR se dan en mg / L. Los valores de PCR en pacientes con verdadero fracaso de tratamiento (242.0 mg/L, rango IQR 154.5 - 267.5) eran más altos que aquellos encontrados en los pacientes con respuesta temprana al tratamiento (50.0 mg/L, IQR 28.0 - 85.0) y en pacientes con respuesta lenta al tratamiento (107.0 mg/L, IQR 71.8 - 187.0) ($p < 0.0001$).

La causa del verdadero fracaso del tratamiento fue identificada en 10 pacientes (45,4%): en 6 casos se aisló un microorganismo que no estaba cubierto por el tratamiento empírico inicial (*Pseudomonas aeruginosa* (2), bacilos entéricos Gram-negativos (2), *L. pneumophila* (1), *C. burnetii* (1), 2 pacientes desarrollaron empiema y se tuvo que colocar un tubo de drenaje pleural; y en 2 pacientes se realizó el diagnóstico definitivo de neumonía organizativa criptogénica.

4.3. Modelos de predicción de pacientes con fracaso terapéutico

En resumen, después de 72 horas de tratamiento (día 4), los niveles de PCR habían disminuido en 204 (98,5%) pacientes con respuesta temprana al tratamiento, en 52 (92,9%) enfermos con respuesta lenta al tratamiento y sólo en 7 (31,8%) pacientes con verdadero fracaso al tratamiento. Para identificar a los pacientes con verdadero fracaso del tratamiento, las características operativas de un aumento en los niveles plasmáticos de PCR entre los días 1 y 4 fueron las siguientes: la sensibilidad de 68,2% (IC 95%, 45,1-86,1), especificidad del 92,9% (IC 95% 82,7 a 98,0), valor predictivo positivo del 88,1% (IC 95%, 77,1 a 95,1) y valor predictivo negativo 78,9% (IC 95%, 54,4 a 93,9). El área bajo la curva ROC obtenida con este modelo fue de 0,80 (IC 95% 0,78 a 0,96).

Para aumentar las características operativas de la PCR, se calculó un modelo de predicción añadiendo la variable “taquipnea” (frecuencia respiratoria > 24 respiraciones por minuto al 4º día). En este modelo, un aumento en los valores de PCR entre los días 1 y 4, o una disminución en los valores de PCR, pero en presencia de taquipnea, identificó a los pacientes con verdadero fracaso terapéutico con una sensibilidad del 90,9% (IC del 95%, 70,8 a 98,9), especificidad 58,9% (IC 95%, 45,0 a 71,9), valor predictivo positivo del 46,5% (IC 95%, 31,2 a 62,3), y el valor predictivo negativo 94,3% (IC 95%, 80,8 a 99,3). El área bajo la curva ROC obtenida con este modelo fue de 0,87 (IC 95%, 0,780 a 0,966).

En la tabla 10, se indican las características operativas de los diversos modelos junto con la recomendada por la *British Thoracic Society*. En orden de mayor a menor área bajo la curva ROC, los modelos de predicción de fracaso terapéutico en nuestro estudio fueron: a) aumento de la PCR o disminución de la PCR pero acompañada de taquipnea (0.87); b) aumento de la PCR (0.80); c) taquipnea en día 4 (0.71); y d) PCR no disminuye más del 50% con respecto al día 1 (0.71).

TABLA 10

Características operativas de proteína C reactiva en diferentes modelos para identificar pacientes con NAC y fracaso terapéutico verdadero tras 3 días de tratamiento antibiótico

Día 4	Valor predictivo positivo % (CI 95%)	Valor predictivo negativo % (CI 95%)	Sensibilidad % (CI 95%)	Especificidad % (CI 95%)	AUC % (CI 95%)
PCR no disminuyó en más de 50% (en comparación con la PCR del día 1)*	42.6 (28.3-57.8)	93.5 (78.6-99.2)	90.9 (70.8-98.9)	51.8 (38.8-65.3)	71.3 (62.3-80.4)
PCR aumenta (en comparación con la PCR del día 1)	78.9 (54.4-93.9)	88.1 (77.1-95.1)	68.2 (45.1-86.1)	92.9 (82.7-98.0)	80.5 (70.1-91.0)
taquipnea** únicamente	44.1 (28.8-60.5)	84.0 (70.6-92.0)	68.1 (47.3-83.6)	66.0 (53.0- 77.0)	71.8 (64.1-79.4)
Aumento de PCR o disminución de PCR acompañada de taquipnea en el día 4 (en comparación con la PCR del día 1)	46.5 (31.2-62.3)	94.3 (80.8-99.3)	90.9 (70.8-98.9)	58.9 (45.0-71.9)	87.3 (78.0-96.6)

* Modelo sugerido por la British Thoracic Society

** Taquipnea > 24 respiraciones / min

En nuestro estudio, se realizaron 134 pruebas complementarias a 78 pacientes que no habían alcanzado la estabilidad clínica al día 4. Es decir, 1,7 pruebas complementarias por paciente. Si asumimos que podríamos identificar a los pacientes con respuesta lenta mediante una 2º determinación de PCR, se habrían realizado 77 pruebas menos, lo que

significa una reducción del 57,4% en la realización de pruebas complementarias (entre éstas, 14 TC y 4 broncoscopias).

5. DISCUSSION

La NAC que no responde al tratamiento constituye un reto para el clínico. Ante esta situación, suelen tenerse en cuenta una o varias de las siguientes actuaciones: transferir al paciente a un nivel superior de cuidados, realizar más pruebas diagnósticas o cambiar el tratamiento antibiótico inicial (Mandell LA 2007). Sin embargo, la falta de existencia de estudios prospectivos sobre pacientes con NAC que no responden al tratamiento, hace aún más difícil la toma de decisiones. En este contexto, los resultados de nuestro estudio, permiten aportar al clínico una herramienta útil que ayuda a identificar a los pacientes con fracaso terapéutico verdadero de entre todos aquellos que no han conseguido la estabilización tras un tratamiento antibiótico inicial. Así, se observó que el aumento de los niveles de PCR en plasma entre los días 1 y 4 del ingreso hospitalario hacía más probable la existencia de un fracaso terapéutico verdadero (curva ROC = 0.80). Por el contrario, un descenso de los niveles de PCR en el mismo periodo, orientaba la situación como una respuesta lenta al tratamiento, haciendo probablemente innecesaria la realización de más pruebas diagnósticas.

5.1. Fracaso terapéutico

Aunque es difícil de definir la falta de respuesta al tratamiento, esta no es infrecuente. En general, entre un 6-28% de los pacientes hospitalizados con NAC no responden al tratamiento antibiótico inicial (Rosón B 2004; Menéndez R 2004; Arancibia F 2000; Menéndez R 2004). Así, Almirall describió en un estudio poblacional que el 60% de pacientes requirió ingreso hospitalario, de los cuales el 9% presentó fracaso terapéutico (Almirall J 2000). Por otro lado, la frecuencia de fracaso terapéutico en pacientes ingresados en una UCI es del 40% (Arancibia F 2000).

La mortalidad entre los pacientes que no responden al tratamiento aumenta varias veces en comparación con los que sí responden adecuadamente (Celis R 1988). Se han descrito cifras de mortalidad en los pacientes hospitalizados que no responden al tratamiento de hasta el 49% (Sanyal S 1999; Menéndez R 2004; Arancibia F 2000).

Dos patrones de respuesta son inaceptables en los pacientes hospitalizados (Arancibia F 2000). El primer patrón es el de la neumonía progresiva o deterioro clínico, con insuficiencia respiratoria aguda que requiere soporte ventilatorio y/o shock séptico, que por lo general ocurren dentro de las primeras 72 h de ingreso hospitalario. Como se

señaló anteriormente, el 45% de los pacientes con NAC que requiere ingreso en UCI, son admitidos en el hospital en un ambiente fuera de la UCI y transferidos posteriormente a la UCI por su deterioro (Ewing S 2004). El deterioro clínico, el desarrollo de insuficiencia respiratoria o hipotensión pasadas 72 h después de iniciado el tratamiento antibiótico, está relacionado a menudo con complicaciones intercurrentes, como el deterioro de una enfermedad subyacente, o el desarrollo de infección nosocomial. El segundo patrón es el de la neumonía persistente o que no responde al tratamiento. La falta de respuesta puede ser definida como ausencia o retraso en el logro de la estabilidad clínica, utilizando los criterios establecidos en la tabla 11 (Halm EA 1998; Menéndez R 2004). Cuando estos criterios fueron establecidos, la media de tiempo para conseguir la estabilidad clínica fue de 3 días. Sin embargo, un 25% de los pacientes tardaron al menos 6 días en conseguirla (Halm EA 1998). Desde entonces, se tiende a considerar que los pacientes no estabilizados tras 3 días de tratamiento son fracasos terapéuticos, cuando en realidad un porcentaje no despreciable de enfermos consiguen la estabilización días después sin necesidad de cambios terapéuticos; es lo que se denomina una respuesta lenta al tratamiento. Sin embargo, aunque resulta crucial distinguir entre pacientes con fracaso terapéutico verdadero de los pacientes con una respuesta lenta, hasta la fecha el clínico no dispone de herramientas que le sean útiles en este punto.

TABLA 11
Criterios de estabilidad clínica

Temperatura $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$
Frecuencia cardíaca ≤ 100 por minuto
Frecuencia respiratoria ≤ 24 por minuto
Presión arterial sistólica ≥ 90 mm Hg
Saturación arterial de oxígeno $\geq 90\%$ o $\text{pO}_2 \geq 60$ mm Hg
Capacidad para mantener ingesta oral ^a
Estado mental normal

^a Importante para dar de alta o decisión de cambio de medicación a vía oral pero no necesariamente para la determinación de no respuesta

Dos estudios han analizado los factores de riesgo para la falta de respuesta al tratamiento (Roson B 2004; Menéndez R 2004). En un estudio, el uso de fluoroquinolonas se asoció de forma independiente con una mejor respuesta (Menéndez R 2004), mientras que la terapia antimicrobiana discordante con el microorganismo se asoció con un fracaso temprano (Roson B 2004). En la tabla 12 se resumen los factores asociados a la neumonía que no responde al tratamiento.

TABLA 12

Factores asociados a la neumonía que no responde al tratamiento

Factor de riesgo	Fracaso en general ^a		Fracaso temprano ^b	
	Riesgo disminuído	Riesgo aumentado	Riesgo disminuído	Riesgo aumentado
Ancianos(>65 años)			0,35	
EPOC	0,60			
Enf. Hepática		2,00		
Vacunación	0,30			
Derrame pleural		2,70		
Infiltrados multilobares		2,10		1,81
Cavitación		4,10		
Leucopenia		3,70		
Clase de PSI		1,30		2,75
Neumonía por <i>Legionella</i>				2,71
Neumonía por Gram negativos				4,34
Tratamiento con fluoroquinolonas	0,50			
Terapia concordante			0,61	
Terapia discordante				2,51

Nota: los datos corresponden a los valores de riesgo relativo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSI: Pneumonia Severity Index

^a De: Menéndez R 2004

^b De: Roson B 1998

Una respuesta inapropiada del huésped, una terapia antibiótica inadecuada y un microorganismo inesperado, son las causas más comunes de fracaso terapéutico según las guías recomendadas. La decisión de realizar nuevas pruebas diagnósticas o cambiar el tratamiento antibiótico están íntimamente relacionadas por lo que deben ser discutidas en conjunto.

La información de las pruebas microbiológicas en los casos que no responden a la NAC suelen ser principalmente retrospectivas. Una aproximación diagnóstica sistemática, la cual incluye procedimientos invasivos, no invasivos y de imagen, realizado en una serie de pacientes que no respondían al tratamiento, obtuvo un diagnóstico específico en el 73% de los enfermos (Arancibia F 2000). Sin embargo, la agresividad diagnóstica no ha demostrado una mejor evolución. Así, en un estudio previo entre enfermos que no respondían al tratamiento, la mortalidad entre aquellos cuyo cambio de antibiótico fue guiado microbiológicamente frente al grupo cuyo cambio fue estrictamente empírico fue similar (67% vs 64%, respectivamente) (Sanyal S 1999).

Una inadecuada susceptibilidad de un microorganismo causal común, la infección por un patógeno no cubierto por el régimen empírico habitual, y la neumonía nosocomial, son las principales causas de fracaso antibiótico aparente. Por lo tanto, la primera actuación ante la falta de respuesta al tratamiento o ante el deterioro clínico es reevaluar los resultados microbiológicos iniciales. La falta de disponibilidad de los datos de cultivos o de antibiograma recogidos al momento de admisión del paciente puede ser la causa de un fallo clínico obvio. Si los cultivos no fueron obtenidos, las decisiones clínicas son mucho más difíciles que si los cultivos se obtuvieron pero fueron negativos. Además, si no se hizo previamente, se debe obtener una historia sobre más factores de riesgo para la infección por microorganismos inusuales (tabla 1). Los virus son relativamente poco considerados como causa de infección en los adultos, pero ocurre en el 10-20% de los casos (El Solh AA 2003). Si otros miembros de la familia o compañeros de trabajo desarrollaron síntomas virales en el intervalo en el que el paciente fue ingresado, entonces debe crecer la sospecha de que esta es la causa.

Los factores de riesgo para la neumonía que no responde (tabla 10), ocupa un lugar destacado en la lista de situaciones en las que está garantizado realizar pruebas de diagnóstico inicial más agresivas (tabla 3).

Los hemocultivos deben ser repetidos si hay deterioro o progresión de la neumonía. Los pacientes con deterioro tienen muchos de los factores de riesgo de bacteriemia, por lo tanto, los hemocultivos siguen teniendo alto rendimiento incluso después de iniciar la terapia antibiótica inicial (Metersky ML 2004). Los hemocultivos positivos frente a una terapia antibiótica adecuada, debe aumentar la sospecha de la existencia de cepas resistentes a los antibióticos o de metástasis infecciosas como endocarditis o artritis.

A pesar de la alta frecuencia de las enfermedades infecciosas pulmonares como causa de falta de respuesta, la utilidad diagnóstica de los cultivos del tracto respiratorio es menos clara. Por lo tanto, hay que tener precaución en el momento de interpretar los resultados del esputo o aspirado traqueal, especialmente si hay crecimiento de bacilos gram-negativos, pues suele ser frecuente la colonización después de iniciado el tratamiento antibiótico. De igual manera, la ausencia de patógenos multirresistentes, como *Pseudomonas* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), es una fuerte evidencia de que no son la causa de la falta de respuesta al tratamiento. La utilización de la broncoscopia en el fracaso terapéutico ha determinado la etiología en el 44% de los 277 pacientes admitidos por NAC en un estudio previo (Ortqvist A 1990). Sin embargo, a pesar de este beneficio potencial que sugieren estos resultados, ningún estudio aleatorizado ha comparado la utilidad de las estrategias invasivas frente a las no invasivas en la población de la NAC con falta de respuesta al tratamiento antibiótico. La detección rápida de antígenos en orina de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* continúa siendo positivo durante los días después del inicio de la terapia antibiótica (Smith MD 2003; Murdoch DR 2003), por lo tanto puede ser una prueba de alto rendimiento. Un resultado de la prueba de antígeno urinario positivo para *L. pneumophila* tiene varias implicaciones clínicas, por lo que se debe agregar una cobertura antibiótica si no se ha hecho ya (Roson B 2004). Esto puede ser una explicación parcial para la conclusión de que las fluoroquinolonas se asocian con una menor incidencia a la falta de respuesta (Menéndez R 2004). Si un paciente tiene fiebre persistente, la rápida respuesta de la NAC por *Legionella* a las fluoroquinolonas, nos debe hacer considerar un cambio de antibiótico a un macrólido (Sabria M 2005). Debido a que una de las explicaciones frecuentes de la falta de respuesta es la débil inmunidad del huésped antes que un antibiótico incorrecto, una prueba positiva de antígeno en orina para neumococo, aclararía un probable patógeno, lo que nos haría pensar en otras causas para el fallo de

tratamiento. Además, un resultado positivo de la prueba de antígeno de neumococo también ayuda a la interpretación subsecuente de cultivos de esputo y de aspirado traqueal, que pueden indicar una sobreinfección.

La falta de respuesta también puede ser debida a una infección extrapulmonar concomitante o posterior, tales como bacteriemia por catéteres intravasculares, infecciones abdominales, urinarias y de la piel. Por lo tanto, se debe considerar realizar cultivos apropiados de estos sitios en los pacientes con falta de respuesta al tratamiento en la NAC.

Además de los procedimientos de diagnóstico microbiológico, otras pruebas parecen ser útiles en pacientes seleccionados con la falta de respuesta:

Tomografía computarizada (TC) de tórax. Además de descartar la embolia pulmonar, la TC puede revelar otras razones para el fracaso del tratamiento antibiótico, como derrame pleural, absceso pulmonar o una obstrucción de las vías centrales. El patrón de opacidades también puede sugerir un tipo de enfermedad no infecciosa alternativa, tales como la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

Toracocentesis. Los derrames paraneumónicos son causa importante de falta de respuesta (Roson B 2004; Arancibia F 2000) por lo que la toracocentesis se debe realizar cada vez que el líquido pleural sea significativo.

Broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial. Si dentro del diagnóstico diferencial de la falta de respuesta de la neumonía se incluye las causas no infecciosas, la broncoscopia proporcionará más información que los cultivos microbiológicos. El BAL puede revelar las entidades no infecciosas, tales como hemorragia pulmonar o neumonía eosinofílica aguda, alveolitis linfocítica en lugar de neutrofílica, apuntando hacia una causa viral o infección por *Chlamydomphila*. Las biopsias transbronquiales también pueden dar un diagnóstico específico.

El manejo antibiótico en los pacientes con falta de respuesta al tratamiento no ha sido estudiado de manera sistemática previamente. Se cree que la mayoría de los casos de ausencia de respuesta al tratamiento se debe a la gravedad de la presentación de la enfermedad o a un retraso en la respuesta al tratamiento relacionado con los factores del huésped. Aparte de la utilización de terapia combinada para la neumonía neumocócica severa (Yu VL 2003; Mufson MA 1999; Waterer GW 2001; Martínez JA 2003), no hay

documentación de que en el deterioro del paciente, los antibióticos adicionales lleven a un mejor resultado. La presencia de factores de riesgo para microorganismos potencialmente sin tratar puede justificar el uso temporal de tratamiento empírico hasta que los resultados de las pruebas de diagnóstico estén disponibles

5.2. PCR

En la actualidad, los reactantes de fase aguda más utilizados son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la concentración plasmática de la proteína C-reactiva. La velocidad a la que caen los eritrocitos a través del plasma - es decir, la velocidad de sedimentación globular - depende en gran medida de la concentración plasmática de fibrinógeno. Las ventajas de la VSG son su familiaridad, sencillez del método y la existencia de una abundante literatura que habla de ella realizada durante las últimas 7 décadas. Sin embargo, la medición de la proteína C-reactiva tiene varias ventajas sobre la velocidad de sedimentación globular. La VSG es una medida indirecta de las concentraciones plasmáticas de proteínas de fase aguda y puede ser en gran medida influenciada por el tamaño, forma y número de eritrocitos, así como por otros constituyentes del plasma como las inmunoglobulinas. En consecuencia, los resultados son imprecisos y a veces engañosos. Aunque la VSG representó un gran avance cuando se introdujo en la década de 1920, este método indirecto ya no es necesario para evaluar las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, porque ahora se puede determinar este directamente. Según, si la condición del paciente mejora o empeora, los cambios de la VSG se dan de manera lenta, mientras que los de la PCR se dan rápidamente. El rango de valores anormales de la PCR es más amplio que el rango de valores anormales de la velocidad de sedimentación globular, con las implicaciones clínicas acompañantes. En los pacientes con concentraciones plasmáticas de PCR superiores a 100 mg/L, del 80 al 85% tienen infecciones bacterianas (Morley JJ 1982). La velocidad de sedimentación globular aumenta progresivamente con la edad, pero las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva no.

El lupus eritematoso sistémico es una excepción a la generalización de que las concentraciones de proteína C-reactiva se correlacionan con la extensión y severidad de la inflamación. Muchos pacientes con lupus eritematoso sistémico activo no tienen altas concentraciones en plasma de PCR pero tienen un incremento marcado de ésta durante

una infección bacteriana (Pepys MB 1982). La aplicación de este conocimiento para el diagnóstico diferencial de la fiebre en los pacientes con lupus eritematoso sistémico ha sido un tanto limitada por el hallazgo de que las concentraciones plasmáticas de proteína C-reactiva también están altas en pacientes con serositis (ter Borg EJ 1990) o sinovitis crónica.

La mayoría de los sujetos normales tienen concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva de 2 mg/L o menos, pero algunos tienen concentraciones tan altas como 10 mg/L. El último hallazgo, atribuido a la estimulación mediada por los procesos mínimamente inflamatorios como la gingivitis o lesiones triviales, ha llevado a pensar que los valores de menos de 10 mg/L debe ser considerada clínicamente sin importancia (Morley JJ 1982). Sin embargo, la concentración de la proteína C-reactiva por debajo de 10 mg/L, pero superiores a los de la mayoría de los sujetos normales, se han encontrado en pacientes con osteoartritis, en particular aquellos con daño articular progresivo (Spector TD 1997). Esta observación apoya otros datos que indican la participación de la inflamación en este trastorno. Además, las concentraciones ligeramente elevadas de la proteína C-reactiva, dentro de la gama de los sujetos normales, se han encontrado como predictor de eventos coronarios subsecuentes, a menudo años después, en pacientes con angina de pecho (Haverkate 1997; Ridker PM 1997). Estos datos pueden reflejar la presencia de inflamación de bajo grado en las arterias coronarias o en otro lugar, o, alternativamente, pueden reflejar los efectos proinflamatorios y protrombóticos de la proteína C-reactiva por sí misma (Ballou SP 1992; Cermak J 1993). Sin embargo, estos hallazgos no resultan de utilidad clínica, ya que las concentraciones de proteína C-reactiva moderadamente elevadas en estos estudios caen dentro del rango de valores en sujetos sanos.

Una función importante de la proteína C-reactiva, un componente del sistema inmune innato, es su capacidad para ligarse a la fosfocolina y por lo tanto reconocer algunos patógenos externos, así como componentes de los fosfolípidos de las células dañadas (Volanakis JE 1997). Esto puede activar el sistema del complemento cuando se une a uno de sus ligandos y así también puede unirse a las células fagocíticas. Esto sugiere que así se puede iniciar la eliminación de las células blanco mediante la interacción con los sistemas efectores humorales y celulares de la inflamación (Volanakis JE 1997). Otros efectos proinflamatorios de la proteína C-reactiva incluyen la inducción de

citoquinas inflamatorias y del factor tisular en los monocitos (Ballou SP 1992; Cermak J 1993). Sin embargo, su efecto neto es antiinflamatorio en ratones transgénicos que producen grandes cantidades de la proteína C-reactiva (Ahmed N 1996; Xia D 1997). Este efecto de la proteína C-reactiva se puede explicar por su capacidad para prevenir la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales, disminuyendo la expresión superficial de la L-selectina (Zouki C 1997), para inhibir así la producción de superóxido por los neutrófilos y estimular la síntesis del antagonista del receptor de interleuquina 1 por las células mononucleares. Así, parece que la proteína C reactiva tiene muchos roles fisiopatológicos en el proceso inflamatorio.

5.3. PCR y neumonía adquirida en la comunidad

Pese a que la PCR constituye un marcador inespecífico de inflamación, diversos estudios han evaluado su utilidad en diferentes escenarios clínicos. En pacientes con infección respiratoria, la PCR ha sido analizada tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento posterior.

Desde el punto de vista diagnóstico, la PCR ha sido evaluada tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. En un estudio ambulatorio realizado en 402 pacientes que consultaban por síntomas respiratorios, un nivel de PCR >50 mg/L identificó a los que tenían neumonía con una sensibilidad y especificidad del 50% y 90%, respectivamente (Melbye H, 1992). En otro estudio realizado en 168 pacientes que consultaron por tos aguda (<3 semanas) en servicios de urgencias ambulatorios, la PCR fue el parámetro analítico más útil para identificar neumonías (curva ROC = 0.83) (Flanders SA, 2004). Para un punto de corte de >40 mg/L, la sensibilidad y especificidad de la PCR para identificar pacientes con neumonía fue de 70% y 90% respectivamente. En dicho estudio, añadir la PCR a la mejor combinación posible de datos clínicos (score de Heckerling = ausencia de asma + temperatura $>37,8^{\circ}\text{C}$ + taquipnea > 24 + crepitantes) (Heckerling PS 1990) permitió mejorar el rendimiento diagnóstico (curva ROC de 0.88 a 0.93). Por último, un estudio sobre 246 adultos con infección respiratoria aguda concluyó que no administrar antibióticos a aquellos con una PCR < 20 mg/L habría evitado alrededor del 40% de las prescripciones realizadas. Sin embargo, siguiendo dicha estrategia un 2.5% de enfermos con neumonía no habría recibido antibióticos (Hopstaken RM 2003).

En estudios de ámbito hospitalario, la PCR también ha demostrado ser útil para discriminar entre neumonía y otros procesos. Así, en un análisis retrospectivo sobre 60 pacientes (40 con neumonía y 20 con EPOC agudizada), una PCR >100 mg/L identificó el 95% de los pacientes con neumonía (Smith RP 1995). En otro estudio realizado sobre 284 pacientes (73% de ellos con neumonía), una PCR > 100 mg/L identificó neumonías con una especificidad del 96% (Castro-Guardiola A 2000). Sin embargo, los pacientes con EPOC agudizada fueron excluidos del estudio. En otro estudio cuya finalidad era comparar diversos biomarcadores sobre 545 pacientes con infección respiratoria aguda, la Curva ROC de la PCR para identificar neumonías fue 0.76 (Müller B 2007). Con un valor de PCR > 100 mg/L, la sensibilidad y especificidad de la técnica para identificar neumonía fue 69% y 61%. Bajar el punto de corte de PCR a >50 mg/L mejoró la sensibilidad a expensas de empeorar la especificidad (87% y 26%, respectivamente). En un análisis reciente sobre 158 enfermos con infección respiratoria aguda (62 de ellos con neumonía), una PCR > 48 mg/L, identificó pacientes con neumonía con una sensibilidad y especificidad de 91% y 93% (curva ROC = 0.96) (Bafadhel M 2011). En resumen, y a pesar de la heterogeneidad de los estudios citados, la PCR puede ser una herramienta útil para el clínico en el diagnóstico diferencial de las infecciones respiratorias. Dependiendo del contexto clínico en el que nos encontremos, los puntos de corte idóneos para que la PCR nos ayude en el diagnóstico de neumonía, oscilan entre 20 y 100 mg/L.

Por otra parte, se ha estudiado la utilidad de la PCR en la diferenciación microbiológica de la NAC. Así, en un estudio realizado con 201 pacientes diagnosticados de NAC, se analizó los valores en sangre de la PCR durante la fase aguda (Almirall 2004). Se identificó que los valores más altos de PCR correspondían a NAC causadas por *Sreptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (media de 166 y 178 mg / L respectivamente). De igual manera, en otro estudio (García Vázquez 2003), se evaluaron los niveles de PCR en las diversas etiologías de la NAC. En este estudio se incluyeron 1222 pacientes mayores de 14 años, de los cuales en 534 (44 %) pacientes se aisló un agente etiológico. De éstos, se obtuvo el valor inicial de PCR en 258 (48%) enfermos. Los niveles de PCR fueron significativamente más altos en aquellos pacientes con NAC cuya etiología era *Legionella pneumophila* en comparación a la causada por otro microorganismo (250 mg / L versus 150 mg / L, p = 0,0003) independientemente

de la gravedad de la enfermedad. Así, un punto de corte de 250 mg / L parece ser el mejor valor para el diagnóstico de NAC por *L. pneumophila*, obteniendo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 60%, 83%, 30% y 94% respectivamente. Siguiendo la misma línea de investigación con respecto a la PCR y la etiología de la NAC, se realizó otro estudio en el que se analizaron la IL-6 y la PCR en 247 pacientes con NAC (Örtqvist A 1995). Se concluyó que los valores más elevados de IL-6 y de PCR eran los de los pacientes con neumonía neumocócica (media de 2852 ng / L y 292 mg / L, respectivamente). En resumen, y en base a los estudios comentados, la neumonía causada por *L. pneumophila* y *S. pneumoniae* cursa con niveles más elevados de PCR que el resto de microorganismos.

Otro aspecto que se ha analizado sobre la PCR es el papel que esta puede jugar en la valoración pronóstica de la NAC. En un estudio de base poblacional con 201 pacientes afectados de NAC (Almirall 2004), se midió la PCR en todos los participantes del estudio y se obtuvo que los pacientes hospitalizados con NAC presentaron una media de PCR de 132 mg / L en comparación con los pacientes tratados ambulatoriamente, cuya media fue 76.9 mg / L ($p < 0.001$). Así mismo, se concluyó que un punto de corte para la PCR de 106 mg / L en hombres y de 110 mg / L en mujeres, podrían ayudar al clínico a identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de ingreso hospitalario, con una sensibilidad de 80,5% y especificidad de 80,7%. Por otra parte, un estudio prospectivo en una serie de 950 pacientes que vivían en residencias (Seppä Yrjö 2001), objetivó que un valor de PCR ≥ 100 mg / L, frecuencia respiratoria ≥ 25 / min y el empeoramiento de co-morbilidades, eran factores de riesgo que se asociaron de manera independiente a la mortalidad. Así, la tasa de mortalidad de estos pacientes en los primeros 30 días fue 2,2% si no presentaban los factores de riesgo arriba citados o solo presentaban 1, y del 20% si presentaban los 3 factores de riesgo. Los pacientes con PCR ≥ 100 mg / L tuvieron un riesgo relativo de muerte de 2,5. Esta evaluación de la PCR contribuye a que el clínico que trabaja en asistencia primaria pueda detectar de manera rápida a aquellos pacientes con riesgo elevado de muerte, contribuyendo a una eficaz toma de decisiones. En un estudio reciente, se utilizó el valor de la PCR medida en los días 1 y 4 del ingreso en los pacientes con NAC para analizar si esta proteína era un buen marcador pronóstico de la NAC (Chalmers JD 2008). Dicho estudio fue realizado en una cohorte de 570 pacientes, de los cuales solo se disponía en 268 del valor de la PCR medida en el día 4 del ingreso. En los restantes 302 pacientes no se obtuvo este dato

debido a que 223 pacientes fueron dados de alta en los primeros 4 días de su admisión hospitalaria, 26 pacientes murieron o fueron ingresados en la UVI y en 53 pacientes se perdieron los datos. Los autores concluyeron que el hecho de que la PCR no disminuya más del 50% en el día 4 con respecto al valor del día 1, se asociaba de manera independiente con aumento de la mortalidad a los 30 días, (OR 24,5), necesidad de ventilación mecánica y/o uso de fármacos inotrópicos (OR 7,1) y neumonía complicada (OR 15,4); entendiéndose por neumonía complicada a la presencia de absceso pulmonar, empiema o derrame paraneumónico complicado. Aunque estos aspectos mencionados son muy interesantes, se deben señalar ciertos puntos: si este estudio investigaba la utilidad de la PCR como predictora de severidad en la NAC, entonces es una pérdida importante el que no se haya podido medir la PCR en los pacientes que fueron dados de alta en los primeros 4 días de su admisión hospitalaria, murieron o que fueron ingresados en la UVI, implicando esto a un 43,6% de la población en estudio. Adicionalmente, otro objetivo del estudio era la identificación de neumonía complicada, es decir derrame pleural o absceso pulmonar. Para reconocer esta complicación es suficiente con una radiografía de tórax, por lo que tener una segunda medición de PCR sería superfluo. Por último, los autores de este estudio excluyeron a los pacientes con cáncer (33 pacientes), con alteración persistente en la radiografía de tórax (49 pacientes) y 18 pacientes con un inapropiado tratamiento antibiótico inicial. En nuestra opinión, esta población constituye un grupo importante que puede desarrollar neumonía complicada por lo que no debieron haber sido excluidos del estudio. Otro estudio prospectivo recientemente publicado, analizó 424 pacientes con NAC atendidos en el servicio de urgencias y posteriormente hospitalizados (Lee JH 2011). Se les realizó una medición de marcadores bioquímicos (incluida la PCR) así como un estudio de las variables clínicas al ingreso, incluida la valoración pronóstica mediante la escala PSI. La mortalidad a los 28 días fue de 13,7% en la población analizada. Los valores de PCR fueron diferentes entre sobrevivientes y no sobrevivientes (136 vs 180 mg/L, $p < 0.001$) y se relacionaron de forma independiente con la mortalidad. Añadir la PCR a la valoración pronóstica aumentó la capacidad discriminativa de la escala PSI (curva ROC de 0.76 a 0.80, $p < 0.002$). El punto de corte elegido para la PCR fue 143 mg/L.

Finalmente, cabe decir que el manejo del paciente con fracaso terapéutico constituye un importante desafío para el clínico. La piedra angular para superar este desafío consiste en saber cuando nos encontramos ante esta situación. Un estudio realizado en nuestro

país analizó el comportamiento de varias citoquinas (IL1, IL6, IL8, IL10), del TNF- α , PCR y PCT en un grupo de 453 pacientes hospitalizados con NAC, de los cuales 84 (18%) no habían alcanzado la estabilidad a los 3 días de tratamiento antibiótico (Menéndez R 2008). Se valoró los niveles sanguíneos de PCR a las 24 y 72 horas de su ingreso. Los autores encontraron que los valores elevados de IL-6, IL-8 y PCR \geq 219 mg/L medidos en el día 1 del ingreso hospitalario eran predictores independientes de falta de respuesta. Sin embargo, dicho estudio no discriminó entre respuesta lenta al tratamiento y los que presentaron fracaso terapéutico verdadero. Además, la definición de fracaso terapéutico (fiebre \geq 37,8°C, progresión radiológica de la NAC, derrame pleural, empiema, infección nosocomial, insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica invasiva o shock después de 72 horas de tratamiento) fue diferente de las que se habían usado en estudios previos (Menéndez R 2004, Almirall J 2004). En nuestra opinión, esta definición es muy heterogénea, por lo que es dudoso que sea de gran utilidad en la práctica clínica. Por otro lado, un estudio multicéntrico prospectivo estudió a 289 pacientes hospitalizados por NAC (Bruns AH 2008). En estos pacientes se cuantificó la PCR al momento de la admisión, en el día 3 y en el día 7 del ingreso. Los pacientes fueron clínicamente monitorizados durante 28 días. Así, los autores concluyeron que una disminución de <60 % de la PCR entre el día de su admisión y el día 3, así como una disminución < 90 % en el día 7, se asociaron a un aumento del riesgo de haber recibido un tratamiento antibiótico inicial inapropiado (día 0-3 OR 6.98; día 0-7 OR 3.74).

Nuestro estudio aporta una nueva utilidad de la PCR. Como comentamos anteriormente, el fracaso terapéutico en la NAC constituye una dificultad para el clínico desde su definición hasta su manejo. Desgraciadamente, las guías no aportan suficiente información acerca de este tema (Mandell LA 2007). Algunas de las guías recomiendan realizar pruebas no invasivas e invasivas para identificar complicaciones de la NAC, microorganismos no habituales o patologías diferentes. La realización de dichas pruebas como broncoscopia y TC torácica, generan morbilidad en el paciente, estancias hospitalarias prolongadas y costes económicos para el sistema sanitario, sin una clara evidencia de su beneficio. Dada esta situación, una adecuada diferenciación entre respuesta lenta al tratamiento y verdadero fracaso terapéutico, puede ayudar al clínico a evitar realizar pruebas complementarias de manera innecesaria. Es aquí donde nuestro estudio juega un papel importante en la distinción entre estas dos condiciones. Se

observó que los valores de la PCR en la mayoría de pacientes con respuesta lenta al tratamiento tienden a disminuir con el tiempo, mientras que en el verdadero fracaso terapéutico tienden a aumentar. Si además, añadimos la variable taquipnea ($FR >24$), se aumenta la probabilidad de identificar el grupo de pacientes con verdadero fracaso terapéutico. Los resultados del estudio sugieren que en la práctica clínica es más útil la utilización de la PCR como valor predictivo negativo. Es decir, si un paciente continúa con fiebre tras el tratamiento antibiótico inicial, pero la PCR ha disminuido en el día 4 (con respecto al día 1) y además no se asocia a taquipnea, la probabilidad de no encontrarnos ante un fracaso terapéutico es del 94,3%.

Conviene destacar también el impacto que los resultados del estudio pueden tener sobre la realización de pruebas complementarias y; en consecuencia, sobre la morbimortalidad asociada y el gasto económico sanitario en el manejo de enfermos con NAC. Mediante el uso de este modelo, se podría especular que se dejarían de hacer aproximadamente la mitad de las exploraciones complementarias realizadas en pacientes que no responden al tratamiento antibiótico inicial.

Sin embargo, hay que indicar que nuestro estudio también posee ciertas limitaciones. Quizá, la mayor de ellas fue el diseño observacional del estudio. En consecuencia, la prueba de referencia para clasificar a un paciente dentro del grupo con respuesta lenta al tratamiento o del grupo de fracaso terapéutico verdadero se basó en el juicio clínico. Por tanto, existe la posibilidad de haber clasificado erróneamente a un paciente como perteneciente al grupo de fracaso terapéutico verdadero, porque el clínico responsable creyó oportuno un cambio de antibióticos, cuando en realidad se podría haber estabilizado manteniendo el tratamiento antibiótico inicial (respuesta lenta). Lamentablemente, no podemos comprobar este punto. Sin embargo, la alta mortalidad que se encontró en el grupo de fracaso terapéutico verdadero (40,9%), y la escasa en el de respuesta lenta (0%), sugiere indirectamente que los pacientes fueron correctamente clasificados.

En resumen, los resultados de nuestro estudio demuestran que se puede diferenciar entre pacientes con respuesta lenta al tratamiento y pacientes con fracaso terapéutico verdadero mediante la determinación seriada de la PCR. Futuros estudios de intervención podrían contribuir a confirmar estos resultados preliminares y facilitar al

clínico la toma de decisiones en el manejo de la NAC que no responde al tratamiento inicial.

6. CONCLUSIONES

Como conclusiones y en respuesta a los objetivos que nos planteamos en este trabajo, podemos concluir lo siguiente:

1. El comportamiento de la PCR entre los pacientes con neumonía que no responden al tratamiento inicial varía de la siguiente forma: en los pacientes con respuesta lenta la PCR tiende a disminuir, mientras que en casos de fracaso terapéutico verdadero la PCR tiende a aumentar.

2. La elevación progresiva de la PCR en pacientes con neumonía que no responden presenta un elevado valor predictivo negativo para identificar pacientes con fracaso terapéutico verdadero. Su aplicación en la práctica clínica podría disminuir el número de exploraciones complementarias innecesarias.

BIBLIOGRAFIA

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

Ahmed N, Thorley R, Xia D, Samols D, Webster RO. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein exhibit diminished chemotactic factor induced alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1141-7.

Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BD. The outcome of community acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Repir Med.* 1990;84:13–6.

Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J.* 1999;13:349–55.

Almirall J, Bolívar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, Sauca G. Contributions of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2004 Apr;125(4):1335-42.

Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolomé M, Balanzó X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J.* 2000;15:757–63.

Andreo F, Domínguez J, Ruiz-Manzano J, Prat C, Blanco S, Lores L, Sánchez MD, Latorre I, Giménez M, Ausina V. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:682–4.

Andreo F, Prat C, Ruiz J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, Giménez M, Domínguez J. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol.* 2008;28:197–201.

Andreo F, Ruiz-Manzano J, Prat C, Lores L, Blanco S, Malet A, Gallardo X, Domínguez J. Utility of pneumococcal urinary antigen detection in diagnosing exacerbations in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:397–403.

Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, Mensa J, Torres A. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:154–60.

Ardanuy C, Tubau F, Pallarés R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, Grau I, Martín R, Liñares J. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis.* 2009;48:57–64.

Arend WP, Malyak M, Smith MF Jr, Whisenand TD, Slack JL, Sims JE, Giri JG, Dower SK. Binding of IL-1 α , IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. *J Immunol* 1994;153:4766-74.

Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Fine MJ. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005;118:384–92.

Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Luna CM, Snyderman DR, Ko WC, Chedid MB, Hui DS, Andremont A, Chiou CC. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am Respir Crit Care Med.* 2004;170:440–4.

Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, Nicholson KG, Brightling CE. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* 2011 Jun;139(6):1410-8.

Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4:361-8.

Banka CL, Yuan T, de Beer MC, Kindy M, Curtiss LK, de Beer FC. Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1995;36:1058-65.

Baumann H, Richard C, Gauldie J. Interaction among hepatocytestimulating factors, interleukin 1, and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (HepG2) cells. *J Immunol* 1987;139:4122-8.

Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanism — oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.

Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24:163-72.

Borish L, King MS, Mascali JJ, Johnson S, Coll B, Rosenwasser LJ. Transthyretin is an inhibitor of monocyte and endothelial cell interleukin- 1 production. *Inflammation* 1992;16:471-84.

Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32:726-32.

Campos SP, Wang Y, Koj A, Baumann H. Insulin cooperates with IL-1 in regulating expression of α 1-acid glycoprotein gene in rat hepatoma cells. *Cytokine* 1994;6:485-92.

Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med*. 2007;167:1393–9.

Castro-Guardiola A, Armengou-Arxé A, Viejo-Rodríguez A, Peñarroja-Matutano G, Garcia-Bragado F. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and

non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000; 334-39.

Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-20.

Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinman HK. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J Clin Invest* 1993;91:977-85.

Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-225.

Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, Wright AA, Ramirez JA, Christiansen KJ, Waterer GW, Pierce RJ, Armstrong JG, Korman TM, Holmes P, Obrosky DS, Peyrani P, Johnson B, Hooy M. 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.

Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunemediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62.

Daifuku R, Movahhed H, Fotheringham N, Bear MB, Nelson S. Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1996; 90:587–92.

Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, Camps M, Estruch R, Sánchez M, Menéndez M, Niederman MS . Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008;32:892–901.

Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis*. 2006;43:432–8.

De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, Martini A, G Ciliberto G, Fattori E. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-1: a model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997;99:643-50.

De Graaf TW, Van der Stelt ME, Anbergen MG, van Dijk W. Inflammation- induced expression of sialyl Lewis X-containing glycan structures on alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoid) in human sera. *J Exp Med* 1993;177:657-66.

De Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, Torres A. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2006;27:795–800.

Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. In: Mackowiak PA, ed. *Fever: basic mechanisms and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:87-116.

Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984;311:1413-8.

Domínguez JA, Manterola JM, Blavia R, Sopena N, Belda FJ, Padilla E, Giménez M, Sabrià M, Morera J, Ausina V. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and urine concentrated by selective ultrafiltration. *J Clin Microbiol*. 1996;34:2334–6.

Domínguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, Ausina V. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest*. 2001;119:243–9.

Domínguez J, Gali N, Matas L, Pedroso P, Blanco S, Giménez M, Prat C, Sopena N, Sabrià M, Ausina V. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis. Clin Microbiol Infect. 2001;7:164–6.

Dube R, Rook GAW, Steele J, Brealey R, Dwek R, Rademacher T, Lennard-Jones J. Agalactosyl IgG in inflammatory bowel disease: correlation with C-reactive protein. Gut 1990;31:431-4.

El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, Gifford N. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1650–4.

España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, Bilbao A, Quintana JM. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1249–56.

Ewig S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, Torres A. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. Thorax 2004; 59:421–7.

Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenaillon A. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. Ann Intern Med 2000; 132:621–30.

Falguera M, López A, Nogués A, Porcel JM, Rubio- Caballero M. Evaluation of the polymerase chain reaction method for detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in pleural fluid samples. Chest. 2002;122:2212–6.

Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzón C, Gázquez I, Galindo C, Porcel JM. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Thorax. 2010;65:101–6.

Fattori E, Cappelletti M, Costa P, Sellitto C, Cantoni L, Carelli M, Faggioni R, Fantuzzi G, Ghezzi P, Poli V. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J Exp Med* 1994;180:1243-50.

Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.

Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:159–69.

Ferrer M, Valencia M, Nicolás JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:164–70.

Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A 1 meta-analysis. *JAMA*. 1996; 275:134–41.

Flanders SA, Halm EA. Guidelines for community-acquired pneumonia: are they reflected in practice? *Treat Respir Med*. 2004;3(2):67-77.

Fuenzalida L, Blanco S, Prat C, Vivancos M, Domínguez MJ, Mòdol JM, Rodrigo C, Ausina V. Utility of the rapid antigen detection BinaxNOW A&B test for detection of novel influenza A (H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect*. 2009, doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03160.x

Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux-Lombard P, Meyer O, Dayer JM, Vischer T, Yazici H, Guerne PA. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:303-8.

Gabay C, Gay-Croisier F, Roux-Lombard P, Meyer O, Maineti C, Guerne PA, Vischer T, Dayer JM. Elevated serum levels of interleukin-1 receptor antagonist in

polymyositis/dermatomyositis: a biologic marker of disease activity with a possible role in the lack of acute phase protein response. *Arthritis Rheum* 1994;37:1744-51.

Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *J Clin Invest* 1997;99:2930-40.

García Vázquez E, Martínez J.A, Mensa J, Sánchez F, Marcos MA, de Roux A, Torres A. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003 Apr;21(4):702-5.

Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon β /B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7251-5.

Gitlin JD, Colten HR. Molecular biology of the acute phase plasma proteins. In: Pick E, Landy M, eds. *Lymphokines*. Vol. 14. San Diego, Calif.: Academic Press, 1987:123-53.

Goldbach JM, Roth J, Zeisberger E. Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration. *Am J Physiol* 1997;272:R675-R681.

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. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272–89.

Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279:1452–7.

Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347:2039–45.

Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-15.

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6.

Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong KK, Leikin JB, Ornato JP, Cameron JL, Racht EM. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann intern Med.* 1990 Nov 1;113(9):664-70.

Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:384–92.

Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 358-364.

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.

Jiang S-L, Samols C, Rzewnicki D, Macintyre SS, Greber I, Sipe J, Kushner I. Kinetic modeling and mathematical analysis indicate that acute phase gene expression in Hep 3B cells is regulated by both transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Clin Invest* 1995;95:1253-61.

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.

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, Leinonen M, Rönberg PR, Saikku P, Stén M, Tarkiainen A, Tukiainen H, Pyörälä K, Mäkelä PH. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1141–54.

Kilpatrick L, McCawley L, Nachiappan V, Greer W, Majumdar S, Korchak HM, Douglas SD. α -1-Antichymotrypsin inhibits the NADPH oxidase-enzyme complex in phorbol ester-stimulated neutrophil membranes. *J Immunol* 1992;149:3059-65.

Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. The adaptive value of fever. In: Mackowiak PA, ed. *Fever: basic mechanisms and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:255-66.

Kushner I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:191-6.

Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993;36:611-22.

Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, Na SH, Hwang SS. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2011 Jun;26(3):287-94. Epub 2010 Dec 3.

Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest*. 2005;128:172–83.

Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, Mensa J, Luque N, Ewig S, Menendez R, Niederman MS, Torres A. 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.

Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 (Suppl 3):iii1–55.

Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2001;18:362–8.

Loyer P, Ilyin G, Abdel Razzak Z, Banchereau J, Dezier JF, Campion JP, Guguen-Guillouzo C, Guillouzo A. Interleukin 4 inhibits the production of some acute-phase proteins by human hepatocytes in primary culture. *FEBS Lett* 1993;336:215-20.

Mackiewicz A, Shooltink H, Heinrich PC, Rose-John S. Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J Immunol* 1992;149:2021-7.

Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032-7.

Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, Scharpé S. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997;66:1-11.

Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-35.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 (Suppl 2):S27–72.

Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, Mak P, Graham CA, Zhang M, Lui G, Chan PK, Ahuja AT, Hui DS, Sung JJ, Rainer TH. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax*. 2007;62:348–53.

Marrie TJ, Bartlett JG, Thorner AR. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate. (consultado 11/2011). Disponible en: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.

Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, Marco MA, Torres A, Mensa J. Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:389–95.

Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, Restrepo MI, Rello J. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36:612–20.

May LT, Viguet H, Kenney JS, Ida N, Allison AC, Sehgal PB. High levels of “complexed” interleukin-6 in human blood. *J Biol Chem* 1992;267:19698-704.

McQuillan P, Pilkington S, Allan A, Taylor B, Short A, Morgan G, Nielsen M, Barrett D, Smith G, Collins CH. Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ*. 1998;316:1853–8.

Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995;13:32-7.

Melbye H, Straume B, Aasebø U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care*. 1992 Sep;10(3):226-33.

Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes R, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, Filella X, Niederman M, Torres A. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-452.

Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, Martínez A, Esquinas C, Ramirez P, Torres A. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587–91.

Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect*. 2003;18: 103-11.

Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, Benítez Moya JM, Ruiz-Manzano J, Blanquer J, Pérez D, Puzo C, Sánchez-Gascón F, Gallardo J, Alvarez CJ, Molinos L. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1783–90.

Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin V, Borderias L, Benitez M, Ruiz-Manzano J, Rodriguez D, Blanquer J, Perez D, Puzo C, Sánchez G, Gallardo J, Alvarez C, Molinos L. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59:960–5.

Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:342–7.

Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:630–5.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus - United States, 2009; 58:826–9.

Moldawer LL, Copeland EM III. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997;79:1828-39.

Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:406-18.

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.

Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, Avgerinos PC. High C-reactive protein response in lupus polyarthritidis. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1:53-5.

Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med* 1999; 107:34S-43S.

Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007, 7:10.

Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW *S. pneumoniae* urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003; 37:153-4.

Neil AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ, Jackson R, Schousboe M, Frampton C, Hutton S, Chambers ST, Town GI. Community-acquired pneumonia aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax*. 1996;51:1010-6.

Örtqvist A, Hedlund J, Wretling B, Carlström A, Kalin M. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*.1995;27(5):457-62.

Örtqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97:576–82.

Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982;8:91-103.

Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2009;37:335–40.

Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Knirsch C, Kolokathis A, Marrie TJ, Nicolle L, Schwartz DB. Azithromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1475–80.

Richards CD, Langdon C, Pennica D, Gauldie J. Murine cardiotrophin-1 stimulates the acute-phase response in rat hepatocytes and H35 hepatoma cells. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:69-75.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9. [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:356.]

Rodríguez de Castro F. Bronquitis Aguda. Neumonía extrahospitalaria. En: Ferreras P, Rozman C, editors. *Medicina Interna*. 15.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004. p. 792-9.

Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN. T Translational control during the acute phase response: ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 1990;265:14572-8.

Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Arch Intern Med*. 2004;164:502–8.

Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:397–405.

Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, Asenjo MA, Maldonado A. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119–25.

Sabria M, Pedro-Botet ML, Gomez J, Roig J, Vilaseca B, Sopena N, Baños V; Legionnaires Disease Therapy Group. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest* 2005; 128:1401–5.

Santos de Unamuno C, Llorente MA, Carandell E, Gutiérrez M, Riera J, Ramírez A, Pareja A, Corrales A. Lugar de atención, etiología, y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Palma de Mallorca.

Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999.

Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-5.

Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, Manthous CA, Maurer JR, McNicholas WT, Oxman AD, Rubinfeld G, Turino GM, Guyatt G. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:605–14.

Seppä Yrjö, Bloigu A, Honkanen PO, Miettinen L, Syrjälä H. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern med* 2001; 161: 2709-2713.

Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, Cartwright K. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003; 41:2810–3.

Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107: 1028-1031.

Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR, Pepys MB. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum* 1997;40:723-7.

Tai H, Miyaura C, Pilbeam CC, Tamura T, Ohsugi Y, Koishihara Y, Kubodera N, Kawaguchi H, Raisz LG, Suda T. Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoblasts is involved in interleukin-6-induced osteoclast formation. *Endocrinology* 1997;138:2372-9.

Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CGM. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17:1642-8.

Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.

Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, Arévalo M, Blanquer J, Celis R, Iriberry M, Prats E, Fernández R, Irigaray R, Serra J. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1456–61.

Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, Le Berre MA, Lode H, Winter J, Read RC. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study- -a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1499–509.

Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:727–33.

Van Dijk W, Mackiewicz A. Interleukin-6-type cytokine-induced changes in acute phase protein glycosylation. *Ann N Y Acad Sci* 1995;762: 319-30.

Van Leeuwen MA, van der Heijde DMFM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, Limburg PC. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis: a comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21:425-9.

Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology.* 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:505-14.

Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J.* 2010;35:598–615.

Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837–42.

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

Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol* 1997;158:420-5.

Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Lai PBS, Ross JA. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 1997;273:E720-E726.

Wolf M, Bohm S, Brand M, Kreymann G. Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor α inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:729-37.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.

Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2575-80.

Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;101:311-20.

Yue CC, Muller-Greven J, Dailey P, Lozanski G, Anderson V, Macintyre S. Identification of a C-reactive protein binding site in two hepatic carboxylesterases capable of retaining C-reactive protein within the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1996;271:22245-50.

Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Baddour LM, Luna CM, Snyderman DR, Ip M, Ko WC, Chedid MB, Andremont A, Klugman KP. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:230–7.

Zeidler C, Kanz L, Hurkuck KL, Rittmann KL, Wildfang I, Kadoya T, Mikayama T, Souza L, Welte K. In vivo effects of interleukin-6 on thrombopoiesis in healthy and irradiated primates. *Blood* 1992;80:2740-5.

Zheng H, Fletcher D, Kozak W, Jiang M, Hofmann KJ, Conn CA, Soszynski D, Grabiec C, Trumbauer ME, Shaw A. Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 *b*-deficient mice. *Immunity* 1995;3:9-19.

Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997;100:522-9.