

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**CONCENTRACIÓN DEL FRAGMENTO
AMINOTERMINAL DEL PRO-PÉPTIDO
NATRIURÉTICO CEREBRAL EN
PLASMA COMO MARCADOR
BIOLÓGICO PREDICTIVO DE
MORTALIDAD EN LAS NEUMONÍAS
ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

MANUEL TAZÓN VARELA

Santander 2014

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**CONCENTRACIÓN DEL FRAGMENTO
AMINOTERMINAL DEL PRO-PÉPTIDO
NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PLASMA COMO
MARCADOR BIOLÓGICO PREDICTIVO DE
MORTALIDAD EN LAS NEUMONÍAS
ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

**Directores: Dr. D. LUIS ALBERTO VARA GONZÁLEZ
Dr. D. PEDRO MUÑOZ CACHO
Dr. D. HÉCTOR ALONSO VALLE**

Doctorando: MANUEL TAZÓN VARELA

Santander 2014



**Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Psiquiatría**

D. LUIS ALBERTO VARA GONZÁLEZ, Profesor asociado del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria y Doctor en Medicina y Cirugía de la Universidad de Cantabria

D. PEDRO MUÑOZ CACHO, Doctor en Medicina y Cirugía de la Universidad de Cantabria

y D. HÉCTOR ALONSO VALLE, Profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria y Doctor en Medicina y Cirugía de la Universidad de Cantabria,

HACEMOS CONSTAR:

Que el trabajo científico titulado “Concentración del fragmento aminoterminal del pro-péptido natriurético cerebral en plasma como marcador biológico predictivo de mortalidad en las neumonías adquiridas en la comunidad”, ha sido realizado bajo nuestra dirección, por D. Manuel Tazón Varela, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cantabria y reúne a nuestro juicio mérito y originalidad suficiente como Tesis Doctoral y con él opta al grado de DOCTOR.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos y certificamos en Santander a 14 de febrero de 2014.

Fdo. Luis A. Vara Glez. Fdo. Pedro Muñoz Cacho Fdo. Héctor Alonso Valle

DEDICATORIA

A mis queridos padres, por su apoyo incondicional, por inculcarme que no hay límites en la vida “todo se puede conseguir con esfuerzo”, creer en mí y esforzarse por darme la mejor educación posible. Un ejemplo de vida.

A mis adorados Eva, Hugo, María, Marta y Sofía. Perdonar el tiempo que os he robado. Gracias por vuestro apoyo devoto, paciencia y amor. Sois la luz en el camino y el sentido de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecimiento al Dr. Luis Alberto Vara González, Médico de Familia del Centro de Salud Castilla-Hermida de Santander, por la confianza depositada en mí y la ayuda prestada a la hora de dirigir esta tesis.

También agradecer a Pedro Muñoz Cacho, Técnico de Salud Pública de la Unidad Docente de Atención Primaria de Cantabria, codirector de esta tesis, por su inmensa paciencia, impresionantes conocimientos, acertados consejos y calidez humana. Por la disponibilidad absoluta sin fecha ni hora. Por la confianza que depositaste en mí desde el principio. Sin tu ayuda este proyecto hubiese sido imposible que llegara a buen puerto.

Al Dr. Héctor Alonso Valle, codirector de tesis, adjunto del Servicio de Urgencias del H.U.M. Valdecilla, ante todo gran amigo e incansable trabajador. Ejemplo de superación. Gracias por tu serenidad, ponderación, acertadas revisiones y esas inyecciones de humor en los momentos angustiosos.

Al Dr. Jaime Gallo Terán, adjunto de Radiodiagnóstico del Hospital del Bierzo. Gracias por todos esos días de analizar radiografías, y esas precisas y sistemáticas revisiones. Gracias por tu apoyo, sosiego y equilibrio, en definitiva gracias por tu inquebrantable amistad.

Al Dr. Luis Ángel Pérez Mier, adjunto del Servicio de Urgencias del Hospital de Laredo, amigo y compañero infatigable de trabajo, gracias por la ayuda, por la fe, animosidad y convicción que siempre demuestras en todos los proyectos que hemos abordado.

Al Dr. Carlos Teja Santamaría, Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital de Laredo, gracias por el apoyo y las facilidades para poder investigar en tu servicio.

Al Dr. Luis Fernando Colomo Mármol, Jefe del Servicio de Bioquímica del Hospital de Laredo, por tu colaboración, ayuda técnica para descifrar las pruebas de laboratorio y permitirme desarrollar parte del trabajo con tu equipo.

A todo el personal del Servicio de Urgencias del Hospital de Laredo, médicos adjuntos, médicos residentes, enfermeras y auxiliares, por la atención y colaboración durante el año de recogida de datos. Al personal del Servicio de Admisión del Hospital Comarcal de Laredo por la ayuda prestada y la inmensa paciencia.

A Maribel Villerino González, Product Manager Inmunoquímica y Begoña Zaballa Andrés, delegada especialista de Roche Diagnostics S.L. España por su ayuda técnica, apoyo y cooperación.

“Estar preparados es media victoria”
Miguel de Cervantes (1547/1616)

*“Un problema que se anticipa, está parcialmente
resuelto”*
William Shakespeare (1564/1616)

*“Obrar es fácil, pensar es difícil, pero obrar según se
piensa es aún más difícil”*
Johann Wolfgang von Goethe (1749/1832)

*“...nuestro compromiso era nuestra ley y nuestro honor
nuestra palabra...”*
El último soldado. Javier Lorenzo

ÍNDICE

Siglas y abreviaturas	1
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	7
1.1.1 Preámbulo	7
1.1.2 Problema socio-económico	7
1.1.3 Incidencia	8
1.1.4 Hospitalizaciones	9
1.1.5 Neumonía adquirida en la comunidad mortalidad	10
1.1.6 Morbilidad	11
1.1.7 Neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias	14
1.2 DEFINICIONES	15
1.3 ETIOLOGÍA	16
1.4 IMPORTANCIA EN URGENCIAS DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO	18
1.5 ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD	19
1.6 MARCADORES BIOLÓGICOS	27
1.6.1 Proteína C Reactiva	28
1.6.2 Procalcitonina	29
1.6.3 Poadrenomedulina	30
1.6.4 Otros biomarcadores en neumonía adquirida en la comunidad	31
1.7 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	33
1.7.1 Familias de Péptidos Natriuréticos	34
1.7.2 Biología y fisiología del BNP	35
1.7.3 BNP y NT-ProBNP como biomarcadores de Insuficiencia Cardíaca	37
1.7.4 NT-ProBNP como biomarcador en patologías diferentes a Insuficiencia Cardíaca ..	38
1.7.5 BNP como biomarcador en Neumonía Adquirida en la Comunidad	40
1.7.6 MR-ProANP como biomarcador en Neumonía Adquirida en la Comunidad ...	41
1.8 NT-ProBNP Y NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	42
1.9 ÁREAS POTENCIALES DE INVESTIGACIÓN	43
2. HIPÓTESIS	45
3. OBJETIVOS	47
4. PACIENTES Y METODOLOGÍA	50
4.1 DISEÑO	51
4.2 ÁMBITO	51
4.3 PERIODO DE ESTUDIO	51
4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA	51
4.5 DEFINICIONES	52
4.6 SUJETOS DE ESTUDIO	52
4.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN	53
4.8 VARIABLES ESTUDIADAS	54
4.9 RECOGIDA DE DATOS	58
4.9.1 Adiestramiento y depuración del cuestionario	58
4.10 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA Y CONSIDERACIONES ANALÍTICAS	59
4.10.1 Obtención de la muestra	59
4.10.2 Proceso hasta la determinación	59
4.10.3 Método para la determinación de NT-ProBNP	59
4.10.3.a Instrumento	59
4.10.3.b Reactivo	60

4.10.3.c	Límites y rango de la medición	61
4.10.3.d	Precisión y especificidad	61
4.10.3.e	Calibradores	62
4.10.3.f	Controles de calidad	62
4.10.4	Técnicas usadas para el resto de biomarcadores	62
4.11	FLUJOGRAMA	63
4.12	APROBACIÓN DEL ESTUDIO	64
4.13	ANÁLISIS DE LOS DATOS	64
4.13.1	Análisis descriptivo	64
4.13.2	Análisis bivariable	64
4.13.3	Análisis de NT-ProBNP como predictor de mortalidad a los 30 días	64
4.13.4	Análisis de regresión logística	66
5.	RESULTADOS	67
5.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	68
5.1.1	Pacientes incluidos y excluidos	68
5.1.2	Datos epidemiológicos	69
5.1.3	Factores predisponentes y comorbilidad	71
5.1.4	Presentación clínica y parámetros vitales	71
5.1.5	Valores de laboratorio	72
5.1.6	Biomarcadores	72
5.1.7	Presentación radiológica	72
5.1.8	Características microbiológicas	73
5.1.9	Escalas pronósticas	74
5.1.10	Evolución	75
5.1.11	Estudio de normalidad	75
5.2	CARACTERÍSTICAS GERALES DE LOS PACIENTES INGRESADOS Y DE LOS PACIENTES TRATADOS AMBULATORIAMENTE	79
5.2.1	Datos epidemiológicos	79
5.2.2	Factores predisponentes y comorbilidad	80
5.2.3	Presentación clínica y parámetros vitales	80
5.2.4	Valores de laboratorio	80
5.2.5	Biomarcadores	81
5.2.6	Presentación radiológica	81
5.2.7	Características microbiológicas	81
5.2.8	Escalas pronósticas	81
5.2.9	Ingresos inadecuados según PSI	84
5.3	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES QUE EVOLUCIONAN FAVORABLEMENTE AL MES RESPECTO A LOS QUE FALLECEN EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS	85
5.3.1	Datos epidemiológicos	85
5.3.2	Factores predisponentes y comorbilidad	86
5.3.3	Presentación clínica y parámetros vitales	86
5.3.4	Valores de laboratorio	87
5.3.5	Biomarcadores	87
5.3.6	Presentación radiológica	87
5.3.7	Características microbiológicas	87
5.3.8	Escalas pronósticas de Gravedad	88
5.4	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE PREDICTORA DE RESULTADO NT-ProBNP	92
5.5	CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP EN LAS NAC	94
5.6	COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP FRENTE A LAS ESCALAS PRONÓSTICAS	97
5.7	COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP FRENTE A BIOMARCADORES	99
5.8	CORRELACIÓN ENTRE NT-ProBNP Y OTROS BIOMARCADORES Y ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD	102

5.8.1	Correlación entre NT-ProBNP y otros biomarcadores	102
5.8.2	Correlación entre NT-ProBNP y Escalas Pronósticas de Gravedad	104
5.9	MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	105
5.9.1	NT-ProBNP como factor de riesgo independiente para mortalidad a los 30 días. Ajuste por variables potencialmente confusoras	105
5.9.2	Cuantificación de mejoría diagnóstica cuando se asocian NT-ProBNP y escalas pronósticas de gravedad	108
5.9.3	Cuantificación de mejoría diagnóstica cuando se asocian NT-ProBNP y otros biomarcadores	110
5.10	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS	113
5.10.1	Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier	113
5.10.2	Comparación de curvas de supervivencia Log-Rank test	114
6.	DISCUSIÓN	117
6.1	VALIDEZ INTERNA	118
6.1.1	Instrumento y reactivo para analizar NT-ProBNP	118
6.1.2	Repetibilidad y reproductividad. Control de calidad interno y externo	119
6.1.3	Reactividad de otras biomoléculas y fármacos a la prueba de NT-ProBNP	120
6.2	VALIDEZ EXTERNA-COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	121
6.2.1	Exclusiones	121
6.2.2	Incidencia	122
6.2.3	Sexo	123
6.2.4	Edad	123
6.2.5	Momento del diagnóstico de la infección	124
6.2.6	Hora de asistencia	127
6.2.7	Acercamiento al SUH	128
6.2.8	Comorbilidad	128
6.2.9	Convivencia con animales	132
6.2.10	Etiología	132
6.2.11	Grupos de riesgo	139
6.2.12	Ingresos	140
6.2.13	Días de ingreso	140
6.2.14	Mortalidad	141
6.3	CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP PARA PREDECIR MORTALIDAD EN NAC A LOS 30 DÍAS	143
6.3.1	Descripción de la variable predictora de resultado. Comparación supervivientes y no supervivientes a los 30 días en NAC	143
6.3.2	Puntos de corte de NT-ProBNP	144
6.3.3	Evaluación del rendimiento diagnóstico de NT-proBNP	147
6.4	COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA ENTRE NT-ProBNP Y LAS ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD	148
6.5	COMPARACIÓN ENTRE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP Y OTROS BIOMARCADORES	152
6.5.1	Células blancas en sangre periférica	154
6.5.2	Proteína C reactiva	155
6.5.3	Procalcitonina	155
6.5.4	Dímero D	157
6.5.5	Lactato	157
6.5.6	Troponina T de alta sensibilidad	158
6.5.7	Péptidos natriuréticos	160
6.5.7.a	Relación entre neumonía y afectación cardiovascular	160

6.5.7.b	Fragmento Amino-Terminal del Propéptido Natriurético Cerebral ..	164
6.6	RELACIÓN ENTRE NT-ProBNP Y LAS ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD ...	168
6.7	RELACIÓN ENTRE NT-ProBNP Y OTROS BIOMARCADORES	169
6.8	NT-ProBNP COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA PREDECIR MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS	170
6.9	MEJORÍA DIAGNÓSTICA CON LA ASOCIACIÓN DE NT-ProBNP A LAS ESCALAS PRONÓSTICAS GRAVEDAD	171
6.10	MEJORÍA DIAGNÓSTICA CON LA ASOCIACIÓN DE NT-ProBNP CON OTROS BIOMARCADORES	173
6.11	MEJORÍA DIAGNÓSTICA CON LA ASOCIACIÓN DE NT-ProBNP, VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y BIOMARCADORES	174
6.12	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	174
6.13	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	175
7.	CONCLUSIONES	177
8.	BIBLIOGRAFÍA	180
9.	ANEXOS	221
10.	PUBLICACIONES	231

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **AACC:** Asociación Americana de Bioquímica Clínica (*American Association for Clinical Chemistry*)
- **ABC:** Área bajo la curva
- **ACAPS:** Estudio Australiano de Neumonía Adquirida en la Comunidad (*Australian Community Acquired Pneumonia Study*)
- **ACCF:** Fundación del Colegio Americano de Cardiología (*American College of Cardiology Foundation*)
- **ACCP:** Colegio Americano de Tórax (*American College of Chest Physicians*)
- **ACEP:** Colegio Americano de Médicos de Emergencias (*American College of Emergency Physicians*)
- **ACP:** Colegio Americano de Médicos (*American College of Physicians*)
- **ACVA:** Accidente cerebro-vascular agudo
- **ADH:** Hormona antidiurética
- **ADM:** Adrenomedulina
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AHA:** Asociación Americana de Corazón (*American Heart Association*)
- **ANP:** Péptido Natriurético Atrial (*Atrial Natriuretic Peptide*)
- **AP:** Atención primaria de salud
- **APACHE:** *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*
- **ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- **ATS:** Sociedad Americana de Tórax (*American Thoracic Society*)
- **ATS/IDSA:** Sociedad Torácica Americana y Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (*American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America*)
- **B:** Beta
- **BMJ:** British Medical Journal
- **BNP:** Péptido Natriurético Cerebral (*Brain Natriuretic Peptide*)
- **BTS:** Sociedad Británica de Tórax (*British Thoracic Society*)
- **BUN:** Blood Urea Nitrogen
- **CEIC:** Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria
- **CDC:** Centros de Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for disease Control and Prevention*)
- **CI:** Cardiopatía isquémica
- **CIBER:** Centros de investigación biomédica en red
- **CIBERDEM:** Centro de investigación biomédica en red de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas
- **CIBERES:** Centro de investigación biomédica en red de enfermedades respiratorias
- **CID:** Coagulación intravascular diseminada
- **CIN:** Cuidados intermedios
- **CK-MB:** Creatininquinasa isoenzima masa

- CLSI: Instituto de Estándar Clínico y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory Standard Institute*)
- CMBD: Conjunto mínimo básico de datos
- CMPc: Monofosfato de guanosina cíclico
- CNP: Péptido Natriurético tipo C (*C-Natriuretic Peptide*)
- Copeptina: Fragmento C-terminal de Pro-VSP
- CRB: Acrónimo de Confusión, frecuencia respiratoria y tensión arterial (*Confusion, Respiratory rate, systolic Blood pressure/diastolic blood pressure*)
- CRB-65: Acrónimo de Confusión, frecuencia respiratoria, tensión arterial, edad mayor de 65 años (*Confusion, Respiratory rate, systolic Blood pressure/diastolic blood pressure, >65*)
- CURB: Acrónimo de Confusión, concentración de urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial, edad mayor de 65 años (*Confusion, blood Urea nitrogen, Respiratory rate, systolic Blood pressure/diastolic blood pressure*)
- CURB-65: Acrónimo de Confusión, concentración de urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial, edad mayor de 65 años (*Confusion, blood Urea nitrogen, Respiratory rate, systolic Blood pressure/diastolic blood pressure, >65*)
- CV: Coeficiente de variación
- D-D: Dímero D
- DE: Desviación Estándar
- DM: Diabetes Mellitus
- DM-1: Diabetes Mellitus tipo 1
- DM-2: Diabetes Mellitus tipo 2
- DNP: Péptido natriurético tipo D (*D-Natriuretic Peptide*)
- EAP: Edema agudo de pulmón
- EARS-net: Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*)
- ECA: Enzima convertidora de Angiotensina
- EE: Error Estándar
- EPG: Escala pronóstica de gravedad
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERS: Sociedad Europea de Respiratorio (*European Respiratory Society*)
- ESC: Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*)
- FA: Fibrilación auricular
- FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (*U.S. Food and Drug Administration*)
- FED: Federación Española de Diabetes
- FEV1: Volumen espiratorio de flujo en el primer segundo (*Forced Expiratory Volume in 1 second*)
- FG: Filtrado Glomerular
- FN: Falso negativo
- FP: Falso positivo

- **GB: Gran Bretaña (*Great Britain*)**
- **GMPc: Monofostato de guanosina cíclico**
- **GPC: Guías de práctica clínica**
- **HMGB: Proteínas del Grupo de Alta Movilidad B1 (*High Mobility Group Box-1*)**
- **HR: Hazard Ratio**
- **HTA: Hipertensión arterial**
- **IAM: Infarto Agudo de Miocardio**
- **IC: Insuficiencia cardíaca**
- **ICCC: *International Community-acquired pneumonia Collaboration Cohort***
- **ICON: Estudio en los servicios de urgencias sobre ProBNP como marcador de disnea de origen cardíaco (*International Collaborative of NT-ProBNP*)**
- **IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Disease Society of America*)**
- **IFCC: Federación Internacional de Bioquímica Clínica y Medicina de Laboratorio**
- **IL: Interleuquina**
- **IMC: Índice de masa corporal**
- **INFURG-SEMES: Grupo de infecciones en urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias**
- **IOT: Intubación orotraqueal**
- **IRC: Insuficiencia renal crónica**
- **JC: Juicio clínico**
- **JCR: *Journal Citation Report***
- **lpm: latidos por minuto**
- **mBTS rule: Regla modificada de la Sociedad Británica de Tórax**
- **Med: Mediana**
- **MeSH: *Medical Subject Headings***
- **MF: Médico de Familia**
- **MR: Meticilín-resistente**
- **MR-ProANP: Región Media del Péptido Natriurético Atrial (*Mid-Regional Atrial Natriuretic Peptide*)**
- **NAC: Neumonía adquirida en la comunidad**
- **NACS: Neumonía asociada a cuidados socio-sanitarios**
- **NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica**
- **NIH: Neumonía intrahospitalaria**
- **nm: Nanómetros**
- **NT-ProANP: Fragmento Amino-Terminal del Propéptido Natriurético Atrial (*N-Terminal Fragment pro-Atrial Natriuretic Peptide*)**
- **NT-ProBNP: Fragmento Amino-Terminal del Propéptido Natriurético Cerebral (*N-Terminal Fragment pro-Brain Natriuretic Peptide*)**
- **OH: alcohol**
- **ONU: Organización de Naciones Unidas**
- **PCR: Proteína C Reactiva**
- **PCT: Procalcitonina**

- **PIRO:** Acrónimo de Premorbididad, Infección, Respuesta del huésped, Fallo Orgánico (*Predisposition, Insult, deleterious Response y Organ failure*)
- **PMN:** Polimorfonucleares
- **PN:** Péptidos natriuréticos

- **pCO₂:** Presión arterial parcial de dióxido de carbono
- **pO₂:** Presión arterial parcial de oxígeno
- **PORT:** *Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort*
- **PRIDE:** Estudio en los servicios de urgencias sobre ProBNP como marcador de disnea de origen cardiaco (*ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department*)
- **Pro-ADM:** Pro-adrenomedulina
- **Pro-BNP:** Propéptido Natriurético Cerebral
- **Pro-VSP:** Pro-vasopresina
- **PSI:** Índice de gravedad de la neumonía (*Pneumonia Severity Index*)
- **PTT:** Púrpura trombótica trombocitopénica
- **RAAV:** Necesidad de respiración asistida o apoyo vasopresor
- **RAGE:** Receptores para Productos Finales de la Glicosilación Avanzados (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts*)
- **R-CNP:** Receptor del péptido natriurético tipo C (*Receptor C-Natriuretic Peptide*)
- **RCP:** Reacción en Cadena de la Polimerasa
- **REA-ICU:** Riesgo de Ingreso Precoz en la Unidad de Cuidados Intensivos (*Risk of Early Admission to the Intensive Care Unit*)
- **RIC:** Rango intercuartílico
- **rpm:** revoluciones por minuto
- **RPN:** Receptores de péptidos natriuréticos
- **Rx:** Radiografía
- **SAMR:** *Staphylococcus aureus* meticilin resistente
- **SCA:** Síndrome Coronario Agudo
- **SCAI:** Sociedad Intervencionista de Angiografía Cardiovascular (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*)
- **SCAP:** Neumonía adquirida en la comunidad grave (*Severity Community Acquired Pneumonia*)
- **SED:** Sociedad Española de Diabetes
- **SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- **SEMERGEN:** Sociedad Española de Medicina General
- **SEMES:** Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
- **SEMFC:** Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
- **SEMG:** Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
- **SEMI:** Sociedad Española de Medicina Interna
- **SEQ:** Sociedad Española de Quimioterapia
- **SEQC:** Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
- **SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

- **SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida
- **SMART-COP:** acrónimo de tensión arterial sistólica, condensación multilobar, albúmina, frecuencia respiratoria, taquicardia, confusión, hipoxemia y pH (*Systolic blood pressure, Multilobar CXR involvement, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygen low y pH*)
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud
- **S02:** Saturación de oxígeno
- **sTREM:** Forma soluble de los receptores expresados en las células mieloides1 (*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1*)
- **SUAP:** Servicios de Urgencias de Atención Primaria
- **SUH:** Servicios de Urgencia Hospitalaria
- **SVGE:** Sistema de Vigilancia de la Gripe en España
- **TBC:** Tuberculosis
- **TEP:** Tromboembolismo pulmonar
- **TNF alfa:** Factor de necrosis tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha*)
- **TP:** Tiempo de protrombina
- **TREM:** Receptores expresados en las células mieloides1 (*Triggering receptor expressed on myeloid cells-1*)
- **Trop T:** Troponina T ultrasensible
- **TTPa:** Tiempo de tromboplastina parcial activada
- **TV:** Taquicardia ventricular
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **UK:** Reino Unido (*United Kingdom*)
- **UNDOC:** Oficina contra drogas y crimen de la ONU (*United Nations Office on Drugs and Crime*)
- **USA:** Estados Unidos de América (*United States of America*)
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida
- **VMI:** Ventilación mecánica invasiva
- **VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva
- **VN:** Verdadero negativo
- **VNP:** Péptido Natriurético tipo V (*V-Natriuretic Peptide*)
- **VP:** Verdadero positivo
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **VPP:** Valor predictivo positivo
- **VRS:** virus respiratorio sincitial
- **WHF:** Fundación Mundial del Corazón (*World Heart Foundation*)
- **WHO:** Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*)
- **X:** Media aritmética



1.INTRODUCCIÓN





INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

1.1.1. Preámbulo

Las neumonías son un problema de salud pública de gran magnitud a nivel mundial. Se trata de una de las principales causas de muerte en el mundo (US Department of Health and Human Services Centers for disease Control and Prevention 2005; World Health Organization 2005). Las infecciones respiratorias de vías bajas se estima que son responsables del 6,6% de la mortandad global mundial (Mathers et al. 2003). Las neumonías son la sexta causa de muerte general y la tercera causa de muerte por patología infecciosa en el mundo (López et al. 1998; Mortensen et al. 2002; Niederman 2001). Según la European Respiratory Society se trata de la primera causa europea de muerte por infección (European Respiratory Society 2003).

Durante el siglo XX se consideró a la neumonía junto con la gripe, la primera causa de muerte por infección en Estados Unidos (USA). En este país se estima como la octava causa global de fallecimiento (Armstrong et al. 1999). En Canadá representa el séptimo motivo de fallecimiento (File et al. 2010) y el sexto en Alemania (Welte et al. 2004).

Las neumonías no solo son un enorme problema sanitario sino también económico y social.

1.1.2. Problema sociosanitario

En USA son diagnosticadas 4 millones de neumonías al año, que generan entre 600.000 (Kaplan et al. 2002) y 1,3 millones de días de ingreso (De Frances et al. 2006; De Frances et al. 2007). La consecuencia económica de estas hospitalizaciones se traduce en un gasto sanitario de entre 8,4 y 17 billones de dólares al año (Colice et al. 2004; File et al. 2010; Niederman et al. 1998). En este país se produjeron en 2005 más de 60.000 muertes en adultos de 15 o más años por neumonía (File et al. 2010). En el año 2007 1,2 millones de personas fueron hospitalizadas, muriendo más de 52.000 por esta enfermedad (Debellis et al. 2012).

En Gran Bretaña (GB) la neumonía también es la primera causa de muerte de etiología infecciosa, causa más de 83.000 ingresos anuales, origina una ocupación hospitalaria de 2,5 millones de estancias (Guest et al. 1997) y un coste de más de 441 millones de libras al año.

Existe una gran diferencia entre el gasto motivado por los pacientes ingresados y por los tratados ambulatoriamente. Se considera que el 87% del gasto total se produce por los ingresos y únicamente el 13% por los cuidados a los pacientes tratados de forma ambulatoria. Los enfermos que se tratan externamente en GB suponen un gasto de 100



libras por proceso, mientras que los ingresados consumen, dependiendo de las fuentes, entre 2.550-7.650 libras y 1.700-5.100 libras por hospitalización (Guest et al. 1997; Lim et al. 2009).

En Alemania se producen 800.000 neumonías al año, de las cuales ingresan 240.000. El gasto medio por ingreso hospitalario asciende a 1.333 euros (Welte et al. 2005). En este país se considera una pérdida anual por esta patología de 1,23 millones de días de trabajo en gente joven (Welte et al. 2004).

En USA el coste por hospitalización es sensiblemente más elevado. Según Fine y colaboradores, en un estudio prospectivo de cuatro hospitales, el coste medio por ingreso fue de 4.468 dólares (Fine et al. 2000).

Globalmente en Europa el gasto aproximado producido por las neumonías es de 10,1 billones de euros anualmente, desglosándose en 5,7 billones de gasto en los cuidados a los pacientes ingresados, medio billón en las atenciones a los pacientes ambulatorios, 0,2 billones destinado a tratamiento farmacológico y 3,6 billones como coste indirecto por la pérdida de días de trabajo (Welte et al. 2012).

En USA la media de días de ingreso por neumonía adquirida en la comunidad es 5,3 días. Raut et al. calculan que por cada día de ingreso evitado, se ahorra entre 457-846 dólares o lo que es lo mismo entre 500-900 millones de dólares al año (Raut et al. 2009). Otros estudios, también en USA consideran un ahorro mayor. En una recopilación de 1.471.295 neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), se sostiene que por cada día de estancia ingresado que se reduce, se ahorran 2.009 dólares (Kozma et al. 2010).

En España esta enfermedad es la responsable de más de 50.000 ingresos anuales (Monge et al. 2001a) lo que conlleva un gasto sanitario de entre 1.210 y 1.553 euros por episodio (Bartolomé et al. 2004; González-Moraleja et al. 1999) mientras que el precio de tratar a los pacientes en su domicilio es ocho veces menor, 196 euros por caso (Bartolomé et al. 2004). El gasto integral anual en nuestro país por esta entidad se sitúa entre 114,8 y 127 millones de euros (Gil et al. 2002; Monge et al. 2001b).

Además esta enfermedad mantiene a los pacientes convalecientes, sin poder ejercer su actividad diaria plenamente durante 13-33 días en neumonías de origen viral, 7-43 días en las bacterianas y 10-50 días en las mixtas, virales y bacterianas (Almirall et al. 2000).

1.1.3. Incidencia

La incidencia anual de la neumonía en la población adulta es elevada. Varía dependiendo de la zona geográfica y de la época del año.



En el norte de Europa hay estudios que muestran una incidencia de 11,6 casos por mil habitantes y año (Jokinen et al. 1993). En USA la incidencia en una población en edad de trabajar es de 4,89 casos por mil habitantes y año (Bonafede et al. 2012).

En España, hay estudios en el área mediterránea donde la incidencia se encuentra en torno al 2 por mil habitantes y año. En Cataluña, en el área del “Maresme”, entre diciembre de 1993 y noviembre de 1995 la incidencia fue de 1,62 por mil habitantes y año (Almirall et al. 2000). No encontraron grandes cambios en la misma zona de Cataluña entre los años 1999-2000 en los que la incidencia fue de 1,54 por mil habitantes y año (Almirall et al. 2008). En un estudio realizado del 1 de enero al 31 de diciembre de 2006 en Alicante se registraron 2,2 neumonías por mil habitantes y año (Llorens et al. 2009).

Hay un trabajo que recopila las neumonías que se ingresaron en España del 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre de 1996. Para realizar este estudio los autores utilizaron los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad según la codificación CIE-9-CM. Desglosaron los datos de las 17 Comunidades Autónomas, observando una incidencia estatal de 1,6 neumonías por mil habitantes y año. Esta incidencia aumentaba en nuestra Comunidad Autónoma, Cantabria, a 1,85 para todas las edades y a 6,09 por mil habitantes y año en el grupo de los mayores de 65 años (Monge et al. 2001b). Las regiones de la Cornisa Cantábrica tuvieron una incidencia similar a la cántabra: Principado de Asturias 1,76 por mil habitantes y año, Comunidad Autónoma Vasca 1,99 por mil habitantes y año y Galicia 1,84 por mil habitantes y año. En un trabajo reciente en la provincia de Vizcaya sobre 960 pacientes se encontró una incidencia de 3,1 por mil habitantes y año (Capelastegui et al. 2010). Similar incidencia anual (3 casos por mil habitantes) se objetivó en un estudio realizado en seis centros de salud y dos hospitales en Badalona (Sicras-Mainar et al. 2012)

1.1.4. Hospitalizaciones

Dependiendo de los países, los hospitales, la utilización de guías y protocolos de actuación y el desarrollo de la atención primaria de salud, la proporción de pacientes que requieren atenciones en planta de hospitalización es muy variable, fluctuando entre el 15-77%. No obstante, la tendencia en los países industrializados es a aumentar los ingresos por NAC, seguramente en relación con el envejecimiento poblacional y la creciente comorbilidad.

Entre los años 2000-2004 y 2005-2009, en Portugal el promedio de ingresos hospitalarios por NAC, por mil personas y año, se ha incrementado en un 28,2% (Froes et al. 2012).

En el norte de Europa, un estudio prospectivo finlandés detecta el ingreso del 42% de las neumonías (Jokinen et al. 1993). En GB los ingresos se encuentran entre el 22-42% (Guest et al. 1997; Woodhead et al. 1987). En USA en un estudio de cohortes multicéntrico hallan un 59% de ingresos hospitalarios, y aún en los días posteriores a la



primera visita se ingresan al 7,5% de los pacientes que inicialmente se trataron de forma ambulatoria (Minogue et al. 1998). En un trabajo reciente estadounidense observan un 58% de ingresos (Dean et al. 2012).

En España la hospitalización de los pacientes con NAC se encuentra entre el 39-77%. En un estudio prospectivo en la provincia de Barcelona Almirall y colaboradores estiman un porcentaje de hospitalización del 61,4% (Almirall et al. 2000). En esa misma población se han realizado varios estudios prospectivos que detectan 59%, 56% y 39% de ingresos a lo largo del tiempo (Almirall et al. 2007a; Almirall et al. 2008; Bartolomé et al. 2004).

En un estudio retrospectivo en la zona de Badalona aprecian un 41,5% de ingresos en los pacientes con NAC (Sicras-Mainar et al. 2012).

En la Comunidad Autónoma Valenciana se realizó un estudio prospectivo en el Hospital General Universitario de Alicante, con un índice de ingresos del 77,2% (Llorens et al. 2009; Llorens et al. 2011).

En estudios recientes realizados en el País Vasco en el Hospital de Galdácano, se ingresaron al 43,5% y 39,42% de pacientes (Capelastegui et al. 2010; Capelastegui et al. 2012).

1.1.5. Neumonía adquirida en la comunidad y mortalidad

Aunque la mortalidad global de las NAC es del 10-14% (Julián Jiménez et al, 2012), varía mucho dependiendo de la gravedad de la enfermedad y por tanto del estado y situación del paciente en el momento del diagnóstico.

Así la mortalidad precoz a los treinta días entre los pacientes que se tratan ambulatoriamente es del 1-5%, 5,7-14% en los pacientes ingresados en planta convencional y 34-50% en los pacientes que precisan asistencia en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (Fine et al. 1996).

Aunque estudios españoles sitúan la mortalidad total en torno al 5% (Almirall et al. 2000), la mortalidad en pacientes inmunocompetentes que no requieren ser ingresados es baja, inferior al 1% (Minogue et al. 1998; Woodhead et al. 1987).

En un estudio desarrollado en Massachusetts la mortalidad entre 1.343 pacientes ingresados y 944 no ingresados a los 90 días fue del 9%. Solo evolucionaron fatalmente el 1% de los pacientes no ingresados, frente al 14% en los ingresados (Mortensen et al. 2002). File y colaboradores encuentran una mortalidad en pacientes ingresados del 23% (File et al. 2010).



Hace poco se ha publicado un metaanálisis en el contexto del estudio ICC (International Community-acquired pneumonia Collaboration Cohort) que reunió a 13.784 pacientes desde 1991 a 2007. La mortalidad precoz en los primeros 30 días, fue del 8% (1.036 pacientes) y precisaron cuidados intensivos 1.059 pacientes (8%) (Myint et al. 2012). Una revisión de artículos europeos entre 1990 y 2007 determina una mortalidad fluctuante entre menos del 1% y el 48% (Welte et al. 2012).

La Guía American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) refiere que de los pacientes ingresados precisan atención en planta de cuidados intensivos entre el 10-20%, con una mortalidad entre el 20-54% (Woodhead et al. 2006).

En un estudio epidemiológico realizado en un servicio de urgencias de nuestro país, 12 pacientes de 550 son asistidos en la UCI, lo que supone un 2,83% del total (Llorens et al. 2009). Según un estudio descriptivo español de cuidados intensivos, más del 2% de los ingresos totales en esta unidad se debió a NAC, de las cuales fallecieron el 32% (Sabatier et al. 2010). Capelastegui et al. después de estudiar las neumonías de su hospital durante un periodo de cuatro años (1.206 pacientes), detectan una mortalidad en UCI del 14% (Capelastegui et al. 2006).

En un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Tarragona y coordinado por el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de enfermedades infecciosas dependiente del Instituto de Salud Carlos III, la mortalidad en la UCI en pacientes con neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* y otros patógenos fue del 20,7% y 28% respectivamente, a pesar de un tratamiento de soporte y antibiótico agresivo y apropiado (Rodríguez et al. 2009).

En los últimos años el shock séptico y el síndrome de disfunción orgánica múltiple están aumentando, siendo la causa más habitual las infecciones de la esfera respiratoria con neumonía como la entidad más frecuente (Nguyen et al. 2006).

En resumen, la mortalidad en jóvenes sin comorbilidad ni factores de riesgo está en torno al 1%, en los pacientes ingresados en planta convencional se sitúa alrededor del 14%, y del 25-50% en los pacientes ingresados en la UCI (Julián Jiménez et al. 2012).

Se observa una gran variabilidad en la mortalidad, lo que puede estar relacionado con las características del huésped, el tipo de patógeno o patógenos implicados y su virulencia, así como la forma de presentación de la neumonía.

1.1.6. Morbilidad

Los factores sociodemográficos y la comorbilidad pueden determinar el riesgo en esta enfermedad. Las NAC son una patología que puede tener una gran variabilidad evolutiva, desde una recuperación completa sin dejar secuelas funcionales, hasta una rápida evolución hacia la gravedad y muerte, jugando un papel importante la comorbilidad.



El estado funcional previo al ingreso es un predictor independiente de mortalidad (Marrie et al. 2005). El deterioro cognitivo y las limitaciones para las actividades básicas de la vida diaria se asocian con un riesgo significativamente mayor de mortalidad (Salive et al. 1993).

Es conocido que esta enfermedad se desarrolla más en pacientes varones, en edades extremas de la vida y en periodo invernal.

Hábitos tóxicos como fumar o abusar del alcohol están relacionados con una peor evolución (Herrero et al. 2012). El abuso del alcohol incrementa la estancia hospitalaria (García-Vidal et al, 2009), y cuando la infección se debe a *Streptococcus pneumoniae*, el consumo de alcohol tiene asociación independiente con grados severos de neumonía (de Roux et al. 2006). El 20% de los pacientes con NAC grave que ingresan en UCI son consumidores de alcohol (Sabatier et al. 2010).

En un estudio en trece hospitales españoles pertenecientes al Sistema Nacional de Salud sobre 4.374 pacientes, el 66% de los pacientes con neumonía eran varones, y el porcentaje de pacientes con NAC que tenían antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron el 24,4%, 21,4% de diabetes mellitus (DM), 10,7% de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), 1,3% cardiopatías, 6,5% insuficiencia renal, 5,5% neoplasias y el 3,8% eran hepatópatas (Menéndez et al. 2012).

Tener EPOC o cardiopatía incrementa el riesgo de padecer NAC. En un estudio multicéntrico en UCI, el 28% de los pacientes sufrían EPOC como antecedente personal (Marrie et al. 2007b). En un estudio multicéntrico español padecer EPOC (37%) o tener miocardiopatía (30%) eran los antecedentes más frecuentes en los pacientes con NAC (Bodí et al. 2005).

La relación entre NAC, condiciones epidemiológicas y comorbilidad es bien sabida por los clínicos, incluso en un estudio observan que ser mayor de 65 años y tener antecedentes de EPOC es un factor protector para que el médico valore inicialmente y con prontitud la necesidad de oxígeno (Menéndez et al. 2012).

El lugar de residencia igualmente puede influir en la posterior evolución de la enfermedad. Calvillo-King et al. además de objetivar que ser varón, anciano y consumir alcohol aumentan el riesgo de mortalidad, también encuentran relación si el paciente vive en una residencia o lejos del hospital de referencia (Calvillo-King et al. 2012).

Algunas variables como sexo varón, uso de corticoides orales, infección polimicrobiana, derrame pleural, insuficiencia renal, infiltrados multilobares, shock séptico, ingreso en UCI y terapia inicial ineficaz han sido relacionadas con aumento de mortalidad (Welte et al. 2012).

Hay factores sociales asociados con la admisión y readmisión por neumonía en los hospitales. Los pacientes con comorbilidad como EPOC, ictus, demencia, DM y enfermedad hepática se asocian con un mayor riesgo de ingresar (Sicras-Mainar et al. 2012).



Un estudio en mayores de 65 años con NAC encontró que si los pacientes tienen signos de deshidratación, malnutrición, son portadores de sonda urinaria o tienen infección de orina concomitante, hay asociación estadísticamente significativa con la mayor necesidad de ingreso (Masotti et al. 2000).

En una revisión de veinte artículos acerca de NAC, Calvillo-King y colaboradores hallan que la ancianidad y no ser caucásico aumentan el riesgo de reingresar (Calvillo-King et al. 2012).

Aunque un nivel socioeconómico y educativo bajo y estar en situación de desempleo se asocian con aumento del riesgo de reingresar (Jasti et al. 2008), y los pacientes con estatus socioeconómico bajo prolongan en 6 días su estancia hospitalaria, no se perciben diferencias respecto a la mortalidad, severidad de presentación, comorbilidad y traslado a UCI respecto a los pacientes con mejor situación económica, laboral y educacional (Stelianides et al. 1999).

En nuestro país un estudio multicéntrico observacional sobre 651 pacientes mayores de 65 años que previamente son separados por clase social y nivel de estudios no encuentra diferencias respecto al tiempo de estancia ingresados, necesidad de cuidados intensivos, mortalidad y tasas de readmisión. Los autores lo explican por el sistema sanitario de nuestro país, universal y equitativo (Izquierdo et al. 2010).

En contra de lo que pudiera parecer hay trabajos que no hallan asociación entre vivir en una residencia de la tercera edad y el riesgo de reingresar (Herzog et al. 2003). La mortalidad se incrementa por la ancianidad y mayor comorbilidad. El hecho de que no aumenten los reingresos en personas mayores que viven en residencias se puede deber al seguimiento que reciben, muchas veces por sanitarios, en estas instituciones.

La comorbilidad incrementa el gasto económico. Pacientes con neumonía y antecedentes personales de EPOC o DM duplican el gasto respecto a un ingreso de un paciente con neumonía pero sin comorbilidad y lo triplican si tiene antecedentes de insuficiencia cardíaca (Polsky et al. 2012).

La edad es una variable importante en la medicina de urgencias ya que el porcentaje de pacientes de edad elevada atendidos es cada vez mayor y porque se relaciona con la gravedad de la presentación de muchas patologías. En el anciano la neumonía es la principal causa infecciosa de muerte e ingreso. Cuando hablamos de pacientes institucionalizados, la NAC es la segunda infección más frecuente después de las infecciones de la vía urinaria. La incidencia de las NAC en pacientes mayores de 65 años aumenta considerablemente respecto a la población general.

En un estudio desarrollado en el circuito Medicaid&Medicare Americano, se revisaron 623.718 ingresos por NAC, encontrándose una incidencia de 18,3 por mil habitantes y año en mayores de 65 años (Kaplan et al. 2002).

En Europa el envejecimiento de la población hace que cada vez asistamos a más pacientes con esta enfermedad. En Portugal entre los años 2000 y 2009 hubo un incremento de la edad media de los pacientes ingresados de un 5% (Froes et al. 2012).



En una revisión que analizaba la incidencia en 17 artículos europeos se observan grandes diferencias respecto a la edad, con incidencias de 0,2 por mil habitantes y año en un estudio en Inglaterra y Gales de 1995 al año 2000 en pacientes entre 15-44 años, al 65,2 por mil habitantes y año en un estudio finlandés en pacientes de 75 o más años (Welte et al. 2012). Esta mayor incidencia en personas mayores puede estar relacionada con las modificaciones fisiológicas que se producen en el árbol respiratorio durante el envejecimiento como disminución de la elasticidad pulmonar, de la función mucociliar, del reflejo tusígeno y de la respuesta inmunitaria, además de la acumulación de enfermedades crónicas con la edad (Martín Sánchez et al. 2012).

La edad aumenta la estancia hospitalaria y la mortalidad (García-Vidal et al. 2009). Del 15% de mortalidad en pacientes ingresados, un 90% se produce en mayores de 65 años (Woolfrey 2012).

Un estudio portugués constata que la tasa de casos letales aumenta con la edad. La mortalidad de los pacientes entre 18 y 50 años fue del 4,5%, del 19,4% en los mayores de 50 años, 21,5% en mayores de 65 años y del 24,8% en los mayores de 75 años (Froes 2003). Lo mismo apunta un estudio británico que objetiva una gran diferencia de mortandad en función de la edad. Registra una mortalidad del 5,6% en los menores de 65 años, por 47,2% en los mayores de 85 años (Trotter et al. 2008).

Además respecto al gasto hay diferencias estadísticamente significativas en los recursos consumidos por los cuidados de los pacientes mayores de 65 años en relación con los menores de 65 años (Bartolomé et al. 2004).

1.1.7. NAC en los servicios de urgencias

Esta patología es muy frecuente en los servicios de urgencia hospitalaria llegando a representar hasta el 1,8% del total de pacientes asistidos (Neuman et al. 2012), y siendo el origen de gran parte de las sepsis graves y shock sépticos que se atienden en estos servicios (Julián Jiménez et al. 2009).

En el hospital de Laredo en el año 2000, las NAC constituyeron el 1,22% de las asistencias practicadas en urgencias y el 4,66% de los ingresos totales (Tazón et al. 2001).

Las visitas de adultos por neumonía a los servicios de urgencias y emergencias estadounidenses, según los datos del National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, se incrementaron de forma paulatina en los últimos años. En los 16 años comprendidos entre 1993 y 2008 se atendieron en servicios de urgencias de USA, 23.252.000 casos de esta enfermedad (Neuman et al. 2012).

Teniendo en cuenta que el 75-80% de todas las NAC son atendidas en los servicios de urgencias, el papel del médico de urgencias en el manejo inicial de estos procesos parece trascendental, marcando la evolución ulterior del paciente (Julián Jiménez et al. 2008).



1.2. DEFINICIONES

Definimos neumonía como la inflamación aguda del parénquima pulmonar distal a los bronquiolos terminales (unidades alveolares y espacio intersticial circundante). En la práctica este término se reserva para designar la inflamación aguda del parénquima producida por un agente infeccioso y que tiene traducción radiológica.

En 1990 Fang y Fine definen neumonía como la presencia de un infiltrado nuevo en la radiografía torácica junto con un criterio mayor (fiebre mayor o igual a 38°C, hipotermia menor a 35°C, tos o dolor pleurítico) o dos criterios menores (disnea, leucocitosis mayor de 12.000/mm³, alteración del nivel de conciencia, signos auscultatorios de consolidación pulmonar o expectoración) (Fang et al. 1990).

Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 2010) la presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con neumonía es la regla para el diagnóstico de esta enfermedad (Menéndez et al. 2012).

Desde el punto de vista epidemiológico y según el sitio donde se adquiere, las diferenciamos en 3 categorías: neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial o intrahospitalaria y neumonía asociada a cuidados de salud, que sería un híbrido entre la neumonía intrahospitalaria y la adquirida en la comunidad, que aparece como concepto por primera vez en el año 2005 en la guía de la ATS/IDSA. La neumonía asociada a cuidados de salud o cuidados sociosanitarios se definiría como aquella que acontece en pacientes que proceden de residencias de la tercera edad y centros de larga estancia, hospitales de día, asisten a diálisis, recibieron en los últimos 30 días tratamiento endovenoso antibiótico, quimioterapia o cuidados de heridas o fueron hospitalizados 48 o más horas en los últimos 90 días.

Pero aunque estudios en Europa, Canadá, Japón y Corea encuentran un aumento muy leve de patógenos multirresistentes, no se encuentra relación entre este aumento de patógenos agresivos y mortalidad, por lo cual hay autores que dado el tremendo sobretreatmento que se produciría en estos pacientes con el consiguiente perjuicio económico y posible aumento de resistencias, optan por recomendar que no se implemente en la práctica clínica hasta que no tengamos más evidencias (Ewig et al. 2012).

La neumonía nosocomial es la que se produce en el interior del hospital y por agentes infecciosos no presentes en el momento de la admisión, esto implica que se presente después de 48 horas de la internación en el hospital sin estar presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso, o aquellas que se producen dentro de los 7-14 días posteriores al alta hospitalaria. Un tipo de neumonía intrahospitalaria es la asociada a ventilación mecánica. Se considera nosocomial en relación con la ventilación artificial si aparece tras las primeras 48 horas de una intubación endotraqueal. La neumonía intrahospitalaria de inicio precoz es la que aparece durante el ingreso, entre las 48 y 96 horas. Se supone neumonía nosocomial de inicio tardío si surge posteriormente.



Aunque no hay una definición de NAC universalmente reconocida (Welte et al. 2012), entendemos por NAC la invasión del parénquima pulmonar por microorganismos de adquisición extrahospitalarios, es decir que se desarrolla en un paciente que no ha sido hospitalizado los últimos 7-14 días, y en caso de requerir ingreso aparece en las primeras 48 horas de estancia.

La guía para el manejo de NAC en adultos de la Sociedad Británica de Tórax (BTS) de 2009 define a la NAC en pacientes que son ingresados en el hospital como la patología con síntomas de infección respiratoria aguda del tracto respiratorio inferior con tos y al menos otro síntoma o signo entre fiebre mayor de 38°C, sudoración, escalofríos, dolor torácico pleurítico, disnea, taquipnea, signos en la exploración física compatibles y una condensación radiológica nueva, sin otra posible causa alternativa que expliquen los síntomas ni la radiología (Lim et al. 2009)

1.3. ETIOLOGÍA

Aunque hay que tener en cuenta que es difícil aislar a los patógenos que producen esta enfermedad y lo más frecuente es que no se encuentre el germen que produce la NAC, el patógeno más comúnmente implicado es el *Streptococcus pneumoniae*. Dependiendo de la severidad del proceso, del huésped, la edad de los pacientes, oficio, zona de residencia, etc. varía la etiología que origina la NAC. En general no existe ninguna característica epidemiológica, signo clínico, radiológico o combinación de ellos que nos permitan deducir una determinada etiología con seguridad absoluta.

En 2012 Welte y colaboradores revisaron 46 estudios europeos de los últimos años (19 de ellos españoles) llegando a la conclusión de que el neumococo no ha dejado de ser el agente etiológico más frecuentemente aislado en Europa (Welte et al. 2012).

En el grupo de pacientes que se tratan ambulatoriamente, las neumonías se deben fundamentalmente a neumococos y gérmenes atípicos, especialmente *Mycoplasma pneumoniae*. La mayoría de los patógenos aislados en los pacientes hospitalizados son neumococos seguido de bacterias atípicas, *Haemophilus influenzae* y enterobacterias. En las NAC que precisan tratamiento intensivo el neumococo es la principal causa de infección seguida por *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 1). Dentro de los virus, influenza es el más usualmente implicado (Woodhead 2002).



LUGAR DE CUIDADOS	GÉRMESES
AMBULATORIO	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Atípicos <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psitacci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Virus respiratorios</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
HOSPITALIZACIÓN EN PLANTA CONVENCIONAL	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Atípicos <i>Virus respiratorios</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
HOSPITALIZACIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Virus respiratorios</i> Atípicos

Fuente: Modificado de Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J. 2002;20 Suppl 36:20-7.

En España en un estudio realizado sobre 582 pacientes ingresados en 16 servicios de urgencias también se observó que el germen aislado con mayor frecuencia en hemocultivos y cultivos de esputo fue el *Streptococcus pneumoniae* (Moya Mir et al. 2001).

Los 41 hospitales españoles que conforman la EARS-net España (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) detectan en su memoria anual de 2010, publicada en junio de 2011, que tras varios años de descenso continuado de las resistencias a penicilina por parte de los neumococos (39,5% en 2001- 25,2% en 2005), seguidas de una estabilización entre 2007 y 2009 (en torno al 22%), se observa un importante incremento en el tanto por ciento de cepas no sensibles (29,9% en 2010). Esta misma tendencia se observa también en la respuesta del neumococo a eritromicina y clindamicina (EARS-net, España, memoria 2010). En la figura 1 podemos ver la resistencia a la penicilina en España y el resto de países europeos.

Esta tendencia posiblemente esté relacionada con el sobretratamiento antibiótico de infecciones no producidas por bacterias, la cada vez mayor edad de nuestra población y la complejidad de los pacientes por la comorbilidad, que obliga a la utilización de antibioterapia cada vez de mayor espectro, lo que está aumentando las resistencias de los gérmenes implicados en esta enfermedad.



Un reciente metaanálisis que revisa varios estudios europeos evidencia que las resistencias del *Streptococcus pneumoniae* están en aumento llegando a un 41% a penicilinas y 35% para macrólidos (Welte et al. 2012).

Dentro de los neumococos hay cepas más agresivas que están adquiriendo mayores porcentajes de resistencias, como el serotipo 19 que presenta mayor resistencia a la penicilina, o los serotipos 6, 19, 23 y NT que han aumentado las multiresistencias (Franco-Álvarez de Luna et al. 2005).

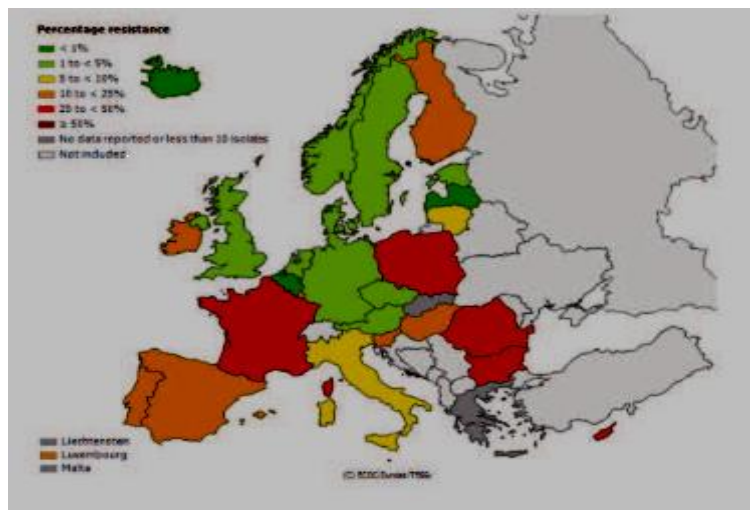


Figura 1. Resistencias de neumococo a penicilina. Aislamientos en distintos países europeos

Leyenda:

Porcentaje de resistencias:

Verde oscuro: Menor 1%; Verde claro: 1% a <5%; Amarillo: 5% a <10%; Naranja: 10% a <25%; Rojo: 25% a <50%; Gris: sin datos

Fuente:

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.as>

1.4. IMPORTANCIA EN URGENCIAS DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO

La previsión de gravedad en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) puede tener una gran trascendencia en esta patología. La evaluación inicial del paciente con neumonía y la conciencia de gravedad son básicas para el clínico a la hora de tomar decisiones respecto a la opción terapéutica antibiótica inicial, la vía de administración, la realización de pruebas complementarias y el inicio de medidas de apoyo previo al tratamiento antibiótico en el servicio de urgencias.

También influye respecto a la ubicación del paciente en el momento del triaje y al lugar donde se proporcionarán los cuidados definitivos tras la asistencia inicial urgente (domicilio, unidad de observación de urgencias, unidad de ingreso de corta estancia, planta de hospitalización convencional, unidad de cuidados intermedios, UCI...).

Un temprano diagnóstico clínico-radiológico conlleva un tratamiento antibiótico empírico anticipado, lo que irá en beneficio de la buena evolución del paciente. La BTS recomienda que el tratamiento antibiótico inicial se administre en las primeras 4 horas de la llegada del paciente a un servicio sanitario, siempre con confirmación radiológica previa (Lim et al.



2009). La ATS/IDSA también aconseja administrar la primera dosis de antibiótico en el servicio de urgencias en el transcurso de las primeras cuatro horas (Mandell et al. 2007). En USA los “Centers for Medicare & Medicaid Services and the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations” aconsejan la administración de tratamiento antibiótico en las primeras 6 horas (Specifications Manual for National Hospital Inpatient Quality Measures: Centers for Medicare & Medicaid Services and the Joint Commission). Sin embargo hay debate al respecto. La Academia Americana de Emergencias no recomienda que se hagan registros sobre el momento en que se administra la primera dosis de antibiótico empírico, al considerar que las evidencias son inconsistentes y además obliga a realizar un sobreuso antibiótico por lo que esta práctica sería asociada a una indicación clase C, es decir no apropiada (Pines et al. 2009). Esta corriente de opinión se fundamenta en la impresión de que el tratamiento antibiótico no indicado así como la disminución de investigación en antibióticos por parte de la industria farmacéutica hace que por un lado sean pocas las variantes farmacológicas nuevas y cada vez mayores las resistencias bacterianas, disminuyendo la eficacia del arsenal terapéutico. No obstante, independientemente de las implicaciones legales que se puedan contraer en relación con la protocolización de un sistema horario de tratamiento en urgencias en las NAC, parece sensato aplicar el tratamiento antibiótico lo antes posible, una vez realizado el diagnóstico. Así lo recomienda la normativa de NAC de la SEPAR que aunque no limita las horas, aconseja poner la primera dosis de tratamiento antibiótico en el servicio de urgencias antes de que el paciente sea trasladado a una planta de hospitalización (Menéndez et al. 2010). También el Grupo de Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) en sus recomendaciones para el manejo de la infección de vías bajas en urgencias incide en que la primera dosis de antibiótico debe administrarse siempre en las primeras cuatro horas y en el servicio de urgencias (Julián Jiménez et al. 2009).

1.5. ESCALAS PRONÓSTICAS

El retraso en el diagnóstico y la tardía identificación de la gravedad se asocian con un aumento de mortalidad (Houck et al. 2004; Houck 2006). Aunque el juicio clínico es la base para evaluar la gravedad de la neumonía individualizando a cada paciente, si se utiliza únicamente este método de valoración se puede producir una gran variabilidad entre observadores, sobre o infraestimando la amenaza del proceso en función de la formación, actitudes y percepción de gravedad del profesional. Todo ello planteó la necesidad de disponer de pautas para facilitar y mejorar la toma de decisiones a los clínicos.

Buscando obtener una herramienta objetiva que ayudara a identificar a los pacientes menos graves, a finales de los años 90 del siglo pasado Fine et al. confeccionaron una regla pronóstica (tabla 2) que clasificaba a los pacientes por la probabilidad de fallecer a los 30 días, ponderando 20 datos clínico-analíticos-radiográficos, que llamaron Pneumonia Severity Index (PSI) y que estratificaba a los pacientes en cinco grupos de riesgo de mortalidad (Fine et al. 1997). Las puntuaciones más altas indican una neumonía más severa. Estos resultados también sirven para orientar y decidir el lugar de tratamiento en función del grupo de riesgo asignado (tabla 3).



Tabla 2. Escala FINE o PSI (Pneumonia Severity Index)	
FACTORES DEMOGRÁFICOS	PUNTOS
Edad en años (en mujeres <10)	
Residencia	10
ENFERMEDADES COEXISTENTES	
Enfermedad neoplásica	30
Hepatopatía	10
Insuficiencia cardiaca	10
Enfermedad cerebrovascular	10
Enfermedad renal	10
HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	
Alteración del estado mental	20
Frecuencia respiratoria >30 rpm	20
Presión arterial sistólica <90 mmHg	20
Temperatura <35°C o >40°C	15
Frecuencia cardiaca >125 lpm	10
HALLAZGOS ANALÍTICOS	
pH arterial <7,35	30
BUN 30 mg/dl	20
Sodio <130 mEq/l	20
Glucosa 250 mg/dl	10
Hematocrito <30%	10
pO ₂ <60 mgHg o saturación O ₂ <90%	10
Derrame pleural en radiografía	10
SUMA TOTAL	

Fuente: Modificado de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243–50.



Múltiples estudios han evaluado positivamente el impacto del PSI como ayuda para decidir el lugar en que debe tratarse a los pacientes con NAC en función de la severidad y el riesgo (Atlas et al. 1998; Carratalá et al. 2005; Marrie et al. 2000; Renaud et al. 2007; Yealy et al. 2005).

Tabla 3. Clases de riesgo, mortalidad a los 30 días y del lugar de cuidados		
Recomendaciones sobre dónde tratar al enfermo en función del grupo de riesgo alcanzado		
GRUPOS DE RIESGO	PUNTUACIÓN (MORTALIDAD)	LUGAR DE TRATAMIENTO
I	<51 (0,1%)	Ambulatorio
II	51-70 (0,6%)	Ambulatorio
III	71-90 (0,9%)	Ingreso o Ambulatorio Valorar Unidad de Observación y/o Ingreso de corta estancia
IV	91-130 (9,3%)	Ingreso Planta Convencional
V	>130 (27%)	Ingreso Descartar necesidad de UCI

Fuente: Modificado de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243–50.

Posteriormente Lim et al. desarrollaron otra escala pronóstica modificada de la regla de la BTS de 1987 (The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service, 1987), el CURB-65 que se implementó mediante un estudio prospectivo sobre más de mil pacientes de GB, Países Bajos y Nueva Zelanda. CURB-65 es el acrónimo de los 5 parámetros clínico-analíticos que estudiaba, y que clasificaba a los pacientes en tres grupos de riesgo en función de la mortalidad (tabla 4). Al igual que Fine y colaboradores, recomienda un lugar de cuidados en función del grupo de riesgo asignado (figura 2) (Lim et al. 2003).

Otras versiones creadas a partir de la idea originaria de la BTS y que se han utilizado con el mismo propósito son el CURB (Lim et al. 2001a) y el CRB-65 (Bauer et al. 2006), más apropiado para aplicar en atención primaria de salud al no incluir ninguna variable analítica y ser más sencillo de utilizar que el PSI (Ewig et al. 2006).



VARIABLES	PUNTO
Confusión	1
BUN >19 mg/dL	1
Frecuencia respiratoria >30 por minuto	1
Tensión arterial sistólica <90 mm Hg o Tensión arterial diastólica <60 mm Hg	1
Mayor de 65 años	1
TOTAL	5

Fuente: Modificado de Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58:377-82.

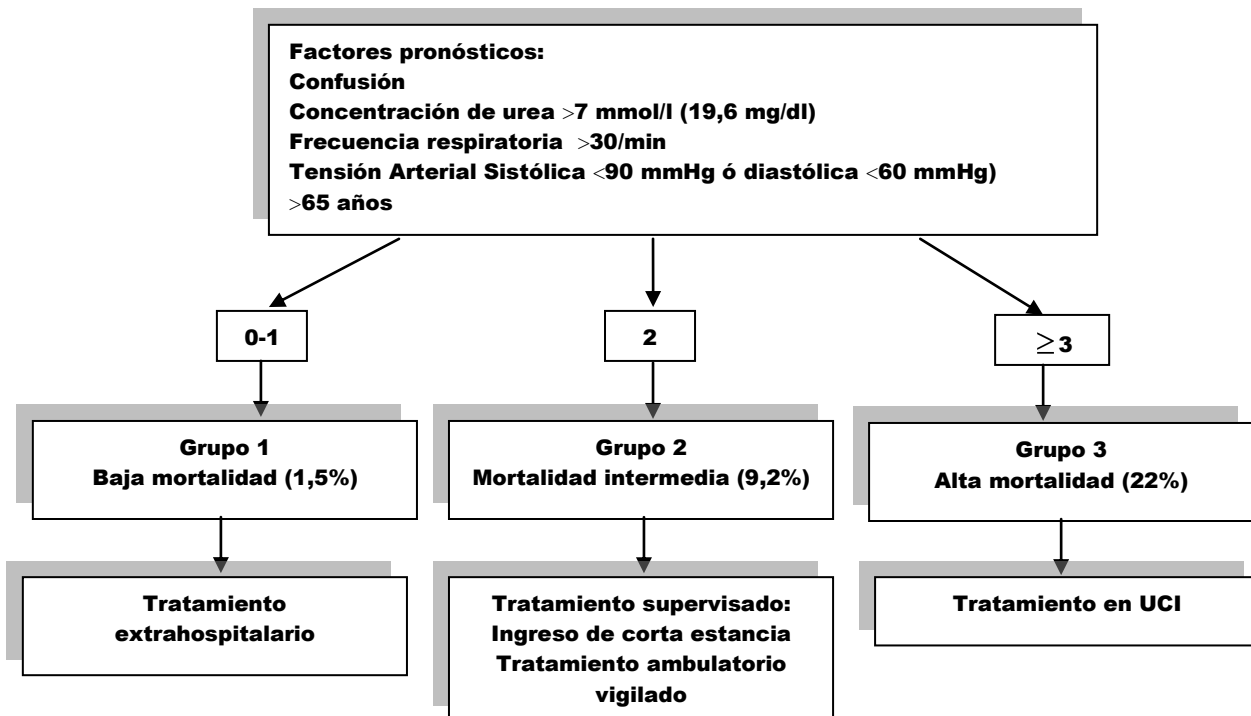


Figura 2. Lugar de cuidados en función de la puntuación CURB-65

Fuente: Modificado de Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58:377-82.



Cada escala tiene diferentes puntos fuertes y débiles. Todas tienen limitaciones relacionadas con las variables que estudian y cómo las ponderan. Las cuatro escalas tienen un alto valor predictivo negativo para mortalidad en poblaciones con baja prevalencia de muerte como jóvenes o pacientes sin enfermedades crónicas, pero son menos útiles respecto al valor predictivo positivo (Loke et al. 2010).

En el medio de los servicios de urgencias, hay expertos que recomiendan utilizar las dos escalas para valorar si el paciente requiere ingreso (Niederman et al. 2006).

La escala PSI al tener una mayor sensibilidad, es una prueba que identifica mejor pacientes con baja probabilidad de muerte pero puede infraestimar el riesgo en pacientes jóvenes con insuficiencia respiratoria, al valorar excesivamente el peso de la edad y sin embargo ponderar poco la hipoxemia y el derrame pleural y nada la multilobaridad.

La escala CRB-65 por tener mayor especificidad distingue mejor la alta probabilidad de muerte, pero no evalúa un criterio tan importante como la comorbilidad (Steinberg 2011). Ninguna de estas herramientas aporta información acerca de la respuesta biológica del huésped a la infección, circunstancia que puede estar relacionada y ser importante para determinar el pronóstico.

Hay trabajos que afirman que en todos los grupos de riesgo del PSI, incluso los bajos, hay un porcentaje de pacientes que requieren tratamiento intensivo (Renaud et al. 2007). Hasta un 27% de pacientes que ingresan en UCI pertenecen a los grupos de riesgo Fine I-III. Así se abren las puertas a la búsqueda de otras herramientas para este tipo de pacientes.

Otro tipo de escalas desarrolladas, como el SCAP, SMART-COP, REA-ICU y la escala de ATS/IDSA, intentaban discriminar, una vez decidido el ingreso, si se debería realizar en una UCI o en planta convencional. Estos instrumentos predicen eventos graves como necesidad de ventilación mecánica, de drogas vasoactivas o muerte (Charles et al. 2008; España et al. 2006; Labarère et al. 2012; Mandell et al. 2007).

Dentro de las herramientas que detectan NAC graves se encuentra el SCAP Score (Severity Community Acquired Pneumonia Score) también conocido por su acrónimo, PS-CURXO 80. Es un modelo que fue diseñado para predecir mortalidad hospitalaria, necesidad de ventilación mecánica y shock séptico. Esta escala fue validada mediante dos cohortes de pacientes, 719 del Hospital de Galdácano que acudieron a través del servicio de urgencias y 1.121 pacientes de otros cuatro hospitales. Utiliza 8 variables: pH arterial $< 7,3$, presión sistólica < 90 mmHg, confusión o estado mental alterado, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, urea > 30 mg/dl, pO₂ arterial < 54 mmHg o pO₂/FiO₂ < 250 mmHg, edad > 80 años y afectación multilobar en la radiografía (Rx) de tórax. En el análisis divide a las variables en dos grupos, dos variables mayores y 6 variables menores (figura 3). Según la puntuación total se puede estratificar a los pacientes en 5 clases de riesgo.

Los pacientes con una variable mayor y dos menores o lo que es lo mismo con más de 10 puntos, según esta regla de decisión, debieran ingresar en una unidad especial (España et al. 2006).

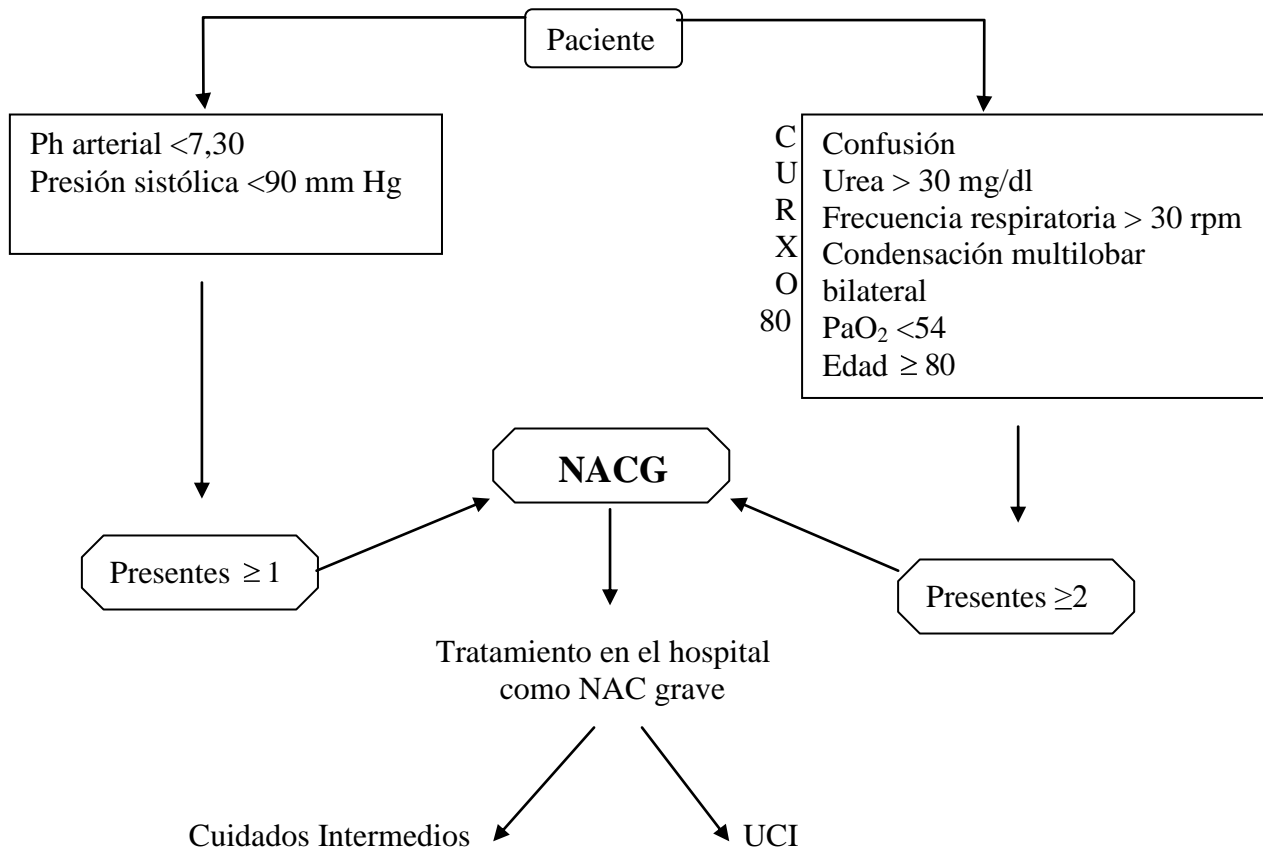


Figura 3. Escala pronóstica para detectar NAC severa. SCAP (Severity Community Acquired Pneumonia score), también llamada PS-CURXO-80

Leyenda: NACG, neumonía adquirida en la comunidad grave; NAC, neumonía adquirida en la comunidad; rpp, respiraciones por minuto; UCI, unidad de cuidados intensivos

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

El Australian CAP Study (ACAPS) fue un estudio prospectivo sobre 882 casos que se validó con 7.464 pacientes externos. SMART-COP (figura 4) es el acrónimo de los 8 criterios que reúne (tensión sistólica, condensación multilobar, albúmina, frecuencia respiratoria, taquicardia, confusión, presión parcial de oxígeno y pH).

Cumplir tres o más requisitos identifica a la mayoría de los pacientes que precisan ventilación mecánica o soporte vasopresor. Además el incremento de puntuación se asocia con un incremento de la probabilidad de requerir medidas invasivas (Charles et al. 2008).



- S** **Sistólico TAS <90 mm Hg** (2 puntos)
- M** **Multilobar Rx** (2 puntos)
- A** **Albúmina <3,5 g/dl*** (1 punto)
- R** **Respiraciones por minuto >30** (1 punto)
- T** **Taquicardia >125 lpm** (1 punto)
- C** **Confusión** (1 punto)
- O** **Oxígeno en función de la edad** (2 puntos)

Edad	<50 años	>50 años
PaO ₂ *	<70 mm Hg	<60 mm Hg
O ₂ saturación	<93%	<90%
PaO ₂ /FiO ₂ *	<333	<250

- P** **Arterial pH <7,35*** (2 puntos)

INTERPRETACIÓN

- 0-2 puntos** **Bajo riesgo de necesitar RAAV**
- 3-4 puntos** **Moderado riesgo de necesitar RAAV**
- 5-6 puntos** **Alto riesgo de necesitar RAAV**
- ≥7 puntos** **Gran riesgo de necesitar RAAV**

***En Atención Primaria de salud los resultados de albúmina, pH arterial y PaO₂ puede ser pasado por alto y usar la siguiente interpretación:**

- 0** **Muy bajo riesgo de necesitar intubación orotraqueal (IOT)**
- 1** **Bajo riesgo de necesitar IOT**
- 2** **Mediano riesgo de necesitar IOT**
- 3** **Gran riesgo de necesitar IOT**
- ≥4** **Gran riesgo de necesitar IOT**

Figura 4 . Escala pronóstica para detectar NAC severa. SMART-COP

Leyenda: TAS, tensión arterial sistólica; Rx, radiografía torácica; lpm, latidos por minuto; RAAV, respiración asistida o apoyo vasopresor; IOT, intubación orotraqueal

Fuente: Modificado de: Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART- COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47: 375–84.

La ATS/IDSA en su guía del 2007 propone el ingreso en UCI para los pacientes que cumplan un criterio mayor (shock séptico o necesidad de ventilación mecánica) o tres o más criterios menores de los siguientes: hipotensión arterial, hipotermia, trombopenia, leucopenia, urea elevada, confusión, multilobaridad radiológica, taquipnea o PO₂/FiO₂ menor de 250 (Mandell et al. 2007) (tabla 5).



Tabla 5. Criterios ATS/IDSA 2007

CRITERIOS MENORES	CRITERIOS MAYORES
Respiraciones por minuto >30 PO2/FiO2 <250 Infiltrados multilobares Confusión/Desorientación BUN >20 mg/dl Leucocitos <4000/mm3 Plaquetas <100.000/mm3 Temperatura <36°C Hipotensión con necesidad de fluidoterapia agresiva	Ventilación mecánica invasiva Shock séptico con necesidad de vasopresores

Fuente: Modificado de Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.

Recientemente se ha validado el índice de riesgo de ingreso precoz en UCI (Risk of Early Admission to the Intensive Care Unit, REA-ICU) que es un modelo de predicción obtenido a partir de 4.593 pacientes y validado en Suiza mediante 850 pacientes incluidos en un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico, que buscaba predecir el ingreso precoz en la UCI durante los 3 días siguientes a la atención en el servicio de urgencias (Labarère et al. 2012)

En los últimos tiempos han aparecido otras escalas clasificadoras. Escobar et al. simplifican la escala PSI (Escobar et al. 2008). La Sociedad Japonesa de Respiratorio elaboró una escala similar al CURB-65 pero modificando los puntos de corte. Respecto a la edad, puntúa a los varones si tienen más de 70 años y a las mujeres si son mayores de 75 años. También recoge BUN mayor a 210 mg/l y valora la gasometría en el apartado de insuficiencia respiratoria, con iguales parámetros al CURB-65 para la tensión y alteración del estado mental (Shindo et al. 2008). CURSI, CURASI y CURB-age también son versiones modificadas del CURB-65 que fueron desarrolladas en GB (Myint et al. 2009; Myint et al. 2010). Introducen el concepto índice shock que resultaría de dividir el pulso entre la tensión sistólica. En Norfolk desarrollaron una nueva regla de predicción que valoraba la tensión sistólica, oxigenación sanguínea, edad y frecuencia respiratoria (SOAR) para detectar NAC graves en ancianos (British Thoracic Society 2006). En Melbourne confeccionaron un instrumento para predecir mortalidad, necesidad de inotropos o intubación. Se consideraban pacientes de riesgo si cumplían dos o más criterios de los siguientes: confusión, saturación de oxígeno menor o igual a 90%, 30 o más respiraciones por minuto y tensión sistólica menor de 90 mmHg o diastólica menor de 60 mmHg (Busing et al. 2007).

En nuestro país se desarrolló la escala PIRO que buscaba identificar pacientes con NAC severa a través de 20 variables constituidas en cuatro categorías organizadas según el acrónimo (predisposition, insult, deleterious response y organ failure) para intentar valorar la severidad de las NAC en UCI (Rello et al. 2009b).



Varios estudios han comparado directamente las escalas (tabla 6). Unos van en la dirección de otorgar una muy leve mejor predicción del PSI frente a CURB y CURB-65 (Aujesky et al. 2005) o frente a CURB-65 (Ananda-Rajah et al. 2008). Otras sugieren que son muy similares (Buising et al. 2006; Man et al. 2007). En España, Capalastegui y colaboradores en un estudio monocéntrico encuentran equivalencia en las predicciones de PSI, CURB-65 y CRB-65 (Capalastegui et al. 2006).

También se encuentra una capacidad similar entre PSI y CRB-65 para predecir el tiempo de estabilidad clínica (Arnold et al. 2010).

Las recomendaciones SEPAR 2010 inciden en la utilización de las escalas y hacen especial énfasis en su utilización por los médicos en formación. Mantienen que la falta de experiencia de los médicos en periodo de formación que atienden a pacientes con NAC podría suplirse, en parte, con el uso de herramientas que faciliten la clasificación consecutiva o simultánea con dos escalas pronósticas y den la alarma al sobrepasar una determinada puntuación (Menéndez et al. 2010).

Independientemente de la puntuación de las escalas, el juicio clínico y las reevaluaciones periódicas especialmente en las primeras 48-72 horas son cruciales para una óptima evolución de los pacientes con esta enfermedad (Mandell et al. 2007).

Tabla 6 . Comparación de la capacidad predictora de mortalidad a los 30 días de PSI y CURB-65 según ABC

EPG	Aujesky	Buising	Capelastegui	Man	Ananda-Rajah
PSI	0,81	0,82	0,89	0,74	0,72
CURB-65	0,76	0,82	0,87	0,73	0,69

Leyenda: ABC, área bajo la curva; PSI, EPG, escalas pronósticas de gravedad; Pneumonia Severity Index; CURB-65, acrónimo de confusión, urea, respiraciones por minuto, tensión arterial y >65

1.6 MARCADORES BIOLÓGICOS

Las escalas pronósticas de gravedad (EPG) además de ser bastante complejas a la hora de su aplicación en los servicios de urgencias, no evalúan un factor importante de la infección como es la respuesta del huésped. Al producirse la infección, una expresión inflamatoria desequilibrada del organismo puede hacer evolucionar negativamente a la NAC pudiendo desencadenar una sepsis grave o shock séptico, es decir una sepsis avanzada.

En los últimos años están siendo estudiados distintos marcadores biológicos. Se busca a través de ellos identificar a los individuos más graves y con peor pronóstico a corto plazo. Remarcando que en el ámbito de urgencias los marcadores plasmáticos no deben sustituir la valoración clínica y visión integral del paciente, pueden ser un elemento de ayuda para establecer una estimación de gravedad con mayor objetividad y anticipación. Algunos biomarcadores se están mostrando como una buena opción para complementar al juicio clínico y a las escalas pronósticas. Incluso la SEPAR en su



normativa sobre NAC del 2010 (Menéndez et al. 2010), anima a seguir investigando en esta dirección.

Tradicionalmente se ha utilizado el recuento de neutrófilos en sangre periférica como marcador inflamatorio infeccioso, aunque son marcadores poco específicos y pueden elevarse en infecciones bacterianas, víricas y otras patologías.

1.6.1 Proteína C Reactiva

Otro biomarcador ampliamente estudiado en NAC es la proteína C reactiva (PCR). Esta molécula de 115.000 daltons fue identificada en 1930 y se produce en respuesta a infección e inflamación (Gabay et al. 1999). Pertenece al grupo de reactantes de fase aguda que se sintetizan en el hígado y se regulan por la IL-1, IL-6 y TNF-alfa. Recibe su nombre por la posibilidad de formar un complejo con el polisacárido neumocócico C, en presencia del ión calcio. Se empieza a secretar a las 4-6 horas del comienzo del estímulo, sus valores se duplican a las 8 horas y el máximo valor se alcanza a las 36-50 horas. Al desaparecer el estímulo, los valores de PCR disminuyen, con una semivida de eliminación de 19 horas (Póvoa 2002; Summah et al. 2009). Los niveles de PCR se elevan más que los de otros reactantes durante la fase aguda de la inflamación, por lo cual han sido utilizados durante décadas para indicar la presencia de infección o inflamación importantes, especialmente en pediatría (Jaye et al. 1997). Cuando se produce una infección como neumonía, enfermedad pélvica inflamatoria, meningitis, infección urinaria, sepsis neonatal, bacteriemia oculta, o inflamación tisular como en el caso de traumatismos graves, pancreatitis o agresiones quirúrgicas, la interleuquina-6, interleuquina-1Beta y factor de necrosis tumoral alfa estimulan a los hepatocitos para generar su síntesis (Jarva et al. 2002; Ridker et al. 1997; Summah et al. 2009). El papel de la PCR durante la inflamación aguda no está claro. Este biomarcador descubierto por Francis y Tillet posiblemente se une a la superficie de células dañadas y fosfolípidos de las membranas de las bacterias para activar el sistema del complemento y facilitar su eliminación por macrófagos (Faix et al. 2013). A finales de los años 70 y principios de los 80 se comenzó a estudiar su relación con la sepsis en pacientes pediátricos. Actualmente este marcador biológico pronóstico se utiliza rutinariamente en situaciones de sepsis grave y shock séptico. Hay estudios que lo ubican como marcador clínico en NAC desde hace tiempo (Smith et al. 1995), encontrándose valores especialmente incrementados en neumonías causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (Almirall et al. 2004), pacientes con bacteriemia por neumonía neumocócica (Ortqvist et al. 1995) y neumonías de origen fúngico (Offidani et al. 2006).

Actualmente es de uso generalizado en el estudio habitual de infecciones en urgencias, incluidas las neumonías (Lee et al. 2011). Es considerado por algunos autores un predictor independiente de severidad en NAC, aunque con menor capacidad que las escalas pronósticas de gravedad (EPG) (Chalmer et al. 2008). Sin embargo en una revisión sistemática se determina que la PCR no es lo suficientemente sensible para excluir ni lo suficientemente específica para confirmar un infiltrado en la radiografía de tórax y la etiología bacteriana de la infección (van der Meer et al. 2005). Kruger y colaboradores mantienen que se eleva tanto en infecciones bacterianas como virales (Krüger et al. 2012b). Aunque no demuestra relación con la mortalidad precoz, la tendencia actual es a utilizar este marcador para el seguimiento de los pacientes con neumonía seriando sus niveles séricos y ver la respuesta a la terapia antibacteriana (Coelho et al. 2007; Coelho et al. 2012; Ruiz González et al. 2010).



1.6.2 Procalcitonina

Otro reactante de fase aguda estudiado en relación con la gravedad de las neumonías y que se está generalizando en la práctica clínica habitual es la procalcitonina (PCT). Esta proteína descubierta en 1975 se aisló por primera vez en pollos (Moya et al. 1975). Se trata de un polipéptido de 116 aminoácidos producido en condiciones normales por las células C del tiroides y células neuroendocrinas de los pulmones, que no fue utilizada clínicamente hasta que en 1993 el grupo francés de Assicot y colaboradores descubrieron que los niños con infecciones bacterianas sistémicas severas aumentaban sus niveles comparados con niños sin infección o con infecciones locales o virales (Assicot et al. 1993). Se piensa que durante la infección bacteriana sus niveles se elevan como respuesta a endotoxinas bacterianas y citoquinas proinflamatorias que incrementan la expresión del gen CALC-1 en el cromosoma 11, lo que se traduce en liberación de PCT en casi todos los tejidos corporales especialmente en el hígado y las células mononucleares (Chastre et al. 2006). Este precursor de la hormona calcitonina que en condiciones normales se transcribe débilmente en tejidos extratiroides, durante la noxa infecciosa se produce la expresión del gen para que esta proteína plasmática se sintetice y secrete en múltiples tejidos y células diferenciadas (Russwurm et al. 2001). El periodo de inducción para detectar niveles en sangre es de dos a seis horas, y a partir de seis horas tras el comienzo del estímulo encontramos niveles relevantes, así que tiene una cinética de inducción similar a la PCR. Los valores máximos se alcanzan entre 12 y 48 horas, y su semivida de eliminación es de 24 a 35 horas (Meisner et al. 1999; Meisner et al. 2001; Meisner 2011). La liberación puede estar inducida por dos mecanismos, uno en respuesta a endotoxinas bacterianas y el otro a través de citoquinas proinflamatorias sintetizadas por el huésped, así que el grado de síntesis de PCT depende de que la etiología de la infección sea bacteriana y de la gravedad de la respuesta inflamatoria por parte del paciente. En suma, la PCT ayuda a los clínicos a decidir la necesidad de terapia antibiótica. Este reactante de fase aguda puede también elevarse en situaciones no infecciosas como elevación fisiológica en neonatos en las primeras 48 horas de vida, traumatismos, cirugía mayor, shock cardiogénico, quemaduras graves, trasplantes, tratamientos con anticuerpos OKT3 y otros fármacos que estimulan la liberación de citoquinas proinflamatorias, cirrosis hepática, hepatitis vírica aguda o crónica, pacientes con cáncer de pulmón microcítico, pacientes con carcinoma medular de células C del tiroides, pancreatitis o síndrome de distrés respiratorio (Fernández et al. 2013; Meisner 2011; Summah et al. 2009).

El valor normal de PCT en plasma puede considerarse como menor a 0,1 ng/ml (Morgenthaler et al. 2002). Determinaciones mayores de 1 ng/ml aumentan la probabilidad de bacteriemia y progresión a sepsis grave o shock séptico (Julián Jiménez et al. 2013; Müller et al. 2010; Tudela et al. 2012), y la bacteriemia secundariamente se asocia a mortalidad (Sogaard et al. 2011). Los niveles de PCT son significativamente más altos en casos de confirmación bacteriana respecto a etiología desconocida o a probable origen bacteriano no confirmado (Lacoma et al. 2013). En caso de sospecha de infección bacteriana valores entre 0,5 y 2 ng/ml indican riesgo moderado de progresión hacia una infección sistémica grave, valores entre 2 y 10 ng/ml indican riesgo alto de sepsis grave, y mayores de 10 ng/ml apuntan una alta probabilidad de sepsis grave o shock séptico por una infección bacteriana aguda. Si los resultados son mayores de 10 ng/ml el diagnóstico de sepsis grave o shock séptico es prácticamente seguro (Meisner 2011).



Múltiples estudios orientan a la PCT como marcador biológico en neumonías (Horie et al. 2012; Huang et al. 2008; Krüger et al. 2008; Müller et al. 2010; Park et al. 2012; Ramírez et al. 2011; Schuetz et al. 2011b). La PCT sería un indicador de infección bacteriana en NAC, incluso Müller y colaboradores plantean que la PCT podría ser una buena guía para predecir bacteriemia en los pacientes con neumonía comunitaria y sugieren practicar hemocultivos solo cuando la PCT sea superior a determinados valores (0,25 microgramos/l). Según estos autores valores de PCT por encima de 0,5 microgramos/l sugieren la presencia de infección de origen bacteriano (Müller et al. 2010). También se han propuesto tratamientos guiados por los niveles de PCT para las infecciones respiratorias agudas (Schuetz et al. 2012b). En infecciones del tracto respiratorio inferior niveles en sangre entre 0,25-0,5 microgramos/l indican posibilidad de infección de origen bacteriano aconsejándose iniciar terapia antimicrobiana. Cuando los niveles son mayores de 0,5 ng/ml se recomienda enérgicamente el tratamiento antibacteriano (Meisner 2011). Hay autores que mantienen que la PCT es un buen predictor de etiología microbiana en las neumonías del grupo de riesgo I y II del PSI, así como un buen marcador pronóstico en las clases de riesgo III, IV y V de Fine, pero no predictor de etiología (Masiá et al. 2005; Mira et al. 2008). Aunque hay revisiones que cuestionan la agudeza de la PCT para discriminar entre infecciones bacterianas y virales (Torres et al, 2012) lo cierto es que este biomarcador se determina hoy día en muchos hospitales como parte de los estudios de rutina para ayudar en el diagnóstico de infecciones de relevancia clínica (Meisner 2011).

1.6.3 Proadrenomedulina

La Pro-Adrenomedulina (Pro-ADM) es la pre-proteína precursora de la adrenomedulina. Este péptido aislado por Kitamura en 1993 está relacionado con la homeostasis cardiovascular al ser un potente vasodilatador. Es una proteína de la familia de los genes de la calcitonina que se expresa en presencia de una infección en diferentes órganos como pulmón, riñón, suprarrenales y sistema cardiovascular. Se la ha relacionado como marcador pronóstico en pacientes con sepsis, y como marcador útil en la estratificación de riesgo de pacientes con NAC (Huang et al. 2009).

Cuando comparamos marcadores de estrés como el fragmento C-terminal de Pro-VSP (copeptina) y Pro-VSP, marcadores de disfunción endotelial como Pro-endotelina-1, marcadores infecciosos-inflamatorios como leucocitos, PCR y PCT, y marcadores cardiovasculares como MR-ProANP y Pro-ADM, ésta última sale mejor parada para predecir mortalidad (Krüger et al. 2010a; Krüger et al. 2011; Torres et al. 2012).

En el año 2006, en un estudio de 302 pacientes con NAC diagnosticados en el servicio de urgencias, Pro-ADM obtiene un ABC de 0,76 para predecir mortalidad en el tiempo de seguimiento (6,9 semanas de media) (Christ-Crain et al. 2006b).

El mismo ABC (0,76) que encuentran Huang y colaboradores en un estudio realizado en urgencias entre 1.653 pacientes, para determinar mortalidad a los 30 días (Huang et al. 2009).

Courtais y colaboradores en un estudio sobre 109 pacientes diagnosticados de NAC en urgencias, estiman un ABC de Pro-ADM, para detectar mortalidad a los 30 días



de 0,810 (IC 95%: 0,654-0,965), bastante mayor que el ABC obtenido en ese trabajo para la escala PSI (0,669) (Courtais et al. 2012).

Suberviola y colaboradores en un estudio realizado sobre 49 pacientes en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, hallan una capacidad predictiva intermedia, para detectar mortalidad en UCI, con ABC de 0,72, por 0,74 para la escala Fine (Suberviola et al. 2012).

En una reciente revisión realizada por Schuetz evaluando 10 artículos entre 2006 y 2013, encuentra un ABC global de 0,78 para la Pro-ADM como predictor de resultados adversos que se definían como mortalidad a corto plazo y complicaciones importantes (mortalidad o ingreso en UCI) (Schuetz et al. 2013). El mismo ABC que encontramos para la predicción de mortalidad a los 30 días en NAC del NT-ProBNP en nuestra investigación.

El segmento medio de la Pro-adrenomedulina (MR-ProADM) incrementa la agudeza de los escores clínicos PSI y CURB-65 y es un buen predictor de mortalidad a corto y largo plazo (Bello et al. 2012).

En nuestro conocimiento aún no han aparecido estudios en NAC que comparen la capacidad predictiva de mortalidad a corto plazo, de NT-ProBNP frente a Pro-ADM.

1.6.4 Otros biomarcadores en NAC

En los últimos años se han estudiado otros marcadores en busca de predicción de gravedad en NAC, como son interleuquina-6 (IL-6), IL-8, IL-10 y proteínas receptoras de lipopolisacáridos (Christ-Crain et al. 2007; Endeman et al. 2011; Martínez et al. 2011; Menéndez et al. 2009; Zobel et al. 2012), factor de necrosis tumoral alfa (Lee et al. 2010; Menéndez et al. 2009; Ramírez et al. 2011), dímero-D (Agapakis et al. 2010; Querol-Ribelles et al. 2004; Salluh et al. 2011; Snijders et al. 2012), pro-adrenomedulina (Bello et al. 2012; Courtais et al. 2012; Huang et al. 2009; Krüger et al. 2010a; Krüger et al. 2012a; Maisel et al. 2010; Schuetz et al. 2013; Suberviola et al. 2012; Torres et al. 2012), vasopresina (Christ-Crain et al. 2010; Krüger et al. 2007; Krüger et al. 2010a; Krüger et al. 2010b; Masiá et al. 2007), copeptina (Christ-Crain et al. 2010; Katan et al. 2008; Katan et al. 2010; Kolditz et al. 2012^a; Krüger et al. 2010a; Müller et al. 2007), cortisol (Fouda et al. 2010; Kolditz et al. 2012b; Remmelts et al. 2012a; Salluh et al. 2010), endotelina-1 (Krüger et al. 2010a; Schuetz et al. 2008; Schuetz et al. 2011a), albúmina (Lee et al. 2011; Viasus et al. 2013b), beta2-defensina humana (Liu et al. 2013), antitrombina III (Agapakis et al. 2010), plaquetas (Mirsaeidi et al. 2010), glucosa sérica (Lepper et al. 2012), ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en sangre (Rello et al. 2009a), receptores para los productos finales avanzados de la glicosilación RAGE (Narváez-Rivera et al. 2012; Uchida et al. 2006), proteínas del grupo de alta movilidad Box-1 HMGB-1 (Angus et al. 2007), forma soluble de los receptores expresados en las células mieloides sTREM-1 (Gibot et al. 2004; Tejera et al. 2007), neopterin (Lacoma et al. 2012; Lacoma et al. 2013) y vitamina D (Leowl et al. 2012; Remmelts et al. 2012b) (tabla 7). Aunque todos los estudios



sobre la capacidad pronóstica de estas moléculas en NAC proporcionan información relevante, a fecha de hoy no aportan suficiente evidencia científica para indicar su uso de forma única y rutinaria.

Tabla 7 . Estudios sobre biomarcadores no pertenecientes a la familia de los péptidos natriuréticos	
BIOMARCADORES	ESTUDIOS
PROCALCITONINA	Huang et al. 2008 Krüger et al. 2008 Müller et al. 2010 Ramírez et al. 2011 Schuetz et al. 2011 Horie et al. 2012 Park et al. 2012 Berg et al. 2012 España et al. 2012 Julián Jiménez et al. 2013 Lacoma et al. 2013
DÍMERO-D	Shilon et al. 2003 Querol-Ribelles et al. 2004 Agapakis et al. 2010 Salluh et al. 2011 Snijders et al. 2012
Pro-ADRENOMEDULINA	Christ-Crain et al. 2006 Huang et al. 2009 Krüger et al. 2010 Maisel et al. 2010 Bello et al. 2012 Courtais et al. 2012 Krüger et al. 2012 Lacoma et al. 2012 Suberviola et al. 2012 Schuetz et al. 2013
VASOPRESINA	Krüger et al. 2007 Masiá et al. 2007 Christ-Crain et al. 2010 Krüger et al. 2010a Krüger et al. 2010b Torres et al. 2012
COPEPTINA	Müller et al. 2007 Katan et al. 2008 Christ-Crain et al. 2010 Katan et al. 2010 Krüger et al. 2010a Kolditz et al. 2012
NEOPTERINA	Lacoma et al. 2012 Lacoma et al. 2013
CORTISOL	Fouda et al. 2010 Salluh et al. 2010 Kolditz et al. 2012 Rommelts et al. 2012a
ENDOTELINA-1	Schuetz et al. 2008 Krüger et al. 2010a Schuetz et al. 2010 Schuetz et al. 2011a
ALBÚMINA	Lee et al. 2011 Viasus et al. 2013b
BETA-2 DEFENSINA HUMANA	Liu et al. 2013
PROTEINAS DEL GRUPO DE ALTA MOVILIDAD HMGB-1 BOX-1	Angus et al. 2007 Narváez-Rivera et al. 2012
RECEPTORES PARA LOS PRODUCTOS AVANZADOS DE LA GLICOSILACIÓN RAGE	Uchida et al. 2006 Narváez-Rivera et al. 2012
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA	Menéndez et al. 2009 Lee et al. 2010 Ramírez et al. 2011
Continúa...	



Continúa Tabla 7 . Estudios sobre biomarcadores no pertenecientes a la familia de los péptidos natriuréticos	
IL-6	Christ-Crain et al. 2007
IL-8	Menéndez et al. 2009
IL-10	Endeman et al. 2011
PROTEINAS RECEPTORAS DE LIOPOLISACÁRIDOS	Martínez et al. 2011
RECEPTORES DE CÉLULAS MIELOIDES sTREM-1	Zobel et al. 2012
	Gibot et al. 2004
	Tejera et al. 2007
	Ruiz-González et al. 2011
	Tintinger et al. 2012
CERULOPLASMINA	Shepelenko et al. 2005
PLAQUETAS	Mirsaeidi et al. 2010
GLUCOSA SÉRICA	Lepper et al. 2012
ADN BACTERIANO EN SANGRE	Rello et al. 2009
ANTITROMBINA III	Agapakis et al. 2010
VITAMINA D	Leowl et al. 2011
	Remmelts et al. 2012
BUN/ALBÚMINA	Ugajin et al. 2012

Leyenda: HMGB-1, proteínas del grupo de alta movilidad BOX-1; IL, interleuquina; RAGE, receptores de los productos avanzados de la glicosilación; sTREM-1, forma soluble de los receptores expresados en las células mieloides; BUN, Blood Urea Nitrogen

1.7. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Otro campo actual de estudio en el intento de clasificar adecuadamente las NAC según su gravedad en el momento del diagnóstico son los péptidos natriuréticos (PN).

El corazón es considerado como un órgano endocrino desde mediados del siglo pasado. En los albores del microscopio electrónico, Kisch descubrió gránulos secretores en el interior de los cardiomiocitos auriculares del cerdo de Guinea (Kisch 1956). Henry y colaboradores realizando experimentos con perros, evidenciaron receptores en la aurícula canina que respondían a estímulos de presión y estiramiento de las fibras musculares, y los relacionaron con una regulación refleja del volumen sanguíneo mediante el control de la diuresis (Henry et al. 1956). Se trataba de receptores para lo que posteriormente se designaría como péptidos natriuréticos (PN).



1.7.1. Familias de Péptidos Natriuréticos

Existen varias familias de estas hormonas bioactivas, el péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético tipo C (CNP), péptido natriurético tipo D (DNP), péptido natriurético tipo V (VNP), urodilatina, guanilina, uroguanilina, TNP-a, TNP-b y TNP-c. Pueden tener efectos sistémicos, autocrinos o paracrinos.

Los PN forman una familia de proteínas que tienen efecto sobre el balance del sodio y del agua. Todos los PN humanos tienen una estructura básica en anillo con una o dos colas formadas por 17 aminoácidos, 11 de los cuales son idénticos y están presentes en todos los PN (figura 5). Este bloque común de aminoácidos se encuentra entre dos residuos de cisteína que forman un puente disulfuro intramolecular que es esencial para la unión al receptor. La estructura de este anillo es lo que les confiere la bioactividad. Si el anillo se abre por rotura de los puentes disulfuro o al escindirse una de las uniones peptídicas, se pierde la actividad.

Cada uno de estos péptidos se unen a receptores específicos de superficie celular llamados receptores de los péptidos natriuréticos (RPN) que tienen un dominio transmembrana y otro dominio de fijación extracelular. Las células de algunos órganos y sistemas, como corazón y sistema cardiovascular, riñón, SNC, pulmones, plaquetas, intestino y piel, tienen receptores de superficie para estos polipéptidos.

La estructura de anillo de los PN es esencial para la unión a sus receptores. La fijación del péptido al receptor libera guanilato ciclasa que a su vez eleva el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular que interviene en el proceso de señalización para la transducción de la señal a través de la proteína cinasa G (Collinson 2008; Feil et al. 2003; Koller et al. 1992; Tremblay et al. 2002; Vanderheyden et al. 2004).

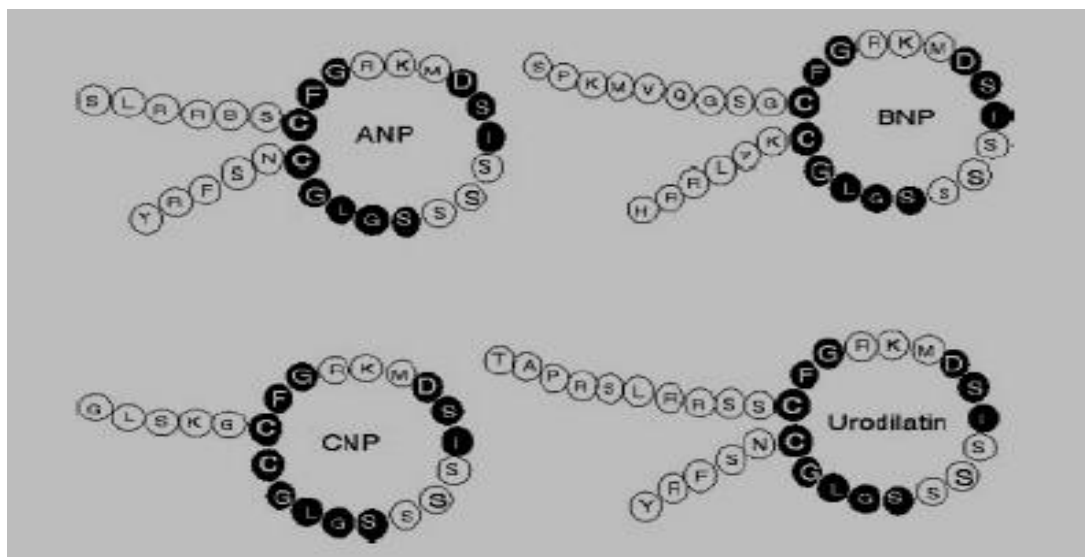


Figura 5 . Cadena peptídica en anillo de los péptidos natriuréticos

Fuente: Modificado de Chen HH, Burnett JC Jr. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials. Proc Assoc Am Physicians. 1999 Sep-Oct;111(5):406-16.



El primer marcador de estrés cardiaco en describirse y aislarse fue el ANP en 1981 por de Bold y colaboradores (de Bold et al. 1981). De Bold llegó a la conclusión que en los animales en los que inyectaba extracto auricular de rata, se producían efectos sobre el sodio y el balance hídrico (diuresis, natriuresis e hipotensión). El ANP es un polipéptido de 28 aminoácidos con efecto sistémico producido por los miocitos auriculares.

El BNP es un polipéptido de 32 aminoácidos cuyo gen ha sido secuenciado y clonado y se encuentra localizado en el cromosoma 1, cercano al gen del ANP (Sudoh et al. 1989; Tamura et al. 1996). Tiene efecto sistémico sobre el control homeostático. Se sintetiza principalmente por los miocitos ventriculares, más en el ventrículo izquierdo y en pequeñas cantidades en el tejido auricular y por fibroblastos cardiacos (Sudoh et al. 1988; Tsuruda et al. 2002; Yasue et al. 1994).

El CNP es un polipéptido de 22 aminoácidos que se expresa en las células endoteliales y el SNC. Tiene funciones autocrinas y paracrinas regulando el tono vascular y el crecimiento celular (Minamino et al. 1991; Ruskoaho 2003).

El DNP es un polipéptido de 38 aminoácidos que ha sido aislado en el veneno de la serpiente Mamba Verde (*Dendroaspis angusticeps*). Por eso también se le llama PN dendroaspis. Se ha descrito su presencia en el plasma humano y en el miocardio atrial (Schirger et al. 1999; Schweitz et al. 1992).

El VNP ha sido aislado en el tejido cardiaco de los peces teleósteos y tiene un anillo de 22 aminoácidos similar al CNP y un extremo aminoterminal similar al del ANP. Sería un híbrido que comparte propiedades con el ANP y CNP (Ventura et al. 2006).

La urodilatina es un factor paracrino, producto del procesamiento del proANP en el túbulo renal distal que es secretado por la orina (Gunning et al. 1993).

La guanilina es un péptido intestinal sintetizado en el epitelio intestinal y que tiene como función aumentar la secreción intestinal (Forte et al. 1995).

La uroguanilina es un péptido con actividad biológica similar a la guanilina. Tanto guanilina como uroguanilina pueden producir diarrea secretora similar a la generada por una infección bacteriana para el control, a través del intestino y el riñón, de la excreción y eliminación de sodio (Forte et al. 1995).

El TNP-a, TNP-b y TNP-c se han aislado en el veneno de la víbora *Oxyuranos microlepidotus* (Fry et al. 2005).

1.7.2. Biología y fisiología del BNP

El BNP fue aislado por primera vez en las neuronas porcinas, de ahí su nombre, péptido natriurético cerebral (Sudoh et al. 1988). Este péptido tras sintetizarse se almacena como una pre-prohormona de 134 aminoácidos. En la fase postraduccional los primeros 26 aminoácidos forman un péptido señal que tras la síntesis, se elimina transformándose en una prohormona de 108 aminoácidos (Pro-BNP). Después se



escinde intracelularmente por una endoproteasa furina (Sawada et al. 1997) o por una proteasa

sérica transmembrana (Yan et al. 2000) al liberarse a la circulación. Entonces se divide en dos moléculas, la hormona BNP y su fragmento aminoterminal, el NT-ProBNP, de 32 y 76 aminoácidos respectivamente (Espiner 1999; Hall 2004) (figura 6).

La regulación de su síntesis se ejerce a través de la expresión génica. La expresión del gen BNP se produce tanto en los miocitos auriculares como en los ventriculares. El ácido nucleico del gen BNP contiene una secuencia “TATT-TAT” que confiere inestabilidad al ácido ribonucleico mensajero (ARN_m), lo que sugiere que el BNP se sintetiza de forma discontinua. Es decir, el BNP en lugar de encontrarse almacenado, está en constante transcripción y traducción activa, sintetizándose en función de las necesidades (Bruneau et al. 1994; Levin et al. 1998; Yasue et al. 1994).

Respecto al aclaramiento del BNP hay tres mecanismos. Mediante el receptor del péptido natriurético tipo C (R-CNP), que fija ANP, BNP y CNP para posteriormente producir endocitosis y degradación lisosomal. A través de una endopeptidasa neutra que se adhiere a los enlaces disulfuro y rompe la estructura anular. Y en último lugar, por aclaramiento renal. NT-ProBNP al ser una molécula biológicamente inerte se elimina vía renal ya que no posee mecanismos de eliminación activos (Austin et al. 2006; Bayés-Genís 2005; Kenny et al. 1993; Suga et al. 1992).

BNP es la forma biológicamente activa, mientras que NT-ProBNP es inactiva al tener alterada la estructura del anillo peptídico. Los niveles de la porción terminal de la degradación del precursor, el NT-ProBNP, son reflejo de los niveles séricos de BNP (Pemberton et al. 2000). Tanto Pro-BNP, BNP y NT-ProBNP pueden encontrarse en la circulación y medirse por inmunoanálisis. El NT-ProBNP se analiza mediante inmunoanálisis automatizado por quimioluminiscencia. Se usan dos anticuerpos monoclonales, uno biotinilado (anticuerpo de captura) dirigido contra los aminoácidos 1-21, y otro marcado con un complejo de rutenio (anticuerpo de detección) contra los aminoácidos 39-50, tardando 9 minutos cada proceso.

Por lo tanto BNP es una hormona que se sintetiza y almacena por los miocitos cardíacos principalmente ventriculares ante un estímulo que genere estrés cardíaco, como sobrecarga de volumen o estiramiento de las fibras miocárdicas, produciendo una acción homeostática. El BNP una vez que se une a las células, y al ser antagonista natural del sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibidor de la hormona antidiurética (ADH), produce aumento de la tasa de filtrado glomerular, de la excreción de sodio al inhibir su reabsorción en el riñón, y de la diuresis. También inhibe el tono simpático produciendo vasodilatación periférica por reducción de las resistencias vasculares al promover la relajación vascular. La relajación arterial y venosa disminuye la tensión arterial y la precarga ventricular para proteger al corazón de sobrecargas de volumen y aumenta el gasto cardíaco. De esta forma se implica en la regulación de la presión y volumen sanguíneo, y del balance de sodio (de Bold et al. 1981; Epstein et al. 1987; Stein et al. 1998). BNP también consigue unirse a receptores plaquetarios produciendo inhibición de la actividad plaquetaria, pudiendo intervenir en la regulación de la coagulación. Se relaciona con los mecanismos fisiopatológicos responsables del remodelado e hipertrofia ventricular, así como inhibe endotelinas y citoquinas potenciando efectos antiproliferativos



en el músculo liso vascular con disfunción endotelial secundaria a procesos ateroscleróticos. Así que podría ser predictor de la función endotelial y con ello de la evolución de algunas enfermedades

cardiovasculares (Giannessi et al. 2001; Henkel et al. 2012; Levin et al. 1998; Maisel. 2003; Pauriah et al. 2012; Wu et al. 2012).

1.7.3. BNP y NT-ProBNP como biomarcadores de Insuficiencia Cardíaca

Aunque BNP y NT-ProBNP han sido utilizados para la detección de formas leves de insuficiencia cardíaca, estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tras un síndrome coronario agudo y monitorización de la evolución y respuesta al tratamiento en pacientes con disfunción ventricular izquierda, en los servicios de urgencias y emergencias destaca su utilización para ayudar en el diagnóstico de sospecha de insuficiencia cardíaca congestiva por su capacidad para distinguir disnea de origen cardiogénico de la causada por otras entidades nosológicas. Los niveles de BNP tienen gran correlación con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Gackowski et al. 2004; Januzzi et al. 2006; Latour-Pérez et al. 2006; Omland et al. 1996). Se sugirió por primera vez en 1994 que podría utilizarse en los servicios de urgencias para detectar pacientes con disnea aguda por insuficiencia cardíaca (Davis et al. 1994). Una vez diseñados los test rápidos y gracias al estudio internacional "BNP" (Breathing Not Properly) que incluyó 1.586 pacientes atendidos en servicios de urgencias con disnea aguda y cuyo diagnóstico fue realizado por cardiólogos que desconocían los resultados del péptido natriurético, el BNP con un ABC de 0,91 para detectar disnea aguda de origen cardíaco, comenzó a utilizarse en los SUH (Maisel et al. 2002). El estudio suizo "BASEL" (B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation study), un estudio prospectivo randomizado sobre 452 pacientes corrobora que la utilización rápida de BNP en los servicios de urgencias se asocia con disminución del gasto, debido a menor necesidad de terapia intensiva y menor tiempo de ingreso (Mueller et al. 2004). También es útil para valorar la severidad de la insuficiencia cardíaca congestiva ya que la elevación de sus niveles se correlaciona con una mayor severidad de la insuficiencia cardíaca y con un peor pronóstico (Bayés-Genís et al, 2004; Maisel et al. 2002; Maisel et al. 2004; Mueller et al. 2004), al liberarse BNP en relación con el estrés cardíaco generado por aumentos de presión y sobrecarga de volumen ventricular (Dickstein 1998; Wiese et al. 2000). Estas características las comparten BNP y NT-ProBNP (Januzzi et al, 2005). El grupo de Bayés-Genís plantearon por primera vez la necesidad de establecer dos puntos de corte, uno de exclusión de insuficiencia cardíaca y otro de inclusión (Bayés-Genís et al, 2004). En el estudio PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) sobre 600 pacientes, Januzzi y colaboradores determinaron a NT-ProBNP como un marcador útil de insuficiencia cardíaca en urgencias con un punto de corte óptimo para excluir insuficiencia cardíaca con un valor predictivo negativo (VPN) del 99% cuando los niveles de NT-ProBNP eran menores de 300 pg/ml (Januzzi et al. 2005). En el estudio ICON (International Collaborative of NT-ProBNP) se examinaron a 1.256 pacientes de USA, Europa, Australia y Nueva Zelanda que acudían con insuficiencia respiratoria aguda al servicio de urgencias, señalando como criterio de exclusión de insuficiencia cardíaca independiente de la edad y el sexo NT-ProBNP menor a 300 pg/ml



(VPN 98%) y puntos de corte diferentes según la edad, 450 pg/ml en menores de 50 años, 900 pg/ml entre 50 y 75 años, y 1800 pg/ml en mayores de 75 años (Januzzi et al. 2006).

Desde el punto de vista de utilización en los servicios de urgencias, el NT-ProBNP puede ser más práctico que el BNP. En insuficiencia cardiaca hay estudios que comparando BNP y NT-ProBNP, el segundo sale mejor parado al tener mayor capacidad para predecir morbilidad, mortalidad e ingresos (Masson et al. 2006). Además hay otros factores que pueden hacer al NT-ProBNP más rentable en los servicios de urgencias que el BNP, como tener aclaramiento únicamente renal, ser más estable biológicamente (la inmunorreactividad de la molécula no está significativamente aumentada ni disminuida después de 7 días a temperatura ambiente lo que hace que haya muy pocas variaciones en su concentración plasmática en los días posteriores a la extracción de la muestra), poder realizarse la prueba a temperatura de 37°C, tener una mayor vida media (22 minutos frente a 120 minutos), ser una prueba más rápida (18 minutos), que la sangre para realizar el análisis pueda conservarse en tubos de vidrio o de plástico sin afectar a la estabilidad de la molécula o que en nuestro país solo exista una única empresa comercial que distribuya el kit de análisis, lo que puede generar homogeneidad a la hora de comparar los resultados de los estudios nacionales (Kroll et al. 2007; McCullough et al. 2003b; Sokoll et al. 2004).

1.7.4. NT-ProBNP como biomarcador en patologías diferentes a Insuficiencia Cardiaca

BNP, NT-ProBNP y el resto de PN se pueden modificar por factores no cardiacos como sexo femenino, edad avanzada (Chang et al. 2007; Emdin et al. 2003; Loke et al. 2003; Redfield et al. 2002), poco componente graso en la masa corporal (Das et al. 2005; Wang et al. 2004) y afectación de la función renal (Anwaruddin et al. 2006; Chenevier-Gobeaux et al. 2005; Das et al. 2008; McCullough et al. 2003a) que varían al alza sus concentraciones.

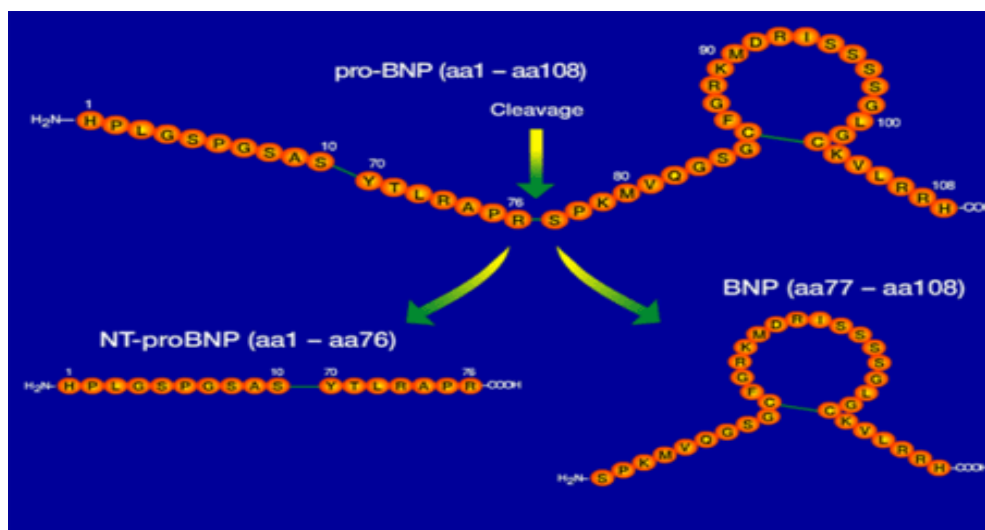


Figura 6. Bioquímica BNP

Fuente: http://www.medscape.org/viewarticle/507105_2



La síntesis de la pre-prohormona por aumentos de presión y de volumen sobre las aurículas y los ventrículos se produce no solo en situaciones de insuficiencia cardiaca. Hay estudios que sitúan al NT-ProBNP como predictor de muerte en pacientes con disnea

aguda independientemente de que tuviesen insuficiencia cardiaca aguda o no (Januzzi et al. 2005), lo que hizo pensar que otras patologías diferentes a la insuficiencia cardiaca pudieran generar estrés sobre la pared de los cardiomiocitos desencadenando la síntesis de BNP.

Tabla 8. Estudios con BNP y NT-ProBNP en patologías diferentes a la insuficiencia cardiaca	
PATOLOGÍA	ESTUDIOS
EPOC	Chang et al. 2011 Chi et al. 2012 Ouanes et al. 2012 Medina et al. 2011 Marcar et al. 2012 Lee et al. 2013
HIPERTENSIÓN PULMONAR	Souza et al. 2006 Maritz et al. 2011 Foris et al. 2013 Galiè et al. 2009 Andersen et al. 2012
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	James et al. 2003 Verouden et al. 2010 Hamm et al. 2011 Zeng et al. 2012 Valente et al. 2009 Scirica et al. 2011 Ruwald et al. 2012 Christenson et al. 2011
COMPLICACIONES RELACIONADAS CON CIRUGÍA PULMONAR	Chang et al. 2011
COMPLICACIONES CARDIACAS EN CIRUGÍA NO CARDIACA	Choi et al. 2010 Novo et al. 2011
ICTUS	Giannakoulas et al. 2005 Rodríguez-Yáñez et al. 2009 Fonseca et al. 2011
PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN DISECCIÓN AÓRTICA	Sodeck et al. 2008
ASMA	Tung et al. 2006 Medina et al. 2011
MUERTE SÚBITA	Albert 2011 Coast et al. 2013 Patton et al. 2011
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	Tobicki et al. 2008 Henzler et al. 2012 Piran et al. 2013 Choi et al. 2012 Winkler et al. 2012
SAOS	Goldbartet et al, 2008

Legenda: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño

Siguiendo esta línea de razonamiento se ha estudiado la relación entre NT-ProBNP y distintas entidades nosológicas diferentes a la insuficiencia cardiaca. Con intención de utilizar esta hormona como estratificadora de riesgo en otros procesos, se han realizado estudios en EPOC (Chang CL et al. 2011; Chi et al. 2012; Marcun et al. 2012; Medina et al. 2011; Ouanes et al. 2012), hipertensión pulmonar (Andersen et al. 2012; Mauritz et al. 2011; Souza et al. 2006), cardiopatía isquémica (James et al. 2003; Ruwald et al. 2012; Scirica et al. 2011; Valente et al. 2009; Verouden et al. 2010; Zeng et



al. 2012), complicaciones cardíacas en cirugía pulmonar (Chang YL et al. 2011), complicaciones cardíacas en cirugía no cardíaca (Choi et al. 2010; Novo et al. 2011), disección aórtica (Wen et al. 2011), predicción de mortalidad en pacientes que serán

operados de disección aórtica (Sodeck et al. 2008), valoración del diámetro aórtico (Gutin et al. 2012), apnea obstructiva del sueño (Goldbartet al. 2010), asma (Medina et al. 2011; Tung et al. 2006), muerte súbita cardíaca (Albert 2011; Patton et al. 2011), ictus isquémico y cardioembólico (Fonseca et al. 2011; Giannakoulas et al. 2005; Iltumur et al. 2006; Rodríguez-Yáñez et al. 2009) y tromboembolismo pulmonar (Choi et al. 2012; Henzler et al. 2012; Winkler et al. 2012) (tabla 8).

Incluso se encuentra en la última guía sobre tromboembolismo pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) como marcador de riesgo de disfunción ventricular derecha (Tobicki et al. 2008), en la última guía de ESC y la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar como biomarcador pronóstico (Galiè et al. 2009), y en la última guía de ESC sobre síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST donde atribuyen a NT-ProBNP una alta sensibilidad y considerable especificidad para detectar disfunción ventricular izquierda (Hamm et al. 2011). También ha sido estudiado en el ámbito pediátrico en pacientes con sepsis, distrés respiratorio, tratamiento quimioterápico, fibrosis quística y talasemia (Welisch et al. 2011).

1.7.5. BNP como biomarcador en Neumonía Adquirida en la Comunidad

Dado que en las neumonías graves se puede producir un aumento de presión en la arteria pulmonar secundario a vasoconstricción desencadenada por hipoxemia, cabe pensar que tanto el BNP como su fragmento aminoterminal pudieran elevarse en la sangre de estos pacientes (Yap et al. 2004).

En los últimos años se han realizado varios estudios que relacionan la gravedad y mortalidad de las NAC con la elevación sérica de péptidos natriuréticos.

BNP fue el primer péptido natriurético que se estudió en NAC (Mueller et al. 2005). Se han observado niveles de BNP significativamente más altos en no supervivientes, y una capacidad pronóstica de esta prueba similar al PSI. El primer estudio se realizó en el Hospital Universitario de Basilea (Suiza) sobre 58 pacientes, determinando que los 9 pacientes que fallecieron a los 30 días tenían niveles de BNP significativamente más altos que los 49 supervivientes, con un ABC para predecir mortalidad de 0,821 (IC 95%: 0,697-0,945), que era mayor que la capacidad predictiva del PSI (ABC: 0,553 IC 95%: 0,362-0,745) (Mueller et al. 2005).

En este mismo hospital suizo se efectuó un estudio prospectivo en el servicio de urgencias con 302 pacientes diagnosticados consecutivamente de NAC, observando igualmente que los niveles de BNP eran significativamente más altos en no supervivientes durante el tiempo de seguimiento, que fueron $6,9 \pm 1,9$ semanas. La capacidad predictora del BNP (ABC: 0,75 IC 95%: 0,655-0,835) fue similar al PSI (ABC: 0,71 IC 95%: 0,629-0,792) y mejor que PCT (0,67), PCR (0,59) y leucocitos (0,57) (Christ-Crain et al. 2008).



Al asociar PSI y BNP se ha obtenido mejoría predictiva en este tipo de neumonías (Mueller et al. 2005; Christ-Crain et al. 2008). Otro estudio suizo sobre 341 pacientes de urgencias, en el que comparan tres PN, NT-ProBNP, BNP y MR-ProANP,

objetivan un ABC para BNP prediciendo mortalidad a los 30 días, de 0,68 (IC 95%: 0,63-0,73). También predice mortalidad a largo plazo (media de 942 días) con un ABC de 0,70 (IC 95%: 0,65-0,75) (Nowak et al. 2012).

Un pequeño estudio realizado en un servicio de urgencias de Pésaro (Italia) sobre 56 infecciones respiratorias (22 NAC) encuentran correlación entre los niveles séricos de BNP y los valores de CURB-65 ($r=0,412$, $p=0,05$) (Leli 2011).

En resumen, aparentemente BNP es una herramienta pronóstica de mortalidad precoz en NAC.

1.7.6. MR-ProANP como biomarcador en Neumonía Adquirida en la Comunidad

El PN más ensayado en NAC ha sido la región media del péptido natriurético atrial (MR-ProANP). Se cree que pudiera servir para estratificar la gravedad (Claessens et al. 2010; Krüger et al. 2007b; Krüger et al. 2010b; Masiá et al. 2007; Prat et al. 2007; Vazquez et al. 2012), siendo un predictor de severidad similar a las escalas PSI (Müller et al. 2006) y CRB-65 (Krüger et al. 2007a).

En 2006, Müller y colaboradores también en el servicio de urgencias del Hospital Universitario de Basilea, estudian a 545 pacientes con infección respiratoria de vías bajas y 50 pacientes control. Objetivan que los niveles de MR-ProANP se incrementan en las NAC. La predicción de mortalidad era algo menor al PSI (ABC: 0,69 vs 0,74) y mayor que leucocitos (0,56), PCR (0,52) y PCT (0,57) (Müller et al. 2006).

En 2007 en el Hospital Universitario de Elche, Masiá y colaboradores realizan un trabajo en urgencias con 173 pacientes en el que la elevación de MR-ProANP no fue un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad a las 4 semanas (Masiá et al. 2007). También en nuestro país, en un estudio en 300 pacientes atendidos en urgencias del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Tarragona, sí que encuentran que los niveles de MR-ProANP se incrementan en función de la severidad de la NAC según las EPG, PSI y CURB-65 (Prat et al. 2007).

El estudio CAPNETZ (German Community-Acquired Pneumonia Competence Network), un extenso estudio alemán sobre 1.740 pacientes determina al MR-ProANP como marcador pronóstico independiente de mortalidad precoz (Krüger et al. 2010b) y otorga un ABC para predecir supervivencia a los 28 días de 0,81. Mayor que leucocitos (0,60), PCR (0,67) y PCT (0,76), y un poco inferior a CT-ProAVP (0,84).

El estudio ProHOSP (Procalcitonin guided antibiotic therapy in patients with lower respiratory tract infections), un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, realizado en 6 servicios de urgencias de hospitales secundarios y terciarios suizos, analizan 1.359 pacientes con infección respiratoria del tracto inferior, 925 con NAC, determinando MR-ProANP a la llegada al hospital y a los 3,5 y 7 días, para analizar la mortalidad a los 30



días. Realizan un análisis multivariante de regresión logística confirmando a MR-ProANP como factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días (Vázquez et al. 2012).

Un estudio reciente español realizado por Lacoma y colaboradores en 2012, asignan una capacidad predictiva de mortalidad para MR-ProANP durante el ingreso, al realizar análisis de curvas de rendimiento diagnóstico, de 0,809 (IC 95%: 0,668-0,950), mayor que el ABC de los marcadores inflamatorios e infecciosos PCR (0,648), PCT (0,700) y neopterinina (0,703) (Lacoma et al. 2012).

Por tanto según la bibliografía, MR-ProANP es una herramienta pronóstica útil para predecir mortalidad precoz en NAC.

1.8 NT-ProBNP Y NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Aunque el NT-ProBNP ha sido explorado ampliamente en otros entornos infecciosos como la sepsis (Brueckmann et al. 2005; Hartemink et al. 2011; Rudiger et al. 2006; Varpula et al. 2007; Wolf et al. 2007), los estudios que se han realizado hasta la fecha en NAC son muy escasos.

Con el fin de determinar la utilidad del NT-ProBNP como herramienta pronóstica en NAC se articuló un protocolo de búsqueda y se revisaron varias bases de datos (Medline, Cochrane Library, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination, Trip database, Arif database, Clinical Trials e IME), al comienzo del trabajo de campo a fecha 6 de febrero de 2012. Se utilizaron como MESH en pubmed los términos, N-terminal pro-BNP, NTproBNP, proBNP (1-76), proBNP(1-76), N-BNP peptide, NT-BNP, Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP y community-acquired pneumonia. Se encontró un único trabajo relacionado, de origen coreano y publicado como original en la revista Emergency Medical Journal.

Jeong y colaboradores fueron los pioneros en este campo siendo los primeros en valorar el NT-ProBNP como herramienta pronóstica en neumonías (Jeong et al. 2011). Fue el primer artículo que analizó al fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral como predictor de mortalidad precoz a los 30 días en NAC, obteniendo resultados prometedores en su serie de 167 pacientes. Entre sus resultados destaca encontrar en el NT-ProBNP un predictor independiente de mortalidad precoz y que los niveles de NT-ProBNP fueron significativamente más altos en no supervivientes que en supervivientes (P=0,019). Propusieron un punto de corte de 1.795 pg/ml que confería a la prueba un alto VPN (93,6%). Posiblemente tenga como debilidades el tratarse de un estudio retrospectivo y que solo valoraba a pacientes ingresados, pudiendo producirse un sesgo de selección. Además la determinación del péptido natriurético no estaba protocolizada así que sólo se determinó en un tercio de los pacientes incluidos en el estudio.



Por tanto, los resultados de este estudio abren las puertas a posteriores investigaciones ya que determinan al péptido natriurético NT-ProBNP como predictor de mortalidad precoz en NAC (Jeong et al. 2011).

1.9 ÁREAS POTENCIALES DE INVESTIGACIÓN

La NAC es una enfermedad infecciosa común, frecuente y a veces compleja. Es probable que con el paso del tiempo nos enfrentemos a grados de esta enfermedad cada vez más severos, debido al envejecimiento poblacional y al aumento de resistencias bacterianas a los antibióticos.

Este nuevo escenario hace que en los últimos años se aprecie un aumento de los ingresos por esta patología. En USA han pasado de 1.525 hospitalizaciones por 100.000 personas en 1998, a 1.667 por 100.000 personas en 2005 (File et al. 2010).

Dado que el primer contacto sanitario de la mayoría de los pacientes que tienen neumonía se produce a través de los sistemas de urgencias y emergencias, nos encontramos con un problema de complejidad creciente que tendremos que resolver en nuestros servicios.

La predicción pronóstica de los pacientes con NAC en los SUH es una batalla inacabada. Por un lado, sabemos que el juicio clínico es la base del diagnóstico, y que en función de los conocimientos y el sentido común del médico, se tomará la decisión de la petición de pruebas, tratamiento antibiotico empírico y lugar para recibir cuidados. Pero también sabemos que sin una herramienta objetiva que nos ayude a tomar estas decisiones encontramos gran diferencia de actitud entre profesionales.

En los últimos 15 años se han desarrollado instrumentos en forma de escalas pronósticas que han mejorado nuestra respuesta hacia las NAC, pero aún con todo no es un problema resuelto ya que la mortalidad no ha descendido proporcionalmente. Posiblemente debido a la resistencia de los médicos de urgencias a adherirse a la utilización de estas escalas, ya sea por la complejidad de alguna de ellas, la creencia de que estas escalas no son infalibles o la imposibilidad de utilizarlas en urgencias en determinadas circunstancias como sobrecarga de trabajo, paciente inestable, escaso tiempo que el médico tiene para tomar decisiones, etc. Todo esto puede producir errores de clasificación en los pacientes con NAC. Además las escalas más manejadas en urgencias, PSI y CURB-65, son útiles para determinar que pacientes pueden recibir el alto o precisan ingreso hospitalario, pero son menos rentables para detectar NAC grave que necesite ingreso en UCI.

Hasta un 10-15% de los pacientes ingresados, son mal evaluados inicialmente, lo que sobrelleva tratamiento insuficiente y progresión rápida con amenaza para la vida. En un trabajo realizado en el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, la persistencia de la infección en pacientes hospitalizados, por mala respuesta al tratamiento, se asoció con una tasa de mortalidad de hasta el 75% (Arancibia et al. 2000). En otro estudio realizado en 15 hospitales españoles y coordinado por el Hospital La Fe de Valencia encontraron un



15% de pacientes hospitalizados con NAC en los que el tratamiento era insuficiente. De estos, un 27% fallecieron (Menéndez et al. 2004). En otro estudio nacional planteado en el Hospital universitario de Bellvitge, observan que un mal tratamiento temprano en pacientes hospitalizados, con necesidad de cambio de terapia antibiótica o exigencia de procedimientos invasivos provocó una tasa de complicaciones del 58%, y 27% de fallecimientos (Rosón et al. 2004).

Además corremos el riesgo de que el clínico clasifique mal al paciente sobreestimando la gravedad del proceso, pudiendo empeorar la asistencia al paciente, indicando estudios invasivos no necesarios, aumentando el gasto económico en forma de pruebas, ingresos y uso elevado de antibióticos, incrementando los efectos adversos farmacológicos y problemas ecológicos relacionados con la sensibilidad bacteriana (Shehab et al. 2008; Wenzel et al. 2004; Whitney et al. 2000).

Así que un arma pronóstica objetiva que nos oriente hacia la gravedad del proceso y que nos indique el lugar y tipo de atenciones podría ser útil en los servicios de urgencias para facilitar y mejorar la toma de decisiones gestionando una estrategia adecuada.

En los últimos años a este debate se ha incorporado la posibilidad de determinación de algunos marcadores plasmáticos que pudieran ser de ayuda. Se busca que estos biomarcadores puedan identificar a los individuos más graves y por tanto con peor pronóstico a corto plazo. El conocer de antemano que nos estamos enfrentando a un germen potencialmente grave o a un huésped eventualmente mal respondedor a la agresión, nos hará ser más agresivos en nuestro planteamiento terapéutico y de intentar evidenciar el germen implicado.

Se debe remarcar que los marcadores biológicos no deben sustituir la valoración global clínica del paciente.

Entre estas nuevas herramientas se encuentran los PN que por sus características biológicas pueden convertirse en un instrumento conveniente en la NAC, dada su facilidad de utilización, estabilidad y velocidad de obtención de resultados.

Siguiendo los consejos de las guías de práctica clínica, es función de los investigadores encontrar marcadores fiables a la hora de determinar la gravedad del proceso al que nos enfrentamos.

En un reciente artículo de Emergency Medical Journal sobre medicina basada en la evidencia revisa los artículos de Jeong y Nowak sobre NAC y NT-ProBNP, y un artículo de Christ-Crain sobre NAC y BNP (Hodgson et al. 2012), concluyendo que los péptidos natriuréticos B son predictores de mortalidad y que se necesitan nuevos estudios prospectivos para valorar su aplicación en la práctica clínica.

El NT-ProBNP como sensor biológico del grado de estrés miocárdico en neumonías podría ser un eslabón en el proceso de estratificación del riesgo solo o en conjunción con otros biomarcadores o escalas de decisión, pudiendo ser de interés profundizar en su papel como biomarcador pronóstico válido en los servicios de urgencias en la NAC.



2.Hipótesis





HIPÓTESIS

Los niveles elevados en sangre del marcador biológico NT-ProBNP en los pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad diagnosticadas en los servicios de urgencias conllevan un aumento de la mortalidad en los primeros 30 días.

La inclusión de NT-ProBNP como expresión de estrés cardiaco en el contexto de neumonía adquirida en la comunidad mejora la información inicial que tienen los profesionales de urgencias sobre la gravedad de la neumonía.



3.OBJETIVOS





OBJETIVOS

3.1 PRINCIPAL

1. Evaluar la capacidad pronóstica de la determinación de NT-ProBNP en sangre, en el momento del diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias del Hospital de Laredo, para predecir la mortalidad en los primeros 30 días.

3.2 SECUNDARIOS

1. Descripción de las características clínicas generales de los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad en el Servicio de urgencias del Hospital de Laredo durante el periodo comprendido entre el 6 de febrero de 2012 y el 24 de febrero de 2013.

2. Descripción de NT-ProBNP como variable independiente predictora de mortalidad a los 30 días en neumonías adquiridas en la comunidad diagnosticadas en el Hospital de Laredo.

3. Evaluación del rendimiento diagnóstico de NT-ProBNP para predecir mortalidad.

4. Comparación de la capacidad pronóstica de NT-ProBNP frente a las escalas pronósticas de gravedad. Evaluar al biomarcador NT-ProBNP frente a las escalas pronósticas PSI, CURB-65 y ATS/IDSA 2007 como marcador pronóstico de mortalidad a los 30 días.

5. Comparación de la capacidad pronóstica de NT-ProBNP frente a otros biomarcadores. Evaluar al biomarcador NT-ProBNP frente a marcadores inflamatorios (leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT), de la coagulación (Dímero D), de perfusión periférica (lactato) y cardiovasculares (troponina T ultrasensible) como marcador pronóstico de mortalidad a los 30 días.

6. Intensidad de asociación entre NT-ProBNP y las escalas pronósticas PSI, CURB-65 y ATS/IDSA 2007.

7. Intensidad de asociación entre NT-ProBNP y los biomarcadores leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT, lactato, dímero D y troponina T ultrasensible.

8. Analizar si NT-ProBNP es un factor de riesgo independiente para mortalidad a los 30 días en NAC.



9. Cuantificar la mejoría en la predicción de severidad, definida como mortalidad precoz a los 30 días, que aporta NT-ProBNP al añadirse a las escalas pronósticas PSI, CURB-65 y ATS/IDSA 2007.

10. Cuantificar la mejoría en la predicción de severidad, definida como mortalidad precoz a los 30 días, que aporta NT-ProBNP al añadirse a los biomarcadores PCR y PCT.

11. Determinar el incremento de la mortalidad de forma independiente por cada unidad de aumento de la concentración de NT-ProBNP.

12. Análisis de la probabilidad de supervivencia de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los primeros 30 días. Distribución de la supervivencia entre los diferentes niveles de NT-ProBNP separados por el punto de corte óptimo.



4. PACIENTES Y MÉTODOS





PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Estudio observacional longitudinal prospectivo analítico tipo cohortes, con NT-ProBNP elevado como factor exposición, seguimiento de la cohorte en el tiempo y análisis de la frecuencia de mortalidad.

Inclusión de sujetos de forma consecutiva según son atendidos en el servicio de urgencias y cumplen los criterios de inclusión.

4.2 ÁMBITO

Servicio de urgencias del Hospital comarcal de Laredo-Cantabria. Hospital de referencia para 94.743 pacientes.

4.3 PERIODO DEL ESTUDIO

Periodo de recogida de información de 384 días.

Inclusión de pacientes desde el 6 de febrero de 2012 al 24 de febrero de 2013. Debido al mes de seguimiento, se amplió el trabajo de campo hasta el 24 de marzo de 2013.

4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se precisa una muestra final de al menos 259 pacientes, teniendo en cuenta que en el año 2011 se diagnosticaron en el Hospital de Laredo (área poblacional de asistencia: 94.743), 551 NAC (incidencia del 5,81 por mil habitantes y año), y asumiendo unas pérdidas del 20% (pacientes captados pero con criterios de exclusión), para detectar diferencias en la mortalidad de hasta el 15%, para un riesgo alfa de 0,05 y beta del 0,20.

Los cálculos han sido realizados con el programa GRANMO 7.11.



4.5 DEFINICIONES

Diagnóstico clínico de neumonía: Cumplir los criterios uno y dos.

Criterio 1. Datos clínicos de sospecha: tos más al menos uno de los siguientes:

- a. Fiebre de comienzo súbito o con escalofríos.
- b. Dolor torácico pleurítico.
- c. Expectoración purulenta, herrumbrosa o hemática.
- d. Semiología de condensación a la auscultación.
- e. Disnea o taquipnea, sin otra causa que la explique.

Criterio 2. Radiografía torácica: aparición nueva de alguno de los siguientes hallazgos:

- a. Condensación con broncograma aéreo con/sin derrame pleural.
- b. Patrón retículo-intersticial.
- c. Condensaciones parcheadas.
- d. Condensación sin broncograma, que delimita un segmento o lóbulo.

Definición de neumonía adquirida en la comunidad:

Aquella que se desarrolla en un paciente que no ha sido hospitalizado en los últimos 14 días, y en caso de haber sido ingresado, aparece en las primeras 48 horas de estancia.

4.6 SUJETOS DE ESTUDIO

Población blanco o base: 94.743 pacientes recogidos por tarjeta sanitaria del área única Laredo (Cantabria). También se estudiaron a los pacientes desplazados que acudieron al servicio de urgencias del Hospital de Laredo durante el periodo de estudio.



4.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN

En la tabla 9 y la figura 7 podemos distinguir los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.

Tabla 9. Criterios para inclusión o exclusión de pacientes	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
14 o más años	13 o menos años
Cumplir criterios neumonía	No cumplir criterios de neumonía
Cumplir criterios NAC	No cumplir criterios de NAC
	No haber determinado NT-ProBNP
	No haber analizado la muestra en las primeras 24 horas de la llegada del paciente o no haber congelado la muestra en caso de que fuese imposible por problemas logísticos analizar la determinación en las primeras 24 horas
	No saber la evolución del paciente a los 30 días
	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunosupresión: <ul style="list-style-type: none"> ○ VIH con CD4 < 100 ○ Tratamiento con inmunosupresores ○ Neoplasia con tratamiento inmunosupresor en los últimos 3 meses ○ Neoplasia con criterios de enfermedad terminal con pronóstico vital menor a 6 meses ○ Tratamiento con > 15 mg de prednisona al día, o dosis bioequivalente de otro esteroide
	Diagnóstico final diferente a NAC

Leyenda: NAC, neumonía adquirida en la comunidad; NT-ProBNP, fragmento amino-terminal del pro-péptido natriurético cerebral

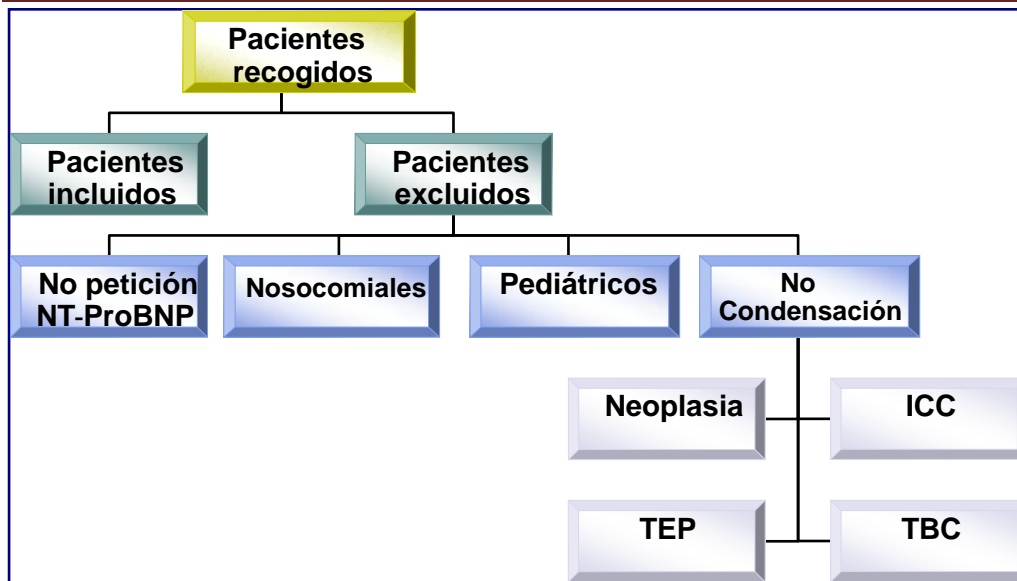


Figura 7. Diagrama de pacientes incluidos y excluidos en el estudio.
Leyenda: ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; TEP, tromboembolismo pulmonar; TBC, tuberculosis pulmonar activa

4.8 VARIABLES ESTUDIADAS

Determinamos como variable desenlace la mortalidad en los primeros 30 días y como variable independiente predictora de resultado, al NT-ProBNP.

Consideramos como grupo de supervivientes a aquellos pacientes incluidos en el estudio que sobreviven más de 30 días desde el día del diagnóstico en urgencias. Mientras que contemplamos como grupo de no-supervivientes a aquellos pacientes incluidos en el estudio que sobreviven 30 días o menos desde el día del diagnóstico en urgencias.

Estimamos como variables de confusión a la edad, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y obesidad. La gravedad de la NAC aumenta con la edad y NT-ProBNP también aumenta con la edad. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica pueden tener niveles elevados de NT-ProBNP. Ambas enfermedades están relacionadas con la mortalidad en pacientes con neumonía. La obesidad disminuye los niveles de NT-ProBNP y puede estar relacionada con la mortalidad al ser una enfermedad restrictiva. Por último ninguno de estos factores son pasos intermedios entre la variable independiente predictora de resultado y la variable dependiente respuesta.

Se recogieron variables identificativas, sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, evolutivas y de tratamiento. Estas variables se resumieron en cualitativas dicotómicas, cualitativas policotómicas, semicualitativas y cuantitativas (tabla 10).

**Tabla 10. Variables recogidas en el estudio**

VARIABLES IDENTIFICATIVAS	DICOTÓMICA	POLICOTÓMICA	SEMICUALITATIVA	CUANTITATIVA
Nombre				
Número de historia				
Teléfono				
Fecha				
Profesional	X			
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	DICOTÓMICA	POLICOTÓMICA	SEMICUALITATIVA	CUANTITATIVA
Sexo	X			
Edad				X
Volante AP	X			
Ingreso en el hospital los últimos 14 días	X			
Tabaquismo	X			X
Ingesta OH	X			X
Animales en domicilio	X	X		
Obras en el domicilio y/o puesto de trabajo	X			
Insuficiencia cardiaca	X			
Cardiopatía isquémica	X			
Insuficiencia renal crónica	X			
Hepatopatía crónica	X			
IMC				X
EPOC	X			
Inmunodepresión	X			
VIH	X			
Neoplasia	X			
Demencia	X			
Enfermedad cerebrovascular	X			
Patología psiquiátrica grave	X			
Patología física que impide tratamiento oral	X			
VARIABLES CLÍNICAS	DICOTÓMICA	POLICOTÓMICA	SEMICUALITATIVA	CUANTITATIVA
Frecuencia Cardiaca				X
Frecuencia Respiratoria				X
Tensión Arterial Sistólica				X
Tensión Arterial Diastólica				X
Temperatura				X
Saturación Oxígeno				X
Tiritona	X			
Nivel de conciencia disminuido	X			
Trabajo respiratorio	X			
Cianosis/ Mala perfusión periférica	X			
Desarrollo de sepsis grave	X			
Desarrollo de shock séptico	X			
VARIABLES DE LABORATORIO	DICOTÓMICA	POLICOTÓMICA	SEMICUALITATIVA	CUANTITATIVA
NT-ProBNP				X
Leucocitos				X
Neutrófilos				X
Hemoglobina				X

Continúa...

**Continúa Tabla 10. Variables recogidas en el estudio**

Hematocrito				X
Plaquetas				X
Glucosa				X
Urea				X
Creatinina				X
PCR				X
PCT				X
Sodio				X
Lactato				X
Gasometría	X			
pH gasometría				X
PO2 gasometría				X
PCO2 gasometría				X
Exceso de bases gasometría				X
Dímero D				X
Tiempo de protrombina				X
TTPa				X
Bilirrubina total				X
Bilirrubina directa				X
Bilirrubina indirecta				X
Gripe A por inmunoanálisis	X			
Determinación rápida Streptococcus beta-hemolítico grupo A positivo	X			
Antígenos en orina neumococo +	X			
Antígenos en orina legionella +	X			
Realizado cultivo de esputo	X			
Germen aislado en esputo		X		
Realizados hemocultivos	X			
Germen aislado en hemocultivos		X		
VARIABLES RADIOLÓGICAS	DICOTÓ MICA	POLICOTÓ MICA	SEMICUALI TATIVA	CUANTITA TIVA
Infiltrado segmentario	X			
Infiltrado lobar	X			
Infiltrado intersticial	X			
Infiltrado multilobar	X			
Infiltrado bilateral	X			
Derrame pleural	X			
VARIABLES EVOLUTIVAS	DICOTÓ MICA	POLICOTÓ MICA	SEMICUALI TATIVA	CUANTITA TIVA
Alta	X			
Alta voluntaria	X			
Ingreso en planta convencional	X			
Ingreso en UCI	X			
Fallecimiento	X			
Días de ingreso				X
Días hasta el fallecimiento				X
VARIABLES DE TRATAMIENTO	DICOTÓ MICA	POLICOTÓ MICA	SEMICUALI TATIVA	CUANTITA TIVA
Principio activo antibiótico		X		
Tratamiento antibiótico combinado	X			

Continúa...

**Continúa Tabla 10. Variables recogidas en el estudio**

OTRAS	DICOTÓMICA	POLICOTÓMICA	SEMICUALITATIVA	CUANTITATIVA
Resultado PSI				X
Grupo de riesgo Fine			X	
Resultado CURB-65				X
Grupo de riesgo Lim			X	
Resultado ATS/IDSA	X			
Criterios mayores ATS/IDSA				X
Criterios menores ATS/IDSA				X

Leyenda: AP, atención primaria; OH, alcohol; IMC, índice de masa corporal; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana adquirida; NT-ProBNP, fragmento amino-terminal del péptido Natriurético Cerebral; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; pO₂, presión arterial parcial de oxígeno; pCO₂, presión arterial parcial de dióxido de carbono; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada; UCI, unidad de cuidados intensivos; PSI, Pneumonia Severity Index; CURB-65, acrónimo de Confusión, blood Urea nitrogen, Respiratory rate y systolic Blood pressure/diastolic blood pressure; ATS/IDSA, Sociedad Americana de Tórax/Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

Dentro de las variables identificativas, “profesional” fue definida según si era el médico adjunto o médico residente el primer profesional que realizaba el diagnóstico de NAC.

Entre las variables sociodemográficas definimos con “volante de Atención Primaria” si el paciente era enviado al servicio de urgencias con sospecha de neumonía. Registramos si los pacientes eran “fumadores” y el número de cigarrillos consumidos al día; así como si eran “bebedores” y el número de gramos de etanol consumidos a la semana. Calculamos el “índice de masa corporal” según la fórmula de Quetelet. Consideramos que el paciente tenía antecedentes personales de “insuficiencia cardíaca”, “insuficiencia renal crónica”, “cardiopatía isquémica”, “hepatopatía crónica”, “EPOC”, “VIH”, “demencia” y “enfermedad cerebrovascular” si constaba en la historia clínica del paciente el diagnóstico de dichas enfermedades. Contemplamos “enfermedad neoplásica” si el paciente padecía un proceso activo no erradicado. Dentro de las variables clínicas advertimos que el paciente tenía “tiritona” si la refería durante el proceso o era objetivada en urgencias. “Nivel de conciencia”, “trabajo respiratorio” y “cianosis/mala perfusión periférica” eran variables dicotómicas que se determinaban durante la exploración física dependiendo de la subjetividad clínica. Determinamos como variables evolutivas, “ingreso en planta convencional” si el paciente ingresaba a cargo del servicio de medicina interna del Hospital de Laredo o de producirse el traslado del paciente, era ingresado en planta de medicina interna o de respiratorio del hospital de llegada. Definimos “tratamiento antibiótico combinado” cuando se utilizaban en el tratamiento inicial dos o más antibióticos. Definimos la variable “resultado PSI” a la puntuación numérica de dicha EPG, mientras que la variable “grupo de riesgo Fine” fue definida como el estrato de riesgo de la EPG PSI. La variable CURB-65 fue definida como el número de puntos de dicha EPG, mientras que la variable “grupo de riesgo Lim” fue definida como el estrato de riesgo de la EPG CURB-65. Determinamos “resultado ATS/IDSA” cuando el paciente cumplía criterios de ingreso en UCI según la EPG ATS/IDSA 2007. Definimos “criterios mayores ATS/IDSA” y “criterios menores ATS/IDSA” al número de dichos criterios respectivamente.

4.9 RECOGIDA DE LOS DATOS

4.9.1 Adiestramiento y depuración del cuestionario

Los participantes en el estudio se reclutaron consecutivamente en el servicio de urgencias del Hospital de Laredo (figura 8). De entre todos los pacientes se incluyeron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

Se consignó la hoja de recogida de datos (anexo 1) por parte de los profesionales de urgencias en un espacio habilitado a tal efecto.

Previamente a comenzar el trabajo de campo se realizó la depuración del cuestionario mediante dos profesionales de urgencias que realizaron seis entrevistas con el fin de detectar dificultades a la hora de pasar la hoja de recogida de datos. Según sus opiniones se hicieron las modificaciones oportunas para subsanar las dificultades detectadas.

Preliminarmente a comenzar la etapa de recogida de datos, se realizó una sesión informativa a todos los colaboradores. Posteriormente se enviaron “correos electrónicos-memoria” con la finalidad de servir de recuerdo y motivación.



Figura 8. Servicio de urgencias del Hospital comarcal de Laredo



4.10 OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS Y CONSIDERACIONES ANALÍTICAS

4.10.1 Obtención de las muestras

Las muestras de sangre se obtuvieron en el servicio de urgencias, mediante venopunción periférica, con el paciente en sedestación y durante las 24 horas del día. Para ello se utilizaron tubos de plástico siliconado de bioquímica de 4 ml de capacidad, con heparina de litio como anticoagulante y provistos de gel separador (Vacuette).

4.10.2 Proceso hasta la determinación

Una vez que se decidía la inclusión del paciente en el estudio y se había firmado la hoja de consentimiento informado (anexo 2) por parte de éste o su representante, se extraía al paciente un tubo para muestra de bioquímica básica.

La petición de la prueba se realizaba en un volante de urgencias de bioquímica poniendo únicamente una etiqueta del paciente y en un margen del volante "Estudio de Neumonías".

La muestra era llevada por una auxiliar al laboratorio de bioquímica donde se procedía a la determinación de NT-ProBNP, con obtención de resultados en tiempo real.

El departamento de Bioquímica habilitó un espacio informático para que los técnicos de laboratorio al recibir la muestra, "Estudio de Neumonías", determinasen NT-ProBNP y procalcitonina, además del resto de pruebas solicitadas por los clínicos.

En una ocasión no había llegado la remesa de kits de reactivos, por lo que dos muestras fueron congeladas para determinación posteriormente a las primeras 24 horas.

4.10.3 Método para la determinación de NT-ProBNP

4.10.3. a Instrumento

Los niveles de NT-ProBNP fueron determinados mediante el autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics GMBH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany) (figura 9). Previamente se realizó una centrifugación durante 6 minutos a 3.500 revoluciones por minuto (rpm). El análisis se realizó en las condiciones usuales del laboratorio de bioquímica de urgencias del hospital de Laredo, procesándose habitualmente la muestra dentro de la primera hora que sigue a la extracción. Debido a la gran estabilidad del NT-ProBNP y que la inmunorreactividad de la molécula no está significativamente aumentada ni disminuida después de 7 días a temperatura ambiente, se protocolizó el análisis de

las muestras en las primeras 24 horas tras la venopunción (Sokoll et al. 2004; Yeo et al. 2003).



Figura 9. Analizador Cobas 6000

4.10.3. b Reactivo

El reactivo utilizado fue el kit ProBNP II-Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GMBH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany) que es un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del fragmento aminoterminal del propéptido natriurético cerebral en suero y plasma humanos (figura 10).



Figura 10. ProBNP II-Elecsys 2010

La técnica analítica empleada es la electroquimioluminiscencia (ECLIA). Esta técnica se realiza a 37°C y dura 18 minutos.

El inmunoanálisis por quimioluminiscencia usa el principio Sándwich con dos anticuerpos monoclonales contra el NT-ProBNP humano. En un primer paso un anticuerpo monoclonal biotinilado, anticuerpo de captura, diseñado contra los aminoácidos 1-21 del NT-ProBNP se une a él. Mientras que un segundo anticuerpo monoclonal marcado con un complejo de rutenio, anticuerpo de detección, se une a su epítipo que son los aminoácidos 39-50 del NT-ProBNP. Este proceso consume 9 minutos. Posteriormente en un segundo paso micropartículas paramagnéticas

revestidas de estreptavidina, proteína tetramérica sintetizada por la bacteria *Streptomyces avidinii* y que tiene gran afinidad por la biotina, se une al complejo formado por el antígeno NT-ProBNP y los dos anticuerpos monoclonales gracias a la fijación de la estreptavidina a la biotina del anticuerpo monoclonal biotinilado, generándose la fase sólida que permite el análisis. Este segundo paso emplea 9 minutos (figura 11).

Este proceso quimioluminiscente libera fotones con una longitud de onda de 620 nanómetros que al encontrarse en la parte visible del espectro electromagnético (380-750 nm) puede ser detectada por el luminómetro, cuantificando la señal en unidades de luz relativas. Estas unidades de luz relativas tienen relación directa con la cantidad de NT-ProBNP presente en la muestra.

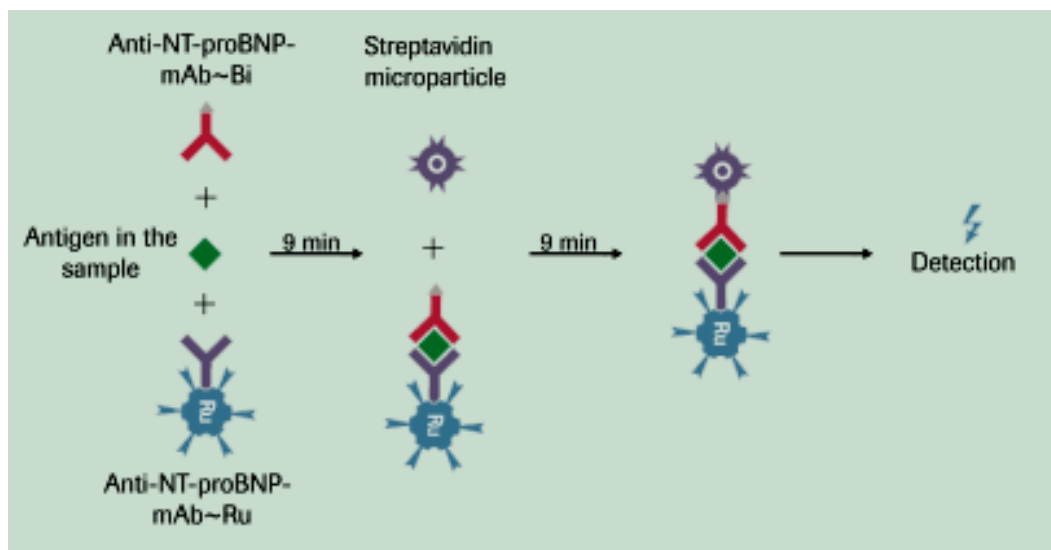


Fig.11 Test principal del Elecsys ProBNP II.

Fuente: Bayés-Genis A, Januzzi JL. NT-ProBNP biomarcador en las enfermedades cardiovasculares. Provenza 388, 08025 Barcelona, España. Depósito legal: B-17637-08

4.10.3. c Límites y rango de medición

El intervalo de medida del ensayo es entre 5 y 35.000 ng/l. Mediciones superiores pueden ser determinadas utilizando diluciones apropiadas, llegando a determinar 70.000 ng/l.

4.10.3. d Precisión y especificidad

La precisión y repetibilidad ha sido determinada según un protocolo modificado del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). El sistema Elecsys II de Roche fue validado en 8 hospitales universitarios de USA, determinando que se trata de una prueba con alta precisión inmediata (coeficiente de variación 2,9-6,1%), y alta repetibilidad (coeficiente de variación 1,18-4,2%).

También se trata de una prueba muy específica para determinar NT-ProBNP ya que menos del 0,01% de las veces se produce reacción cruzada con la molécula activa del BNP. No se producen interferencias en la medición si hay aumento de



concentración en sangre de bilirrubina, hemoglobina, triglicéridos ni biotina (Yeo et al. 2003).

4.10.3. e Calibradores

El calibrado se realiza con una preparación de NT-ProBNP-amida sintético humano en el que la posición de aminoácido 67 ocupada por metionina, se reemplaza por norleucina.

Se realiza una calibración a los 7 días si se utiliza el mismo Kit de reactivo, y a los 28 días si se utiliza el mismo lote de reactivos.

4.10.3. f Controles de calidad

Se realizó un control de calidad interno diario, sabiendo la concentración establecida y dando por buenos los resultados si estaban entre la media \pm dos desviaciones estándar.

Si el valor del control se encontraba entre estos valores, se procedía a realizar las determinaciones. En caso de no ser así, se calibraba el aparato hasta conseguirse.

Mensualmente se realizaba un control de calidad con concentraciones desconocidas por un ente externo como es la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (anexos 3, 4 y 5). Este proceso se lleva realizando en el Hospital de Laredo desde el año 2007 en que comenzó a determinarse NT-ProBNP.

4.10.4 Técnicas usadas para el resto de biomarcadores

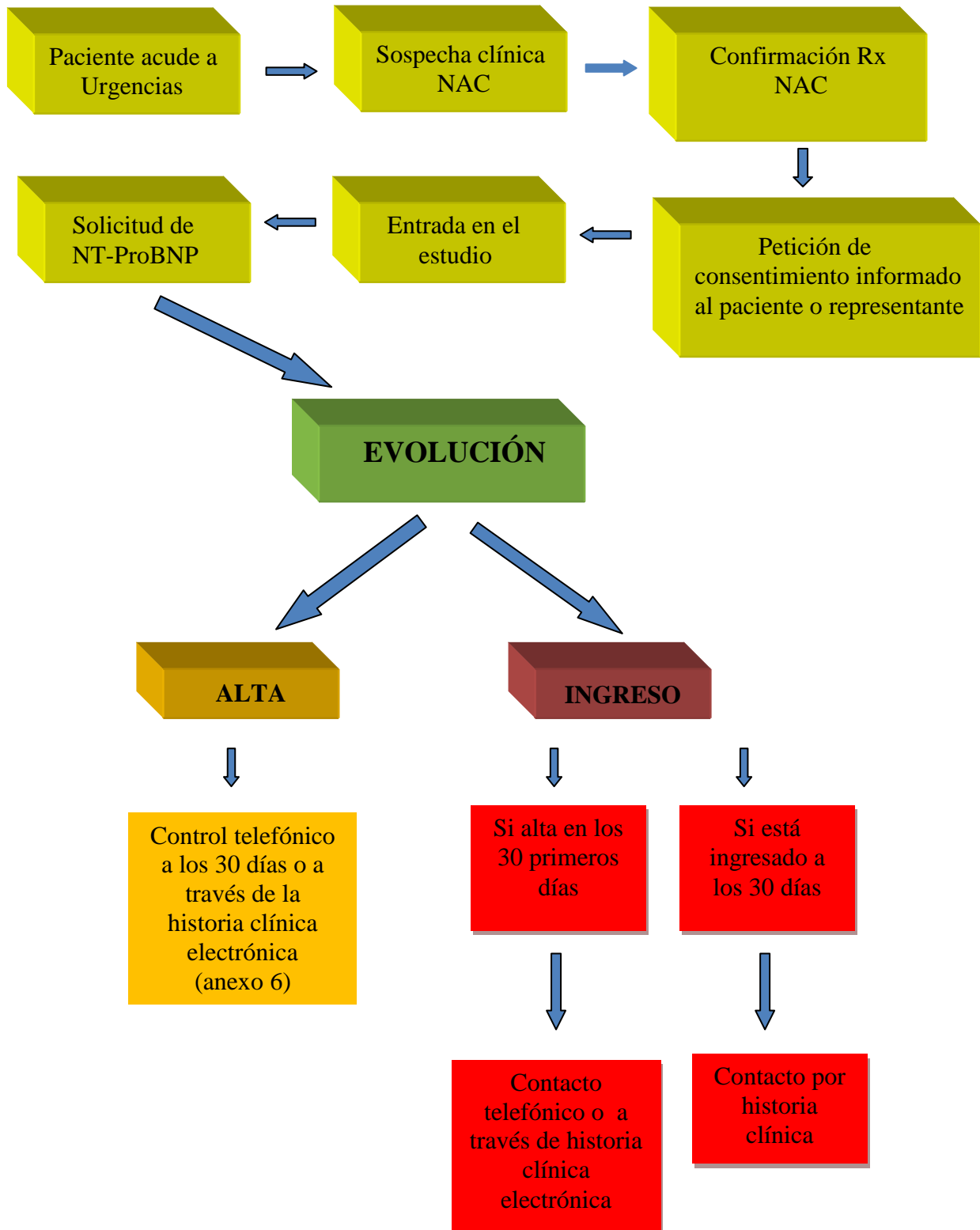
Para el resto de biomarcadores la técnica utilizada fue inmunoensayo electroquimioluminiscente para procalcitonina, inmunoturbidimétrico para PCR y para dímero D, fotométrico para lactato e inmunoensayo electroquimioluminiscente para troponina T ultrasensible.

Con el fin de obtener un diagnóstico microbiológico se realizaron para el diagnóstico del virus influenza frotis oronasofaríngeo y técnica de reacción en cadena de la polimerasa, para la detección de Streptococcus beta-hemolítico grupo A frotis orofaríngeo y cultivo. Obtención de hemocultivos (Bactec 9240; Becton Dickinson), antígenos urinarios para detección de Streptococcus pneumoniae (Binax Now Streptococcus Urinary Antigen Test) y Legionella pneumophila (Binax Now Legionella Urinary Antigen Test) y cultivo de esputo valorando la calidad del esputo según los criterios de Murray (Van Scoy 1977).



4.11 FLUJOGRAMA

DIAGRAMA DE FLUJOS





4.12 APROBACIÓN DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación ha sido diseñado siguiendo los principios éticos de la declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC) y por la Comisión de Docencia del Hospital de Laredo (anexo 7). Además se firmó un acuerdo de colaboración con Roche Diagnostics España.

4.13 ANÁLISIS DE LOS DATOS

4.13.1 Análisis descriptivo

La descripción de las variables categóricas se realizó como valor absoluto y porcentaje, y las variables continuas por sus medias, desviaciones estándar y/o medianas con rangos intercuartiles, en ambos casos estimando los intervalos de confianza del 95%.

4.13.2 Análisis bivariable

La valoración de las diferencias entre las concentraciones de NT-ProBNP de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, supervivientes y no supervivientes, con los diferentes biomarcadores y escalas pronósticas, se realizó por medio del test t de Student si la variable concentración de NT-ProBNP seguía una distribución normal. En caso de no seguir una distribución normal, se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Previamente se comprobó el tipo de distribución de la NT-ProBNP por medio del test de Kolmogorov-Smirnov (tabla 11).

Para evaluar diferencias entre grupos para variables cualitativas se empleó el test de Chi cuadrado o el test de Fisher.

Se representaron gráficamente los diagramas de dispersión entre los niveles de NT-ProBNP y los diferentes biomarcadores y herramientas pronósticas, calculándose los índices de correlación de Spearman y Pearson para estudiar la fuerza de asociación entre las variables.

4.13.3 Análisis de NT-ProBNP como predictor de mortalidad a los 30 días

Para el estudio de las concentraciones de NT-ProBNP como predictores de mortalidad se calculó el punto de corte idóneo según la sensibilidad y especificidad, usando como método de referencia la mortalidad a los 30 días, y se representó la curva receiver operating characteristic (ROC).

Para comparar la capacidad predictora de mortalidad del péptido natriurético respecto a las escalas pronósticas PSI, CURB-65 y ATS/IDSA y con otros



biomarcadores como leucocitos, neutrófilos, PCT, PCR, troponina T ultrasensible, lactato y dímero D, se trazaron sus correspondientes curvas ROC y se calcularon sus respectivas áreas bajo la curva (ABC). Para el contraste de hipótesis de las comparaciones de las ABC se utilizó el test de Wilcoxon.

Tabla 11. Tipo de distribución de las variables según la Z de Kolmogorov-Smirnov

NO NORMAL (n)	P	NORMAL (n)	P
Edad (287)	0,0001	Filtrado Glomerular (148)	0,303
Alcohol (176)	0,0001	Obesidad (122)	0,101
Tabaco (178)	0,0001	FC (285)	0,632
FR (160)	0,0001	TAS (285)	0,706
Pulsioximetría (275)	0,0001	TAD (285)	0,675
Leucocitos (286)	0,008	Temperatura (283)	0,056
Neutrófilos (286)	0,009	Lactato (25)	0,241
Hematocrito (286)	0,031	TTPa (7)	0,975
Hemoglobina (286)	0,004	D-D (32)	0,176
Plaquetas (286)	0,004	PSI (287)	0,426
Glucosa (287)	0,0001		
Urea (287)	0,0001		
Creatinina (287)	0,0001		
Sodio (286)	0,0001		
PCR (275)	0,0001		
PCT (262)	0,0001		
NT-ProBNP (287)	0,0001		
Troponina T ultrasens. (52)	0,0001		
Bilirrubina (160)	0,0001		
Tiempo Protrombina (267)	0,0001		
pO ₂ (227)	0,039		
pCO ₂ (227)	0,001		
pH (227)	0,0001		
CURB-65 (287)	0,0001		
ATS/IDSA Mayor (287)	0,0001		
ATS/IDSA Menor (287)	0,0001		

Leyenda: FR, frecuencia respiratoria; FC, frecuencia cardiaca; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; NT-ProBNP, fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; pO₂, presión parcial de oxígeno; pCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada; PSI, Pneumonia Severity Index.



4.13.4 Análisis de regresión logística

Se realizó un análisis de regresión logística para ver si la variable de interés NT-ProBNP aportaba mejoría predictiva a las escalas pronósticas consolidadas PSI, CURB-65 y ATS/IDSA. Se empleó el método ENTER.

Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS para Windows-versión 15.0 y MedCalc-versión 11.6.1.



5.RESULTADOS





RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Durante el tiempo de estudio que abarcó desde el 6 de febrero de 2012 al 24 de febrero de 2013 se estudiaron 338 pacientes de forma consecutiva.

Las características basales de los pacientes con NAC admitidos en el estudio se presentan en las tablas 12 y 13 respectivamente.

5.1.1 Pacientes incluidos y excluidos

Fueron diagnosticados de NAC e incluidos en el estudio 287 pacientes. La incidencia en el periodo de estudio fue de 2,88 NAC por 1.000 habitantes y año.

Se excluyeron 51 (15,1%): 48% fueron excluidos por el experto en radiodiagnóstico al no haber clara evidencia de condensación neumónica, 22% por tener un diagnóstico final diferente a NAC, el 20% por no solicitarse NT-ProBNP a su llegada al servicio de urgencias, 8% pediátricos y 2% por tratarse de neumonías nosocomiales (figura 12).

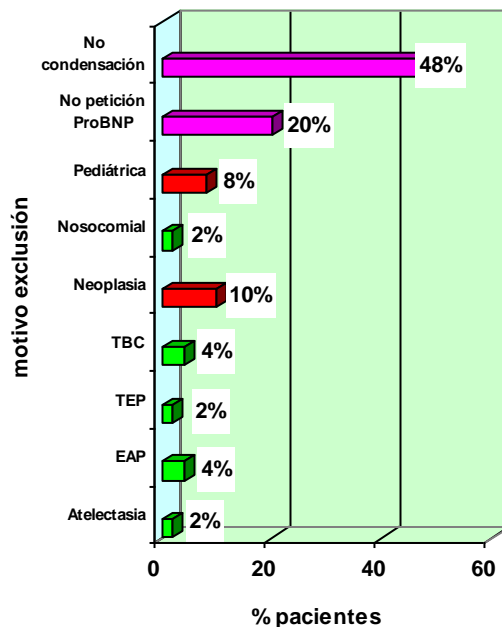
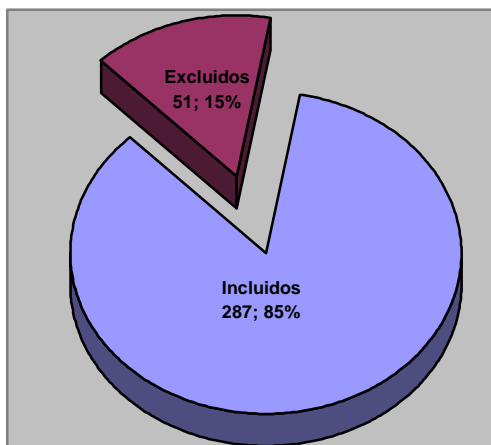


Figura 12. Pacientes incluidos y excluidos en el estudio



5.1.2 Datos epidemiológicos

El 42,2% de los pacientes incluidos fueron mujeres, por el 57,8% de varones (figura 13). La edad media fue de 66 años (DE: 21) con una edad mínima de 14 años y máxima de 104, encontrando 3 pacientes de 100 o más años (figura 14).

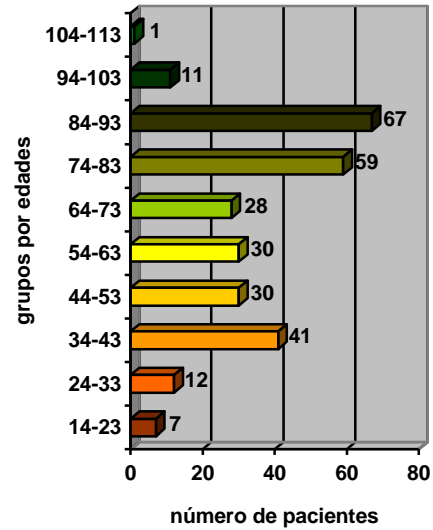
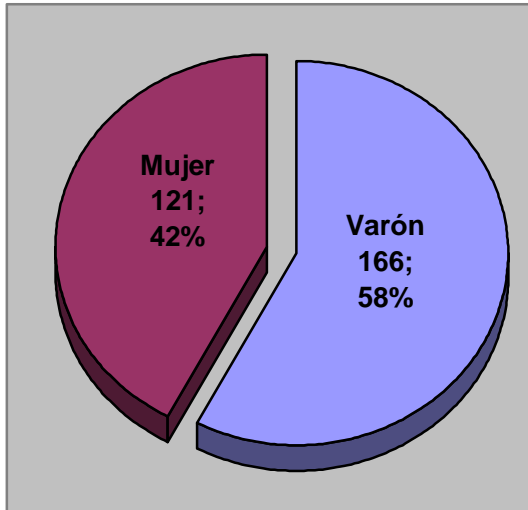


Figura 13. Distribución por grupos de sexo

Figura 14. Distribución por edades

Los meses en los que se incorporaron más pacientes fueron febrero (52), abril (38), marzo (34) y enero (28) (figura 15).

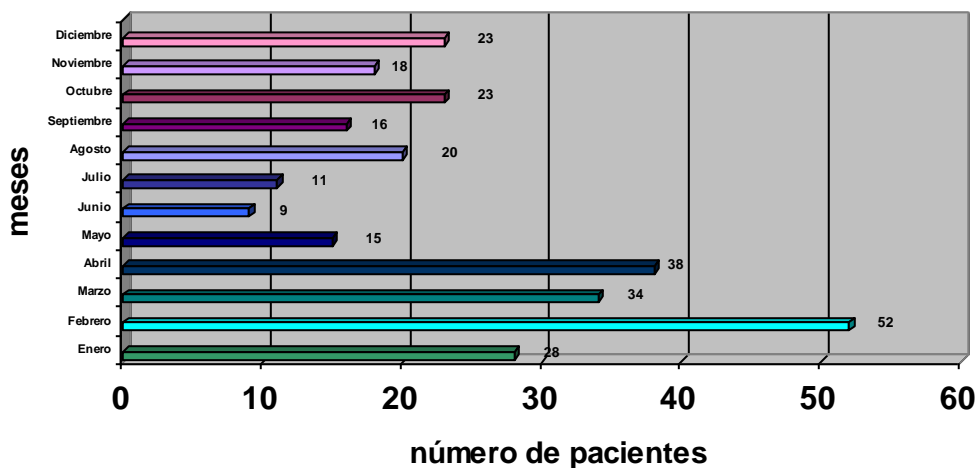


Figura 15. Pacientes atendidos en los distintos meses del año



Durante el día la asistencia se concentró principalmente en las horas centrales, siendo las horas de máxima asistencia de 11:00 a 12:00 horas (24 pacientes) y de 9:00 a 10:00 horas (20) (figura 16). Por turno sanitario de asistencia, la mayoría de los pacientes fueron atendidos en el turno de mañana (136) (figura 17).

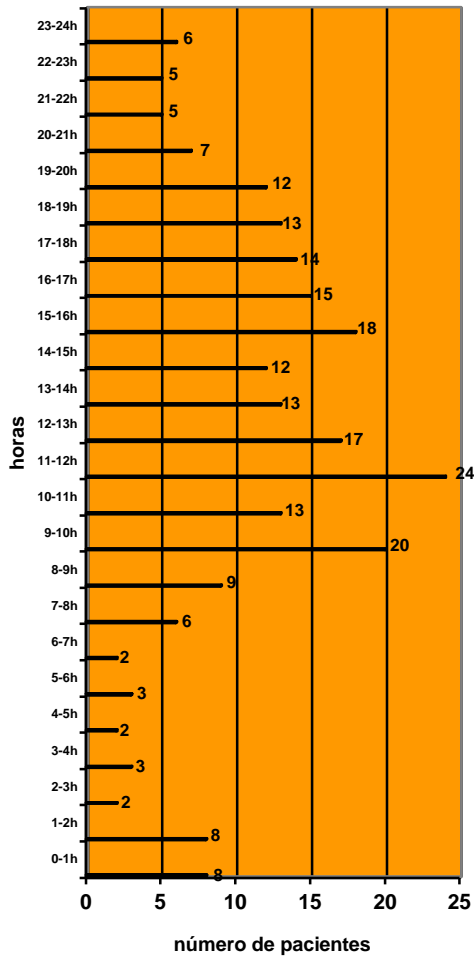


Figura 16. Asistencia según horario

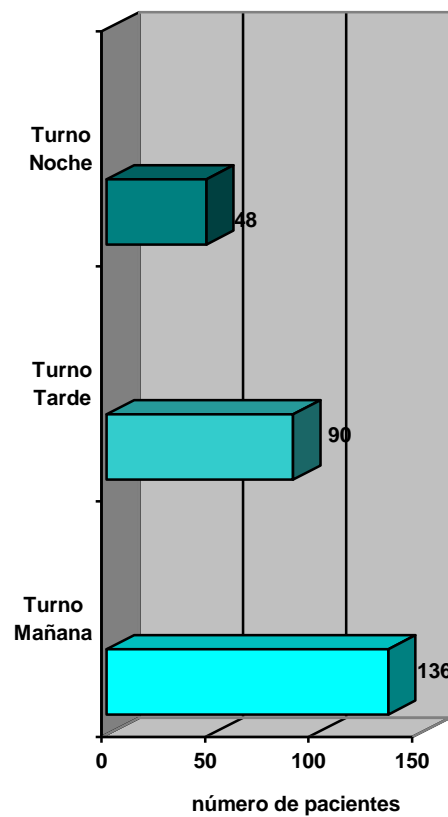
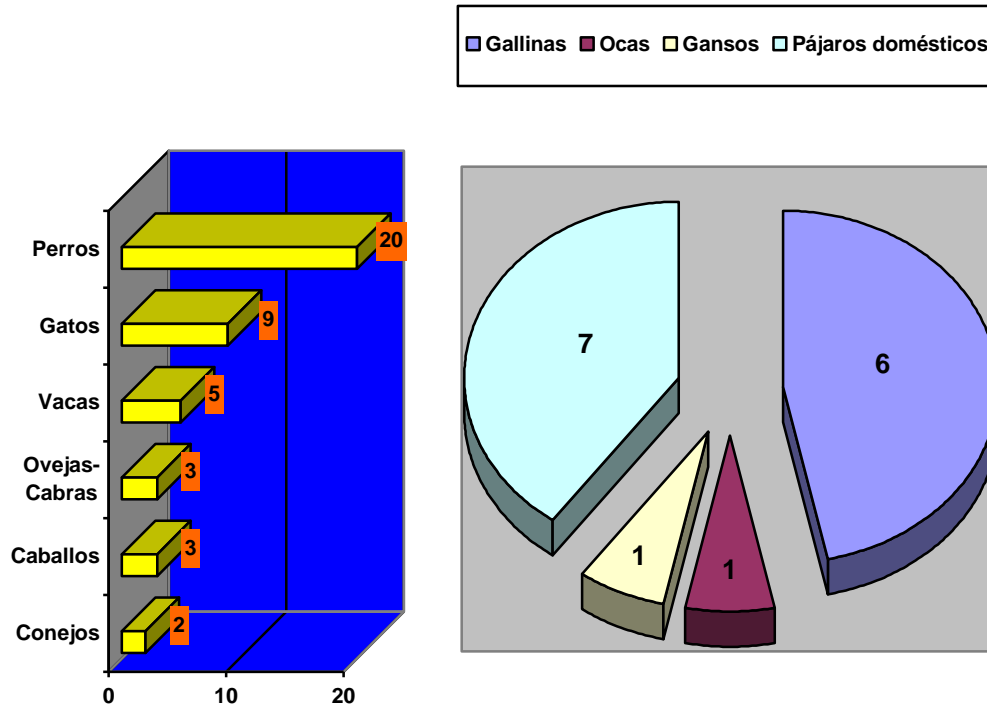


Figura 17. Turno sanitario de asistencia

La mayoría de los pacientes acudieron por iniciativa propia y sin volante derivativo desde atención primaria (62,4%). La primera aproximación al paciente una vez realizado el triaje se llevó a cabo en el 57,5% de las ocasiones por médicos adjuntos de urgencias y el 42,5% por médicos residentes.



El 12,9% de los pacientes convivían con animales, la mayoría mamíferos (31), principalmente perros (20) y gatos (9), mientras que trece pacientes vivían con aves (figuras 18-19).



Figuras 18-19. Tipo de animales mamíferos y aves convivientes con pacientes con NAC

5.1.3 Factores predisponentes y comorbilidad

Las principales comorbilidades fueron HTA (41,8%), DM tipo 2 (19,2%), enfermedad respiratoria crónica (18,5%) y demencia (11,5%) (tabla 12).

5.1.4 Presentación clínica y parámetros vitales

Atendiendo a la clínica que presentaban los pacientes al acudir al hospital, destaca disnea en reposo (35,9%) y tiritona (19,2%), cumpliendo criterios de sepsis grave 121 pacientes (42,2%) (tabla 12).

Con relación a parámetros vitales de gravedad en el momento de su valoración se encontró una frecuencia respiratoria media de 21,39 respiraciones por minuto (DE: 7,11) y saturación de oxígeno de 93% (DE: 5,48), con frecuencia cardiaca en el límite alto de la normalidad, 97,45 lpm (DE: 19,65) (tabla 13).



5.1.5 Valores de laboratorio

La analítica de urgencias desvela leucocitosis (Med: 11.200 por mm³; RIC: 7.225 por mm³), neutrofilia (Med: 9.100 por mm³; RIC: 6.675 por mm³), hiperglucemia (Med: 128 mg/dl; RIC: 58 mg/dl), hipoxemia (Med: 60 mmHg; RIC: 16 mmHg), alcalosis (Med: 7,46; RIC: 0,17) y filtrado glomerular calculado bajo (X: 85,05 ml/min/1,73 m²; DE: 37,48 ml/min/1,73 m²) (tabla 13).

5.1.6 Biomarcadores

Hubo elevación de algunos biomarcadores, PCR (Med: 9,12 mg/dl; RIC: 17,1 mg/dl), PCT (X: 1,90 ng/dl; DE: 6,19 ng/dl), lactato (X: 16,96 mg/dl; DE: 11,04 mg/dl), dímero D (X: 2,64 mg/dl; DE: 2,10 mg/dl), troponina T ultrasensible (Med: 16 ng/l; RIC: 46,75 ng/l) y NT-ProBNP (Med: 492 ng/l; RIC: 1.865 ng/l) (tabla 13).

5.1.7 Presentación radiológica

Radiológicamente en 177 pacientes (61,7%) la condensación se identificó como segmentaria. Fue multilobar en 73 pacientes (25,4%), lobar en 36 (12,5%) y bilateral en 25 pacientes (8,7%) (figura 20).

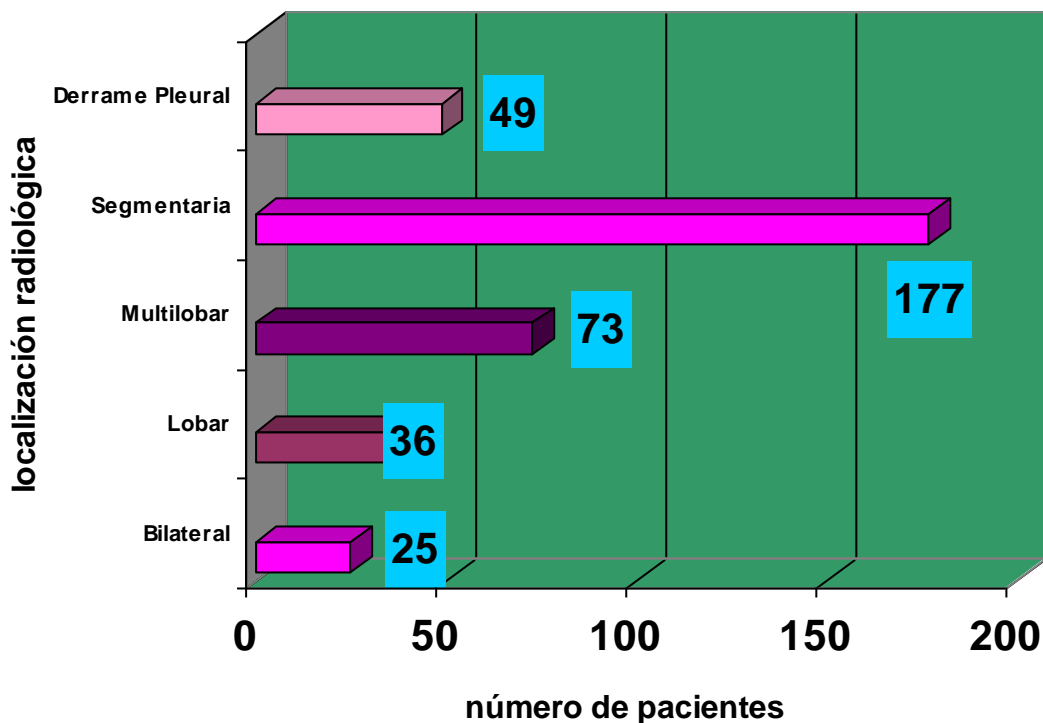


Figura 20. Localización radiológica de la condensación

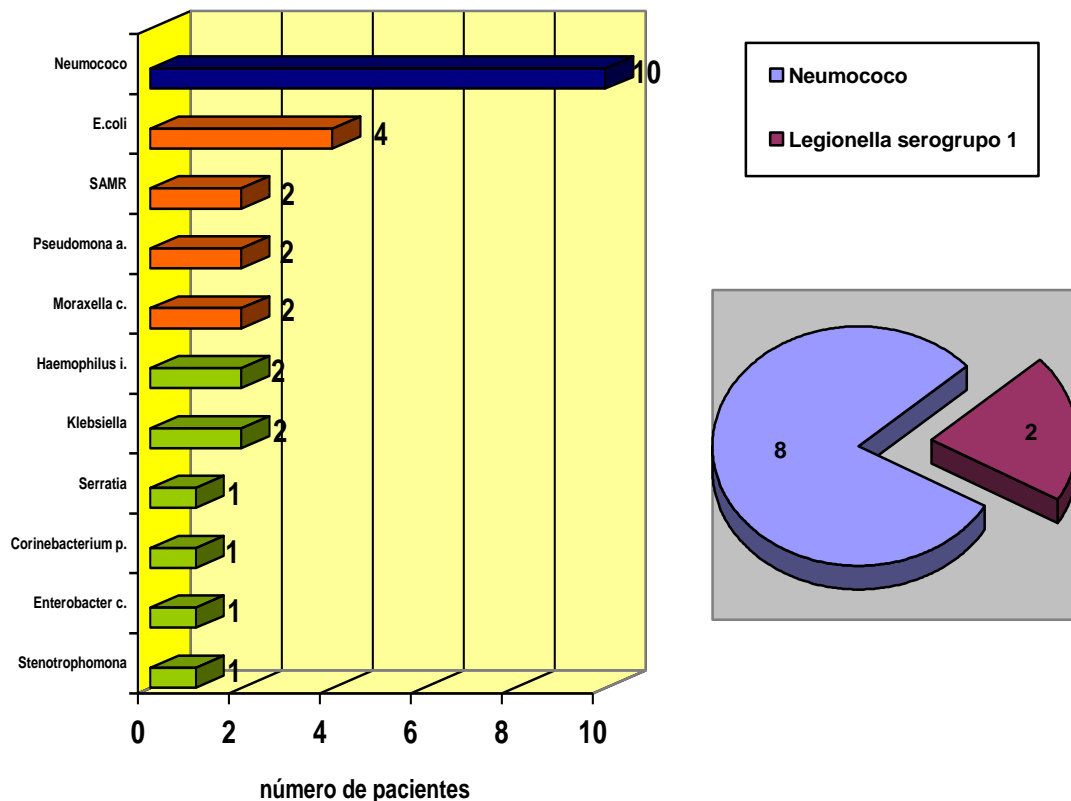


5.1.8 Características microbiológicas

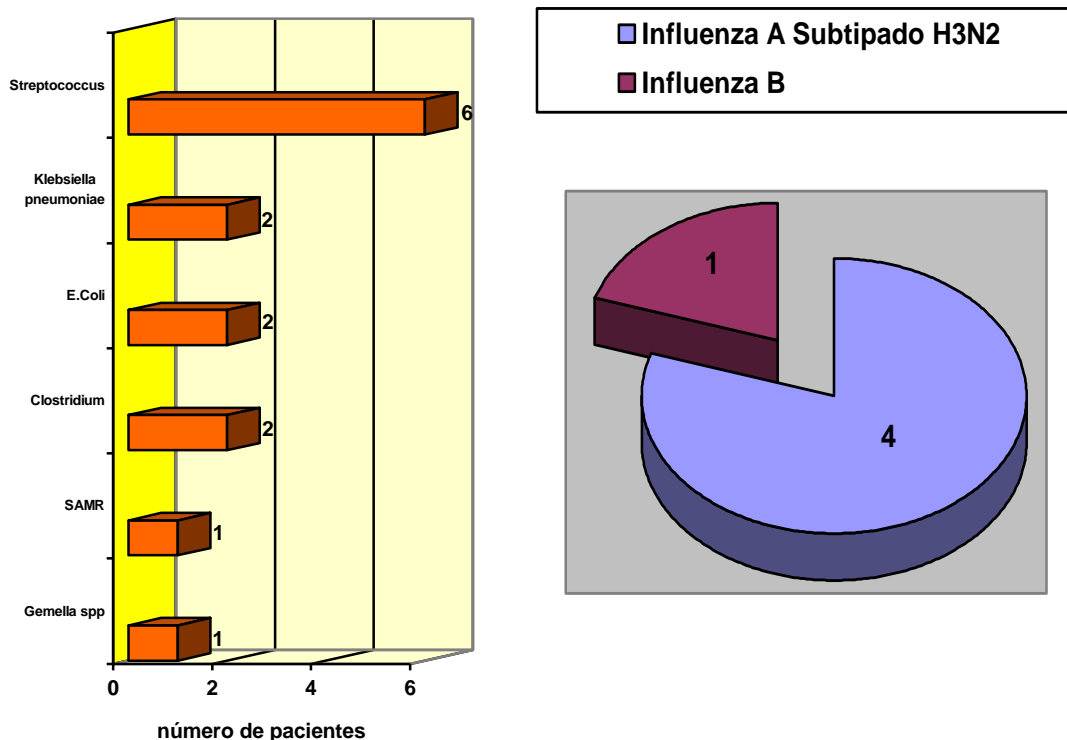
Se alcanzó un diagnóstico etiológico en 43 pacientes (14,98%), determinándose 14 gérmenes diferentes. A través de los cultivos de esputo (10,5%), hemocultivos (4,9%), antigenuria de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (3,5%), *Virus Influenza* positivo mediante test rápido de inmunoquimioluminiscencia y reacción en cadena de la polimerasa (1,7%) y determinación rápida orofaríngea de *Streptococcus beta-hemolítico grupo A* con cultivo posterior (0,7%).

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Streptococcus pneumoniae* (18), *virus Influenza* (5), *Escherichia coli* (4), *Klebsiella pneumoniae* (4), SAMR (3), *Legionella pneumophila* (2), *Haemophilus influenzae* (2), *Moraxella catarrhalis* (2), *Clostridium perfringens* (2), *Streptococcus beta-hemolítico grupo A* (2), *Serratia* (1), *Gemella spp* (1), *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (1), *Enterobacter cloacae* (1), *Stenotrophomona maltophilia* (1) (figuras 21-24).

Se aisló más de un microorganismo en ocho pacientes (2,8%).



Figuras 21-22. Microorganismos aislados en cultivo de esputo (izquierda) y antigenuria (derecha)



Figuras 23-24. Microorganismos aislados en hemocultivos (izquierda) y Virus de la gripe diagnosticados por inmunofluorescencia y técnica de reacción en cadena de la polimerasa (derecha)

5.1.9 Escalas pronósticas

La media de la puntuación PSI se encontró en el estrato de riesgo III (X: 83,69 puntos; DE: 40,96 puntos), aunque la mayoría de los pacientes estaban incluidos en el grupo de riesgo IV (76; 26,5%). Respecto a la escala CURB-65, la media se situaba en 1,26 puntos con DE de 1,23 puntos, encontrándose la mayoría de pacientes en el grupo de riesgo 1 (183; 63,8%). Cumplían criterios de gravedad según la regla ATS/IDSA 2007 40 pacientes (13,9%) (figuras 25-26).

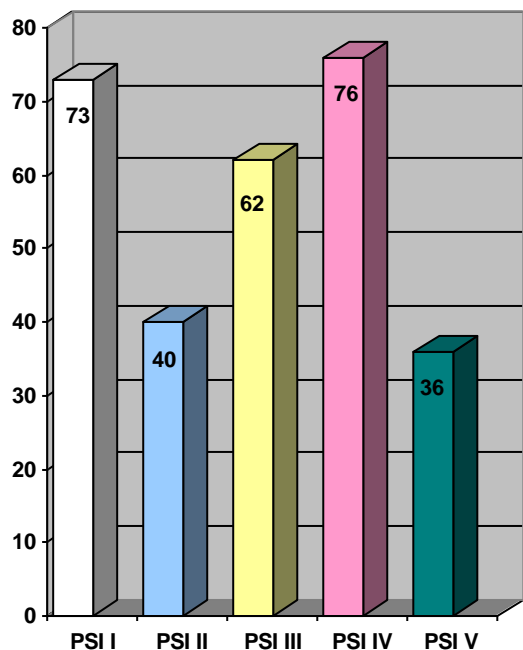


Figura 25. Estratificación de los pacientes según la escala Pneumonia Severity Index

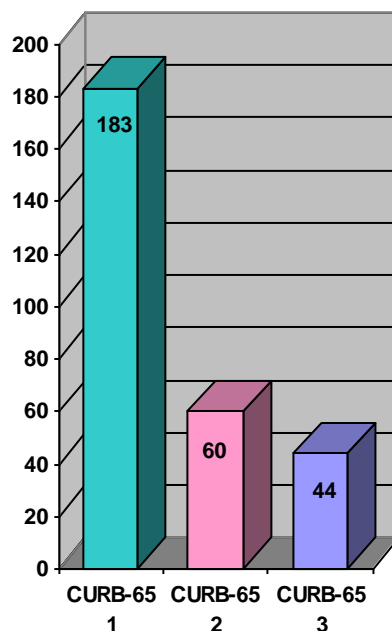


Figura 26. Estratificación de los pacientes según la regla CURB-65

5.1.10 Evolución

La mayoría de los pacientes ingresaron (202; 70,4%), con una media de 8,76 días de ingreso (DE: 5,22 días). Fueron estudiados en el SUH y se dieron de alta para completar el tratamiento en el domicilio 85 pacientes (29,6%). Fueron trasladados 10 pacientes, de ellos 2 (0,7%) a planta convencional de otro hospital y 8 (2,8%) a UCI (tabla 12).

Fallecieron 30 pacientes en los primeros 30 días (10,45%) con una media de supervivencia de 7,53 días (DE: 6,43 días) (tabla 13).

5.1.11 Estudio de normalidad

Se utilizó la Z de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables cuantitativas seguían una distribución gaussiana (tabla 11). La variable independiente predictora de resultado seguía una distribución no gaussiana, al igual que el resto de biomarcadores (leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT, troponina T ultrasensible) salvo el lactato.



Tabla 12 . Características generales de la muestra

	<u>nº</u>	<u>%</u>
NÚMERO DE PACIENTES		
Totales	338	
Excluidos	51	15,1
Incluidos	287	84,9
SEXO		
Mujer	121	42,2
Varón	166	57,8
ACCESO SUH		
Derivación desde Atención Primaria	108	37,6
Iniciativa propia	179	62,4
ASISTENCIA INICIAL		
Adjunto	165	57,5
Residente	121	42,2
Pérdidas	1	0,3
COMORBILIDAD		
Insuficiencia Cardíaca	23	8,0
Cardiopatía isquémica	24	8,4
Insuficiencia renal crónica	16	5,6
Enfermedad respiratoria crónica	53	18,5
HTA esencial	120	41,8
DM-1	1	0,3
DM-2	55	19,2
Hepatopatía crónica	8	2,8
Enfermedad vascular cerebral	18	6,3
Patología psiquiátrica grave	5	1,7
Demencia	33	11,5
Neoplasia	23	8
SIDA	4	1,4
Enfermedad que impide tratamiento oral	1	0,3
Obras en domicilio o lugar de trabajo	6	2,1
Convivencia con animales	37	12,9
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		
Nivel de consciencia alterado	39	13,6
Cianosis periférica	23	8,0
Disnea en reposo	103	35,9
Tiritona	55	19,2
Trabajo respiratorio	46	16
Sepsis grave	121	42,2
Shock séptico	7	2,4
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS		
Segmentaria	177	61,7
Lobar	36	12,5
Multilobar	73	25,4
Bilateral	25	8,7
Derrame Pleural	49	17,1



Continúa Tabla 12 . Características generales de la muestra		
	nº	%
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS		
Influenza oronasofaríngeo positivo	5	1,7
Streptococcus pyogenes faríngeo positivo	2	0,7
Antigenuria positiva	10	3,5
Hemocultivos positivos	14	4,9
Cultivo esputo positivo	30	10,5
GRUPOS DE RIESGO		
ATS/IDSA	40	13,9
PSI		
I (<51 puntos)		
II (51-70 puntos)	73	25,4
III (71-90 puntos)	40	13,9
IV (91-130 puntos)	62	21,6
V (>130 puntos)	76	26,5
CURB-65	36	12,5
1 (0-1 puntos)		
2 (2 puntos)	183	63,8
3 (3-5 puntos)	60	20,9
	44	15,3
EVOLUCIÓN		
Alta	85	29,6
Domicilio	85	29,6
Ingreso	202	70,4
Planta convencional	192	66,9
Traslado otro hospital	2	0,7
Desde Urgencias	1	0,3
Desde Planta	1	0,3
UCI	8	2,8
Completaron ingreso	7	2,4
Alta voluntaria	1	0,3

Leyenda: SUH, Servicio de Urgencias Hospitalario; HTA, hipertensión arterial; DM-1, diabetes mellitus tipo 1; DM-2, diabetes mellitus tipo 2; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos



Tabla 13. Características generales de la muestra				
	Media	DE	Mediana	RIC
CARÁCTERÍSTICAS PERSONALES				
Edad (n 287)	66,06	21,44	71	39
IMC (n 122)	25,60	5,42	25	6
Consumo alcohol gr/semana (n 176)	23,47	72,6		
Consumo tabaco cigarrillos/día (n 178)	4,17	9,33		
ESTADO VITAL				
Frecuencia cardiaca lpm (n 285)	97,45	19,65	97	27
Frecuencia respiratoria rpm (n 160)	21,39	7,11	20	10
TAS mm Hg (n 285)	130,99	24,92	131	33,5
TAD mmHg (n 285)	70,91	13,14	71	18
Temperatura corporal °C (n 283)	37,68	1,09	37,8	1,70
Saturación de oxígeno % (n 275)	93	5,48	94	7
VALORES DE LABORATORIO				
Leucocitos por mm3 (n 286)	12308	6079	11200	7225
Neutrófilos por mm3 (n 286)	10174	5785	9100	6675
Hematocrito % (n 286)	39,12	5,59	39	7
Hemoglobina g/dl (n 286)	13,07	2,52	13	2,33
Plaquetas por 1000/mm3 (n 286)	236	100	225	108
Glucosa mg/dl (n 287)	149	78	128	58
Urea mg/dl (n 287)	51,99	44,03	42	30
Creatinina mg/dl (n 287)	1,12	1,02	0,92	0,40
Sodio mEq/l (n 286)	136,18	6,33	136	5,25
Bilirrubina mg/dl (n 160)	0,54	0,33	0,50	0,30
Tiempo de protrombina % (n 267)	74,37	22,54	81	24
TTPa seg. (n 7)	34,39	3,51	33,4	5,90
pO2 mmHg (n 227)	61,84	15,11	60	16
pCO2 mmHg (n 227)	37,84	8,89	37	8
pH arterial (n 227)	7,46	0,07	7,46	0,17
FG estimado ml/minuto/1,73 m2 (n 146)	85,05	37,48	84,25	42,28
BIOMARCADORES				
PCR mg/dl (n 275)	13,86	13,97	9,12	17,1
PCT ng/ml (n 262)	1,90	6,19	0,20	0,6
Lactato mg/dl (n 25)	16,96	11,04	14	11,5
Dímero D mg/dl (n 32)	2,64	2,10	2,09	2,65
Troponina T ultrasensible ng/l (n 52)	85,17	228,14	16	46,75
NT-ProBNP ng/l (n 287)	3000,2	8068,1	492	1865
ESCALAS PRONÓSTICAS				
PSI (n 287)	83,69	40,96	81	62
CURB-65 (n 287)	1,26	1,23	1	2
ATS/IDSA Criterios mayores (n 287)	0,02	0,17	0,00	0,00
ATS/IDSA Criterios menores (n 287)	1	1,26	1	2
EVOLUCIÓN				
Días de ingreso en supervivientes	8,76	5,22	7	5
Días de supervivencia en exitus	7,53	6,43	5,50	6,75

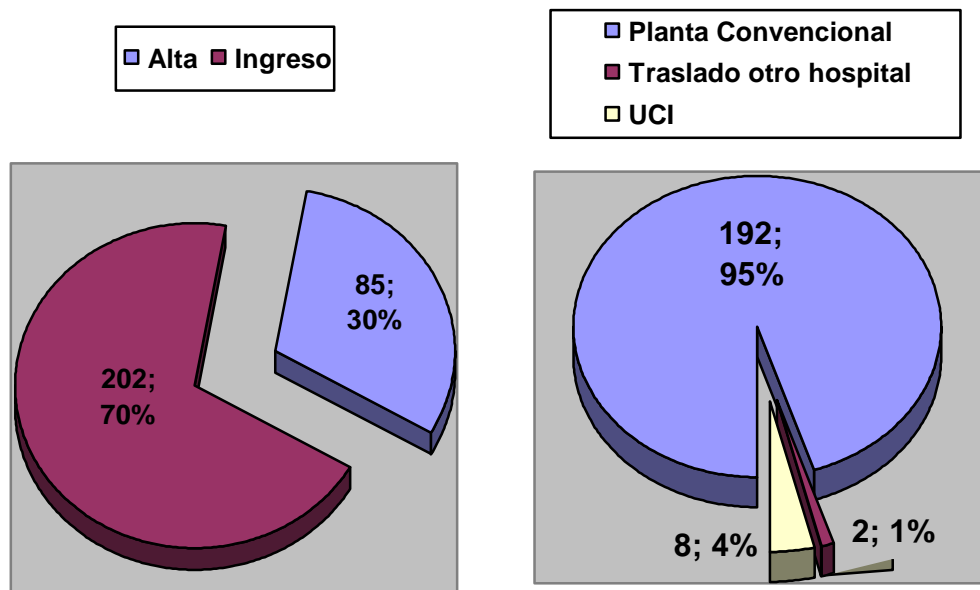
Leyenda: DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartílico; IMC, Índice de masa corporal; lpm, latidos por minuto; rpm, respiraciones por minuto; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; °C, grados centígrados; FG, Filtrado glomerular; PCR, Proteína C reactiva; PCT, Procalcitonina; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index



5.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES INGRESADOS Y DE LOS PACIENTES QUE SON TRATADOS AMBULATORIAMENTE

De la serie fueron ingresados 202 (70,4%), mientras que 85 (29,6%) se trataron en su domicilio. La media de días de ingreso fue de 8,76 días (DE: 5,22 días) con mediana 7 días (RIC: 5 días) (figuras 27-28).

Las características basales de los pacientes con NAC ingresados y tratados ambulatoriamente se presentan en las tablas 14 y 15 respectivamente.



Figuras 27-28. Lugar en el que los pacientes reciben los cuidados médicos (izquierda) y distribución de los pacientes ingresados (derecha)

5.2.1 Datos epidemiológicos

Entre los datos epidemiológicos se encontraron diferencias significativas entre el grupo ingresado respecto al grupo que fue dado de alta, en la edad (Med: 79 años; RIC: 25,3 vs Med: 45 años; RIC: 30 $p < 0,0001$) y en el IMC (X: 26,3; DE: 5,6 vs X: 24,3; DE: 4,9 $p = 0,027$). No se encontró diferencia de significación estadística en cuanto al sexo ni el consumo de alcohol y tabaco (tabla 15).



5.2.2 Factores predisponentes y comorbilidad

En cuanto a antecedentes de insuficiencia cardiaca (10,4% vs 2,4% $p=0,022$), insuficiencia renal crónica (7,9% vs 0% $p=0,004$), enfermedad pulmonar crónica (24,3% vs 4,7% $p<0,0001$), HTA esencial (52,5% vs 16,5% $p<0,0001$), DM-2 (23,8% vs 8,2% $p=0,002$) y demencia (15,3% vs 2,4% $p=0,002$) encontramos diferencias significativas entre los pacientes ingresados y los que son dados de alta (tabla 14).

5.2.3 Presentación clínica y parámetros vitales

Al atender a la presentación clínica y constantes vitales, encontramos diferencias significativas entre los pacientes ingresados y los que son dados de alta, en la frecuencia cardiaca (X: 99,9 lpm; DE: 19,5 vs X: 91,7 lpm; DE: 18,9 $p<0,001$), frecuencia respiratoria (Med: 22 rpm; RIC: 10 vs Med: 16 rpm; RIC: 4,5 $p<0,0001$), TAD (X: 69,5 mmHg; DE: 12,9 vs X: 74,2 mmHg; DE: 13,1 $p=0,007$), saturación de oxígeno (Med: 93%; RIC: 6 vs Med: 97%; RIC: 2 $p<0,0001$), alteración en el nivel de consciencia (18,8% vs 1,2% $p<0,0001$), mala perfusión periférica (11,4% vs 0% $p<0,001$), presencia de disnea en reposo (48% vs 7,1% $p<0,0001$), aparición de trabajo respiratorio (22,3% vs 1,2% $p<0,0001$) y criterios de sepsis grave (58,8% vs 4,5% $p<0,0001$) (tablas 14-15).

5.2.4 Valores de laboratorio

Al comparar los valores de laboratorio en los parámetros del hemograma, encontramos diferencias significativas entre los pacientes ingresados y los que son dados de alta, en los leucocitos por mm³ (Med: 12.400; RIC: 8.450 vs Med: 8.900; RIC: 4.950 $p<0,0001$) y en los neutrófilos por mm³ (Med: 10.500; RIC: 7.550 vs Med: 6.700; RIC: 4.950 $p<0,0001$). En la bioquímica de urgencias también encontramos diferencias respecto a la glucosa (Med: 140 mg/dl; RIC: 59 vs Med: 105 mg/dl; RIC: 29 $p<0,0001$), urea (Med: 46,5 mg/dl; RIC: 31,8 vs Med: 29 mg/dl; RIC: 18 $p<0,0001$) y creatinina (Med: 0,96 mg/dl; RIC: 0,51 vs Med: 0,84 mg/dl; RIC: 0,24 $p<0,0001$). Si atendemos a los resultados de la coagulación, encontramos diferencias en el tiempo de protrombina (Med: 77%; RIC: 25 vs Med: 88% RIC: 14 $p<0,0001$). La gasometría proyecta diferencias en la presión parcial arterial de oxígeno (Med: 58 mmHg; RIC: 13 vs Med: 74,5 mmHg; RIC: 20,5 $p<0,0001$) (tabla 15).



5.2.5 Biomarcadores

De los seis biomarcadores estudiados, obtenemos diferencias en la PCR (Med: 11,01 mg/dl; RIC: 19,75 vs Med: 7,1 mg/dl; RIC: 10,73 $p=0,003$), PCT (Med: 0,3 ng/ml; RIC: 1,25 vs Med: 0,10 ng/ml RIC: 0,1 $p<0,0001$), troponina T ultrasensible (Med: 23 ng/l; RIC: 59 vs Med: 6 ng/l; RIC: 7,5 $p=0,006$) y NT-ProBNP (Med: 881ng/l; RIC: 2963 vs Med: 125 ng/l; RIC: 231 $p<0,0001$).

5.2.6 Presentación radiológica

En lo que atañe a las características radiológicas se aprecian diferencias significativas entre los pacientes ingresados y dados de alta si la condensación es segmentaria (53,5% vs 81,2% $p<0,0001$), multilobar (33,2% vs 7,1% $p<0,0001$) o existía derrame pleural (10,4% vs 4,7% $p=0,003$) (tabla 14).

5.2.7 Características microbiológicas

No encontramos disimilitudes relativas a los gérmenes causantes de la enfermedad entre los pacientes ingresados y dados de alta (tabla 14).

5.2.8 Escalas pronósticas

Hallamos diferencias entre la puntuación de las escalas pronósticas de gravedad tanto si comparamos puntuación como si comparamos grupos de riesgo. PSI valorado como puntuación (X: 98,7 puntos; DE: 36,5 vs X: 48,9; DE: 26,2 $p<0,0001$) o como grupo de riesgo, grupo I (8,9% vs 64,7% $p<0,0001$), grupo II (11,9% vs 18,8% $p<0,0001$), grupo III (25,2% vs 12,9% $p<0,0001$), grupo IV (37,1% vs 1,2% $p<0,0001$) y grupo V (16,8% vs 2,4% $p<0,0001$). Lo mismo pasó con el índice de gravedad CURB-65 atendiendo a puntuación (Med: 1 punto; RIC: 1 vs Med: 0 puntos; RIC: 1 $p<0,0001$) y a grupos de riesgo, grupo 1 (50,5% vs 95,3% $p<0,0001$), grupo 2 (28,2% vs 3,5% $p<0,0001$) y grupo 3 (21,3% vs 1,2% $p<0,0001$). Similar ocurrió con los criterios menores de la ATS/IDSA 2007 según puntuación de los criterios menores (Med: 1 punto; RIC: 2 vs Med: 0 puntos; RIC: 0 $p<0,0001$) y según grupos de riesgo (19,3% vs 1,2% $p<0,0001$).



Tabla 14. Características generales de la muestra. Ingresados y tratados ambulatoriamente

NÚMERO MUESTRAL	ALTA		INGRESO		P
	nº	%	nº	%	
Totales	85	29,62	202	70,38	
SEXO					
Mujer	43	50,6	78	38,6	0,61
Varón	42	49,4	124	61,4	
ACCESO SUH					
Derivación desde A.P.	31	36,5	77	38,1	0,792
Iniciativa propia	54	63,5	125	61,9	
ASISTENCIA INICIAL					
Adjunto	50	58,8	115	56,9	0,767
Residente	35	41,2	87	43,1	
COMORBILIDAD					
Insuficiencia Cardíaca	2	2,4	21	10,4	0,022
Cardiopatía isquémica	4	4,7	20	9,9	0,147
Insuficiencia renal crónica	0	0,0	16	7,9	0,004
Enferm. respiratoria crónica	4	4,7	49	24,3	<0,0001
HTA esencial	14	16,5	106	52,5	<0,0001
DM-1	0	0,0	1	0,5	1,000
DM-2	7	8,2	48	23,8	0,002
Hepatopatía crónica	0	0,0	8	4,0	0,110
Enfermedad vascular cerebral	3	3,5	15	7,4	0,214
Patología psiquiátrica grave	2	2,4	3	1,5	0,635
Demencia	2	2,4	31	15,3	0,002
Neoplasia	3	3,5	20	9,9	0,070
Inmunosupresión	1	1,2	1	0,5	0,505
Enfermedad que impide tratam. oral	0	0,0	1	0,5	1,000
Obras en domicilio o lugar de trabajo	2	2,4	4	2,0	1,000
Convivencia con animales	13	15,3	24	11,9	0,431
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS					
Nivel de consciencia alterado	1	1,2	38	18,8	<0,0001
Cianosis periférica	0	0,0	23	11,4	<0,001
Disnea en reposo	6	7,1	97	48,0	<0,0001
Tiritona	20	23,5	35	17,3	0,223
Trabajo respiratorio	1	1,2	45	22,3	<0,0001
Sepsis grave	4	4,5	117	58,8	<0,0001
Shock séptico		0,0	7	3,5	0,109
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS					
Segmentaria	69	81,2	108	53,5	<0,0001
Lobar	10	11,8	26	12,9	0,796
Multilobar	6	7,1	67	33,2	<0,0001
Bilateral	4	4,7	21	10,4	0,119
Derrame Pleural	6	7,1	43	21,3	0,003
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS					
Influenza oronasofaríngeo/PCR +	3	3,5	2	1,0	0,329
Streptococcus pyogenes faríngeo +	2	2,4	0	0,0	0,087
Antigenuria positiva	1	1,2	9	4,5	0,290
Hemocultivos positivos	2	2,4	12	5,9	0,118
Cultivo esputo positivo	5	5,9	25	29,4	0,101
GRUPOS DE RIESGO					
ATS/IDSA	1	1,2	39	19,3	<0,0001
PSI					<0,0001
I	55	64,7	18	8,9	
II	16	18,8	24	11,9	
III	11	12,9	51	25,2	
IV	1	1,2	75	37,1	
V	2	2,4	34	16,8	
CURB-65					<0,0001
1	81	95,3	102	50,5	
2	3	3,5	57	28,2	
3	1	1,2	43	21,3	

Leyenda: SUH, Servicio de Urgencias Hospitalario; HTA, hipertensión arterial; DM-1, diabetes mellitus tipo 1; DM-2, diabetes mellitus tipo 2; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos



**Tabla 15. Características generales de la muestra.
Comparación entre pacientes ingresados y tratados ambulatoriamente**

CARACTERÍSTICAS PERSONALES	ALTA (n 85)				INGRESO (n 202)				P
	M	DE	Med	RIC	M	DE	Med	RIC	
Edad	49,0	18,4	45,0	30,0	73,2	18,4	79,0	25,3	<0,0001
IMC	24,3	4,9	23,0	5,5	26,3	5,6	26,0	6,5	0,027
C. alcohol gr/semana	5,6	21,4	0,0	0,0	32,0	85,9	0,0	0,0	0,095
C. tabaco cigarrillo/día	5,6	10,8	0,0	8,5	3,5	8,6	0,0	0,0	0,139
ESTADO VITAL									
FC lpm	91,7	18,9	91,0	23,0	99,9	19,5	100,0	25,0	<0,001
FR rpm	17,0	3,8	16,0	4,5	23,4	7,4	22,0	10,0	<0,0001
TAS mm Hg	129	21,1	129	29,5	131,9	26,4	132,0	34,8	0,521
TAD mmHg	74,2	13,1	74,0	17,5	69,5	12,9	70	20,0	0,007
Temperatura corporal °C	37,7	1,0	37,9	1,7	37,7	1,1	37,8	1,8	0,909
Saturación de oxígeno %	96,9	1,9	97,0	2,0	91,4	5,6	93,0	6,0	<0,0001
VALORES LABORATORIO									
Leucocitos por mm3	9874	4303	8900	4950	13337	6427	12400	8450	<0,0001
Neutrófilos por mm3	7542	3978	6700	4950	11287	6071	10500	7550	<0,0001
Hematocrito %	39,7	3,8	40,0	5,5	38,9	6,2	39,0	7,0	0,315
Hemoglobina g/dl	13,2	1,3	13,3	1,7	13,0	2,9	12,9	2,6	0,145
Plaquetas por 1000/mm3	237	80	236	129	236	107	220	101	0,349
Glucosa mg/dl	119	42	105	29	162	87	140	59	<0,0001
Urea mg/dl	32,6	14,8	29,0	18	60,2	49,4	46,5	31,8	<0,0001
Creatinina mg/dl	0,84	0,20	0,84	0,24	1,23	1,19	0,96	0,51	<0,0001
Sodio mEq/l	136	3,8	136,0	5,0	136,2	7,1	135,0	6,0	0,524
Bilirrubina mg/dl	0,61	0,83	0,30	0,25	0,54	0,28	0,50	0,30	0,094
Tiempo de protrombina %	84,4	17,7	88,0	14,0	70,7	23,0	77,0	25,0	<0,0001
TTPa seg.	-----	-----	-----	-----	34,39	3,51	33,40	5,90	-----
pO2 mmHg	77,52	18,75	74,50	20,50	58,07	11,25	58,00	13,00	<0,0001
pCO2 mmHg	37,00	11,39	37,00	8,50	38,04	8,20	37,00	9,00	0,372
pH arterial	7,46	0,08	7,47	0,06	7,46	0,07	7,46	0,07	0,375
FG est. ml/minuto/1,73 m2	-----	-----	-----	-----	85,05	37,48	84,25	42,28	-----
BIOMARCADORES									
PCR mg/dl	9,49	8,74	7,10	10,73	15,72	15,3	11,01	19,75	0,003
PCT ng/ml	0,27	0,58	0,10	0,10	2,66	7,36	0,30	1,25	<0,0001
Lactato mg/dl	9,50	6,36	9,50	9,0	17,61	11,2	14,00	11,0	0,327
Dímero D mcg/ml	1,85	1,12	2,35	2,11	2,86	2,26	2,00	2,96	0,532
Troponina T ultrasensible	8,6	8,6	6,0	7,5	101,2	248,3	23,0	59,0	0,006
NT-ProBNP ng/l	341	623	125	231	4118	9392	881	2963	<0,0001
ESCALAS PRONÓSTICAS									
PSI	48,9	26,2	42,0	32,0	98,7	36,5	96,0	44,3	<0,0001
CURB-65	0,39	0,67	0,00	1,00	1,62	1,23	1,00	1,00	<0,0001
ATS/IDSA Criterios mayores	0	0	0	0	0,03	0,20	0,00	0,00	0,144
ATS/IDSA Criterios menores	0,18	0,56	0,00	0,00	1,37	1,32	1,00	2,00	<0,0001
EVOLUCIÓN									
Días de ingreso	-----	-----	-----	-----	8,76	5,22	7,00	5,00	-----

Leyenda: M, media aritmética; DE, desviación estándar; Med, mediana; RIC, rango intercuartílico; FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; C.alcohol, consumo de alcohol; C.tabaco, consumo de tabaco; IMC, Índice de masa corporal; lpm, latidos por minuto; rpm, respiraciones por minuto; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; °C, grados centígrados; FG, Filtrado glomerular; TTPa, Tiempo de tromboplastina parcial activado; PCR, Proteína C reactiva; PCT, Procalcitonina; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index



5.2.9 Ingresos inadecuados según PSI

De entre todos los pacientes atendidos 175 pertenecían a los grupos de riesgo PSI I-II-III (60,97%) y 112 (39,02%) tenían puntuación suficiente para integrar los grupos IV-V de Fine.

De los 175 pacientes de grupos I-II-III ingresaron 93 (53,1%) siendo 82 (46,9%) dados de alta.

De los 93 pacientes grupos I-II-III que en principio no cumplían criterios de ingreso según Fine pero que fueron ingresados, 34 pacientes (36,56%) tenían una pO₂ menor a 60 mmHg (figura 29). Es decir, si seguimos las recomendaciones de Mandell de asociar pO₂ con PSI para decidir el ingreso, el 33,71% de los pacientes con PSI I-II-III ingresados en nuestra serie tendrían que haberse tratado ambulatoriamente (Mandell et al. 2003).

De los 112 pacientes de los grupos IV-V, ingresaron 109 (97,3%) y fueron dados de alta 3 (2,7%). Así que el 2,7% de los pacientes fue dado de alta con poca seguridad según los criterios de Fine.

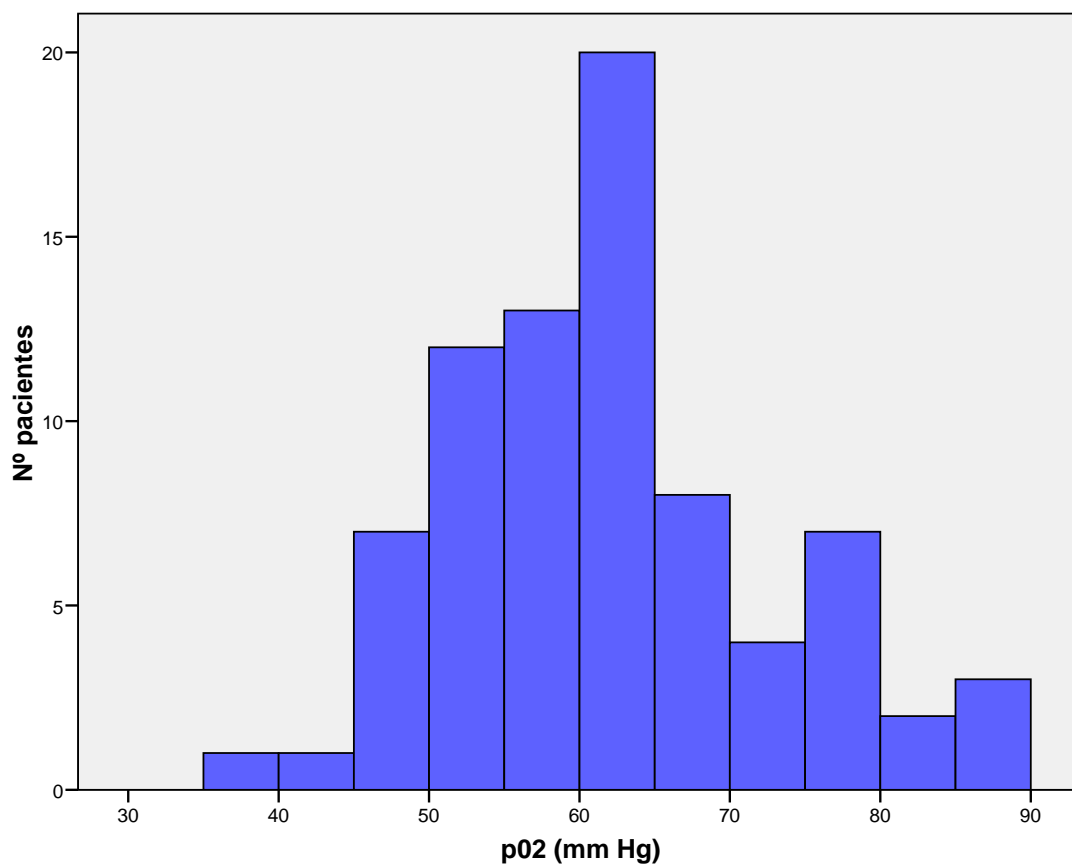


Figura 29. pO₂ de los 93 pacientes ingresados como grupo de riesgo PSI I-II-III



5.3 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES QUE EVOLUCIONAN FAVORABLEMENTE RESPECTO A LOS QUE FALLECEN EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS

En nuestra serie fallecieron 30 pacientes (10,45%), mientras que 257 (89,55%) sobrevivieron a los primeros 30 días (figura 30).

Las características basales de los pacientes con NAC que fallecen y sobreviven en los 30 primeros días se presentan en las tablas 16 y 17 respectivamente.

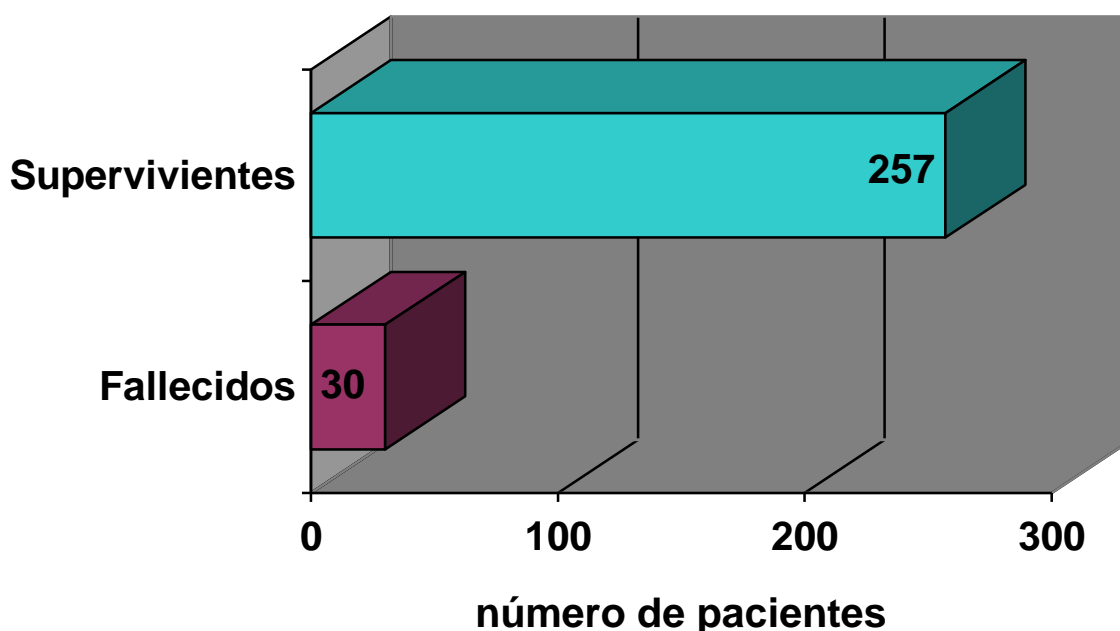


Figura 30. Evolución según supervivencia o fallecimiento al mes

5.3.1 Datos epidemiológicos

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto a sexo, IMC, derivación desde atención primaria, antecedentes personales neoplásicos (figura 31) y consumo de alcohol y tabaco, aunque sí hubo diferencias en la edad, siendo mayor en los fallecidos (Med: 86 años; RIC: 11 vs Med: 67 años; RIC: 37 $p < 0,0001$).

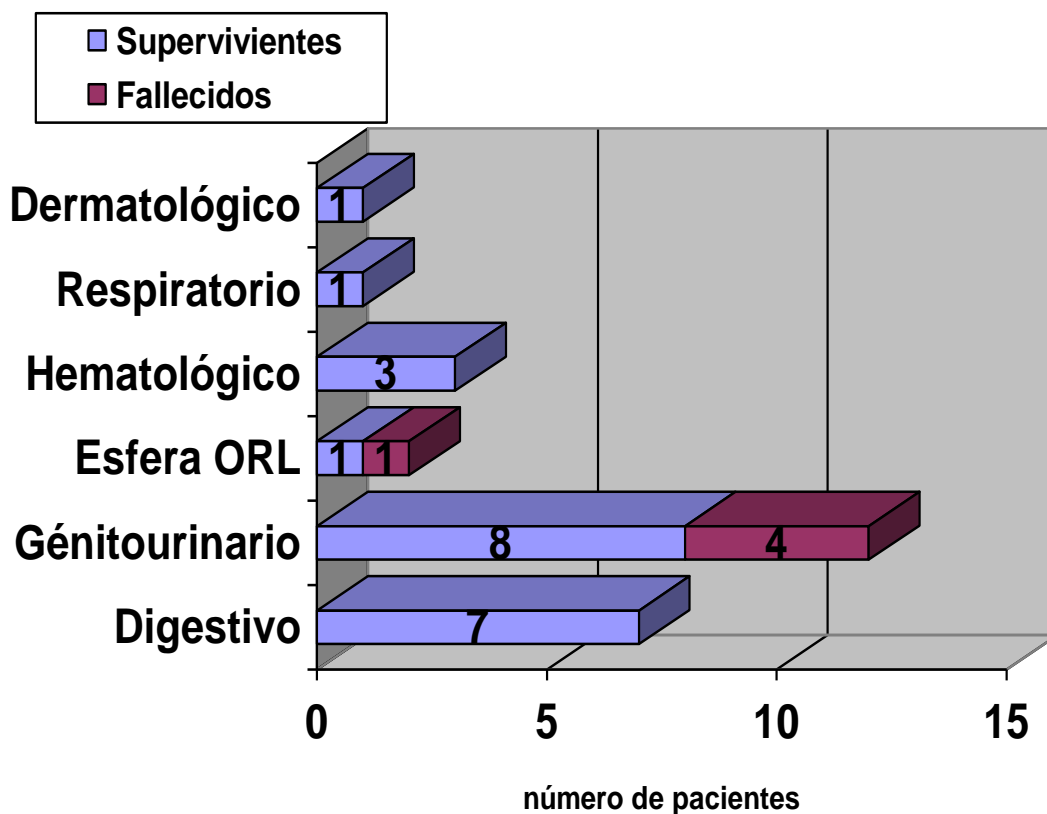


Figura 31. Antecedentes personales neoplásicos y evolución ulterior

5.3.2 Factores predisponentes y comorbilidad

Encontramos diferencias significativas respecto a los antecedentes personales entre los pacientes que fallecen en el primer mes y los que evolucionan bien en HTA esencial (63,3% vs 39,3% $p=0,012$), enfermedad vascular cerebral (20% vs 4,7% $p=0,006$), demencia (43,3% vs 7,8% $p<0,0001$) y enfermedad pulmonar crónica (3,3% vs 20,2% $p=0,024$) (tabla 17).

5.3.3 Presentación clínica y parámetros vitales

Al atender a la presentación clínica y constantes vitales encontramos diferencias significativas entre los pacientes que fallecen y los que sobreviven, en la frecuencia respiratoria (Med: 30 rpm; RIC: 13,3 vs Med: 20 rpm; RIC: 8 $p<0,0001$), TAS (X: 119,2 mmHg; DE: 26,1 vs X: 132,3 mmHg; DE: 24,5 $p=0,004$), TAD (X: 60,8 mmHg; DE: 13 vs X: 72,1 mmHg; DE: 17,1 $p<0,0001$), temperatura (X: 37,3°C; DE: 1,2 vs X: 37,7°C; DE: 1,1°C $p=0,046$), saturación de oxígeno (Med: 88%; RIC: 14,3 vs Med: 95%; RIC: 6 $p<0,0001$), alteración en el nivel de consciencia (60% vs 8,2% $p<0,0001$), mala perfusión periférica (36,7% vs 4,7% $p<0,0001$), presencia de disnea en reposo (66,7% vs 32,3% $p<0,0001$), aparición de trabajo respiratorio (53,3% vs 11,7% $p<0,0001$), criterios de sepsis grave (66,7% vs 39,3% $p=0,004$) y shock séptico (13,3% vs 1,2% $p=0,003$) (tabla 16-17).



5.3.4 Valores de laboratorio

Al comparar los valores de laboratorio, en los parámetros del hemograma no encontramos diferencias significativas en los leucocitos, neutrófilos ni plaquetas, pero sí en hematocrito (Med: 36,5%; RIC: 10,3 vs Med: 40%; RIC: 6 $p=0,008$) y hemoglobina (Med: 11,5 g/dl; RIC: 3,5 vs Med: 13,1 g/dl; RIC: 2,1 $p<0,001$).

En la bioquímica de urgencias también encontramos diferencias entre fallecidos y supervivientes, respecto a la glucosa (Med: 159 mg/dl; RIC: 103 vs Med: 124 mg/dl; RIC: 52 $p=0,005$), urea (Med: 78,5 mg/dl; RIC: 54,3 vs Med: 39 mg/dl; RIC: 24,5 $p<0,0001$) y creatinina (Med: 1,3 mg/dl; RIC: 0,9 vs Med: 0,9 mg/dl; RIC: 0,4 $p=0,005$).

La bioquímica de rutina realizada a los pacientes que ingresaron reveló diferencias en el filtrado glomerular estimado entre los fallecidos y los que evolucionaron favorablemente (X: 73,2 ml/min/1,73m²; DE: 61,3 vs X: 86,2 ml/min/1,73m²; DE: 34,4 $p=0,049$).

Si atendemos a los resultados de la coagulación, encontramos diferencias en el tiempo de protrombina (Med: 69%; RIC: 20,5 vs Med: 81% RIC: 23,3 $p=0,021$).

La gasometría proyecta diferencias en la presión parcial de oxígeno (Med: 50 mmHg; RIC: 23 vs Med: 61 mmHg; RIC: 15 $p<0,0001$) y pH (Med: 7,45; RIC 0,19 vs Med: 7,46; RIC: 0,06 $p=0,047$) (tabla 16).

5.3.5 Biomarcadores

De los seis biomarcadores recopilados obtuvimos diferencias entre los fallecidos y supervivientes a los 30 días, en la PCT (Med: 0,4 ng/ml; RIC: 2,8 vs Med: 0,2 ng/ml RIC: 0,5 $p=0,007$), troponina T ultrasensible (Med: 95 ng/l; RIC: 248 vs Med: 11 ng/l; RIC: 27 $p<0,001$) y NT-ProBNP (Med: 5192 ng/l; RIC: 19685 vs Med: 411 ng/l; RIC: 1340 $p<0,0001$). No se encontraron diferencias en PCR, lactato ni dímero D (tabla 16).

5.3.6 Presentación radiológica

En lo que atañe a las características radiológicas se apreciaron diferencias significativas entre fallecidos y supervivientes, si la condensación era segmentaria (26,7% vs 65,8% $p<0,0001$) o había afectación multilobar (60% vs 21,4% $p<0,0001$). No hubo diferencias en las neumonías bilaterales ni las que desarrollaron derrame pleural (tabla 17).

5.3.7 Características microbiológicas

No encontramos disimilitudes relativas a los gérmenes causantes de la enfermedad entre los pacientes con buena y mala evolución (tabla 17).



5.3.8 Escalas pronósticas

Hallamos diferencias significativas en la puntuación de todas las escalas pronósticas de gravedad, PSI ($p < 0,0001$), CURB-65 ($p < 0,0001$), criterios mayores ATS/IDSA ($p < 0,0001$) y criterios menores ATS/IDSA ($p < 0,0001$) entre pacientes supervivientes y fallecidos a los 30 días, comparando cada uno de sus grupos (tabla 17, figuras 32-37).

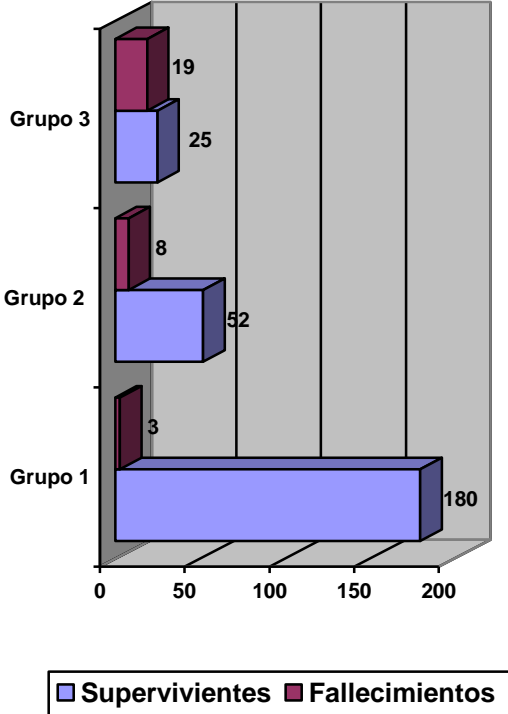
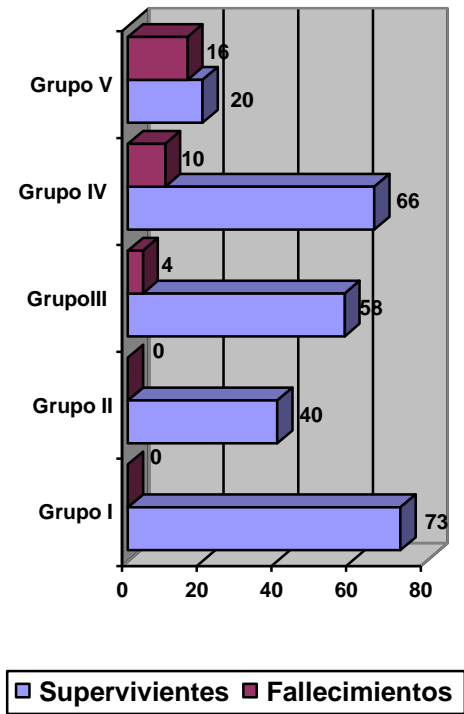


Figura 32. Comparación de la evolución en función de los criterios de Fine

Figura 33. Evolución según criterios de Lim

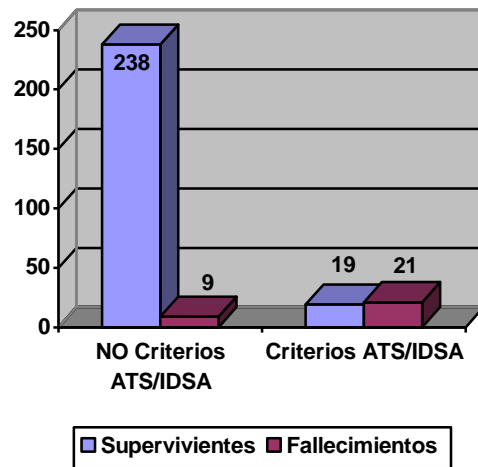


Figura 34. Evolución según los criterios menores de la ATS/IDSA

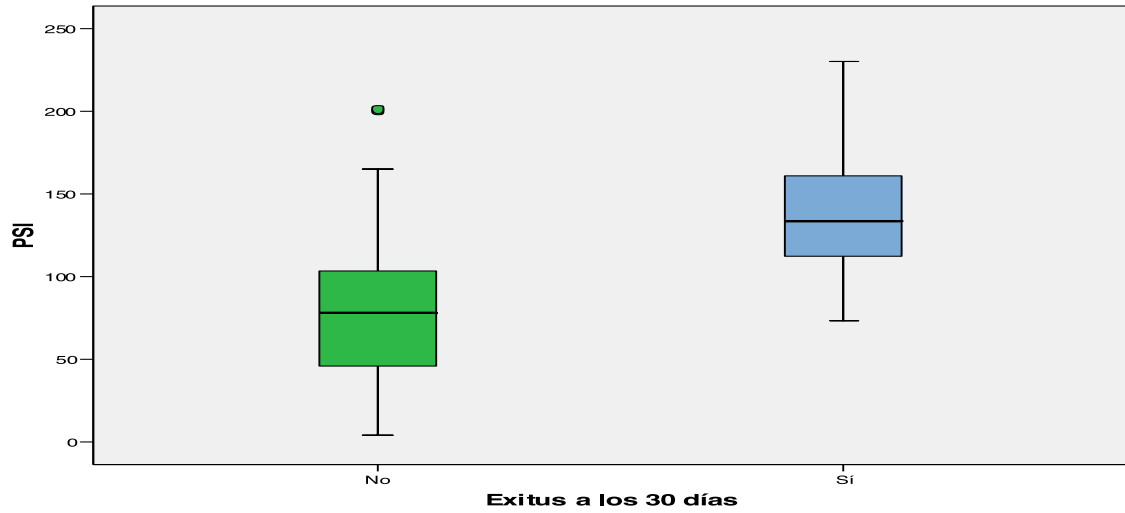


Figura 35. Diagrama de cajas de la supervivencia a los 30 días en función del PSI Significación estadística $p < 0,0001$

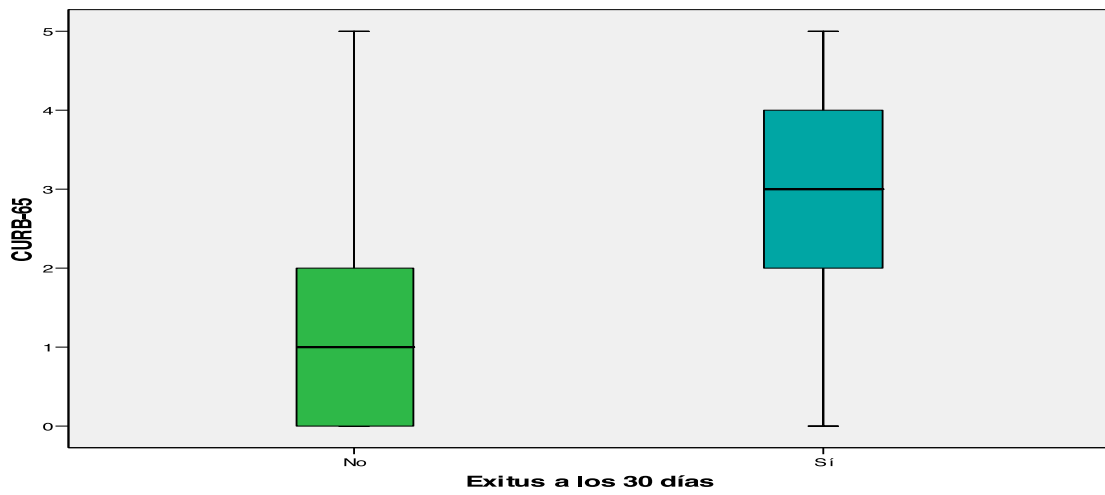


Figura 36. Diagrama de cajas de la supervivencia a los 30 días en función del CURB-65 Significación estadística $p < 0,0001$

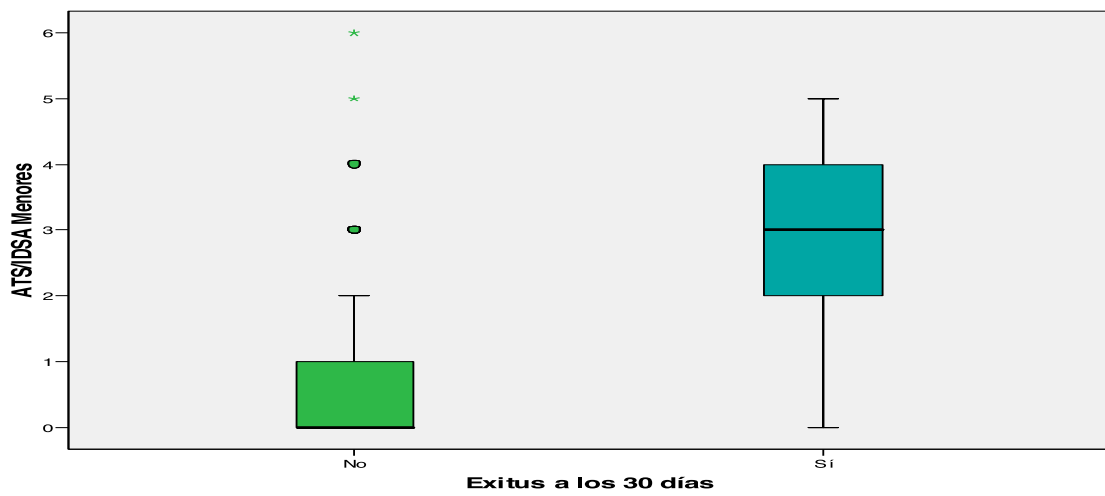


Figura 37. Diagrama de cajas de la supervivencia a los 30 días en función de ATS/IDSA



Tabla 16. Características generales de la muestra. Comparación entre supervivientes y fallecidos en los primeros 30 días

CARACTERÍSTICAS PERSONALES	SUPERVIVIENTES n257				EXITUS n30				P
	M	DE	Med	RIC	M	DE	Med	RIC	
Edad	64,1	21,3	67,0	37,0	82,9	14,2	86,0	11,0	<0,0001
IMC	25,9	5,5	25,0	7,0	22,9	3,9	23,0	5,0	0,163
C.alcohol gr/semana	21,9	62,6	0,0	0,0	36,8	130,7	0,0	0,0	0,450
C.tabaco cigarrillo/día	4,6	9,7	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,014
ESTADO VITAL									
FC lpm	97,5	19,4	97	27,8	97,2	21,9	95	24,0	0,957
FR rpm	20,2	6,0	20,0	8,0	31,1	7,8	30,0	13,3	<0,0001
TAS mm Hg	132,3	24,5	132,0	32,8	119,2	26,1	115,0	34,0	0,004
TAD mmHg	72,1	12,7	72,0	17,0	60,8	13,0	61,0	20,0	<0,0001
Temperatura corporal °C	37,7	1,1	37,8	1,7	37,3	1,2	37,2	1,5	0,046
Saturación de oxígeno %	93,7	4,4	95,0	6,0	86,1	9,1	88,0	14,3	<0,0001
VALORES LABORATORIO									
Leucocitos por mm3	12027	5586	11100	6800	14703	9065	13050	12300	0,158
Neutrófilos por mm3	9876	5398	8900	6350	12713	8082	10950	11375	0,072
Hematocrito %	39,5	5,1	40,0	6,0	36,0	7,9	36,5	10,3	0,008
Hemoglobina g/dl	13,2	2,5	13,1	2,1	11,7	2,5	11,5	3,5	< 0,001
Plaquetas por 1000/mm3	231	89	220	103	277	159	240	171	0,209
Glucosa mg/dl	146	78	124	52	175	70	159	103	0,005
Urea mg/dl	45,6	30,8	39,0	24,5	106,5	85,6	78,5	54,3	<0,0001
Creatinina mg/dl	1,0	0,5	0,9	0,4	2,0	2,6	1,3	0,9	0,005
Sodio mEq/l	136	5,8	136	5,0	138	9,7	136	9,5	0,483
Bilirrubina mg/dl	0,53	0,29	0,50	0,30	0,64	0,54	0,50	0,30	0,253
Tiempo de protrombina %	74,9	23,1	81,0	23,3	70,3	17,0	69,0	20,5	0,021
TTPa seg.	35,8	3,9	35,5	7,8	33,4	3,3	32,8	6,3	0,480
pO2 mmHg	63,3	14,7	61,0	15,0	51,5	14,2	50,0	23,0	<0,0001
pCO2 mmHg	37,4	6,6	37,0	8,0	41,1	18,1	34,5	18,3	0,518
pH arterial	7,47	0,06	7,46	0,06	7,40	0,13	7,45	0,19	0,047
FG est. ml/minuto/1,73 m2	86,2	34,4	85,4	41,8	73,2	61,3	47,7	55,9	0,049
BIOMARCADORES									
PCR mg/dl	13,6	13,7	8,9	17,1	16,1	16,4	11,6	17,2	0,333
PCT ng/ml	1,6	5,6	0,2	0,5	4,8	10,0	0,4	2,8	0,007
Lactato mg/dl	14,3	8,4	13,0	10,0	30,6	14,1	36,0	23,8	0,058
Dímero D mcg/ml	2,3	2,0	1,9	2,2	4,3	2,2	5,1	4,2	0,082
Troponina T Ultras. ng/l	58,1	198	11,0	27,0	214,4	321,6	95,0	248	<0,001
NT-ProBNP ng/l	1711	3835	411	13400	14035	19271	5192	1968	<0,0001
ESCALAS PRONÓSTICAS									
PSI	77,4	36,5	78,0	57,5	137,2	38,1	137,2	50,0	<0,0001
CURB-65	1,06	1,07	1,0	2,0	3,0	1,2	3,0	2,0	<0,0001
ATS/IDSA Crit. mayores	0,0	0,06	0,0	0,0	0,17	0,46	0,0	0,0	< 0,0001
ATS/IDSA Crit. Menores	0,77	1,05	0,0	1,0	2,97	1,27	3,0	2,0	<0,0001
EVOLUCIÓN									
Días de ingreso	8,7	5,2	7,0	5,0	-----	-----	-----	-----	-----
Días hasta el fallecim.	-----	-----	-----	-----	7,5	6,4	5,5	6,75	-----

Leyenda: M, media aritmética; DE, desviación estándar; Med, mediana; RIC, rango intercuartílico; C.alcohol, consumo de alcohol; C.tabaco, consumo de tabaco; FC, frecuencia cardiaca; FR, frecuencia respiratoria; IMC, índice de masa corporal; lpm, latidos por minuto; rpm, respiraciones por minuto; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; °C, grados centígrados; FG, filtrado glomerular; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index



Tabla 17. Características generales de la muestra. Comparación entre supervivientes y fallecidos en los primeros 30 días

NÚMERO MUESTRAL	SUPERV.		EXITUS		P
	nº	%	nº	%	
Totales	257	89,55	30	10,45	
SEXO					
Mujer	106	41,2	15	50	0,358
Varón	151	58,8	15	50	
ACCESO SUH					
Derivación desde A.P.	97	37,7	11	36,7	0,908
Iniciativa propia	160	62,3	19	63,3	
ASISTENCIA INICIAL					
Adjunto	145	56,4	20	66,7	0,283
Residente	112	43,6	10	33,3	
COMORBILIDAD					
Insuficiencia Cardíaca	20	7,8	3	10	0,719
Cardiopatía isquémica	19	7,4	5	16,7	0,089
Insuficiencia renal crónica	13	5,1	3	10	0,227
Enferm. respiratoria crónica	52	20,2	1	3,3	0,024
HTA esencial	101	39,3	19	63,3	0,012
DM-1	0	0	1	3,3	0,105
DM-2	47	18,3	8	26,7	0,270
Hepatopatía crónica	7	2,7	1	3,3	0,591
Enferm. vascular cerebral	12	4,7	6	20	0,006
Patología psiquiátrica grave	5	1,9	0	0	1,000
Demencia	20	7,8	13	43,3	<0,0001
Neoplasia	19	7,4	4	13,3	0,279
Inmunosupresión	2	0,8	0	0	1,000
Enfermedad que impide tratam. oral	1	0,4	0	0	0,732
Obras en domicilio o lugar de trabajo	6	2,3	0	0	0,398
Convivencia con animales	33	12,8	4	13,3	0,939
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS					
Nivel de consciencia alterado	21	8,2	18	60	<0,0001
Cianosis periférica	2	4,7	11	36,7	<0,0001
Disnea en reposo	83	32,3	20	66,7	<0,0001
Tiritona	52	20,2	3	10	0,178
Trabajo respiratorio	30	11,7	16	53,3	<0,0001
Sepsis grave	101	39,3	20	66,7	0,004
Shock séptico	3	1,2	4	13,3	0,003
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS					
Segmentaria	169	65,8	8	26,7	<0,0001
Lobar	32	12,5	4	13,3	0,778
Multilobar	55	21,4	18	60	<0,0001
Bilateral	20	7,8	5	16,7	0,159
Derrame Pleural	43	16,7	6	20	0,653
Continúa...					



Tabla 17. Características generales de la muestra. Comparación entre supervivientes y fallecimientos en los primeros 30 días

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	SUPERV.		EXITUS		P
	nº	%	nº	%	
Influenza oronasofaríngeo/PCR +	5	1,9	0	0	0,100
Streptococcus pyogenes faríngeo +	2	0,8	0	0	0,612
Antigenuria positiva	10	3,9	0	0	0,606
Hemocultivos positivos	11	4,3	3	10	0,119
Cultivo esputo positivo	27	10,5	3	10	0,292
GRUPOS DE RIESGO					
ATS/IDSA	19	7,4	21	70	<0,0001
PSI	257		30		<0,0001
I	73	28,4	0	0	
II	40	15,6	0	0	
III	58	22,6	4	13,3	
IV	66	25,7	10	33,3	
V	20	7,8	16	53,3	
CURB-65	257		30		<0,0001
1	180	70	3	10	
2	52	20,2	8	26,7	
3	25	9,7	19	63,3	

Leyenda: SUH, Servicio de Urgencias Hospitalario; HTA, hipertensión arterial; DM-1, diabetes mellitus tipo 1; DM-2, diabetes mellitus tipo 2; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos

5.4 DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE PREDICTORA DE RESULTADO NT-ProBNP

La variable predictora de resultado NT-ProBNP se comportaba como una variable con distribución no gaussiana (figura 38) al pasar el test de la Z de Kolmogorov-Smirnov.

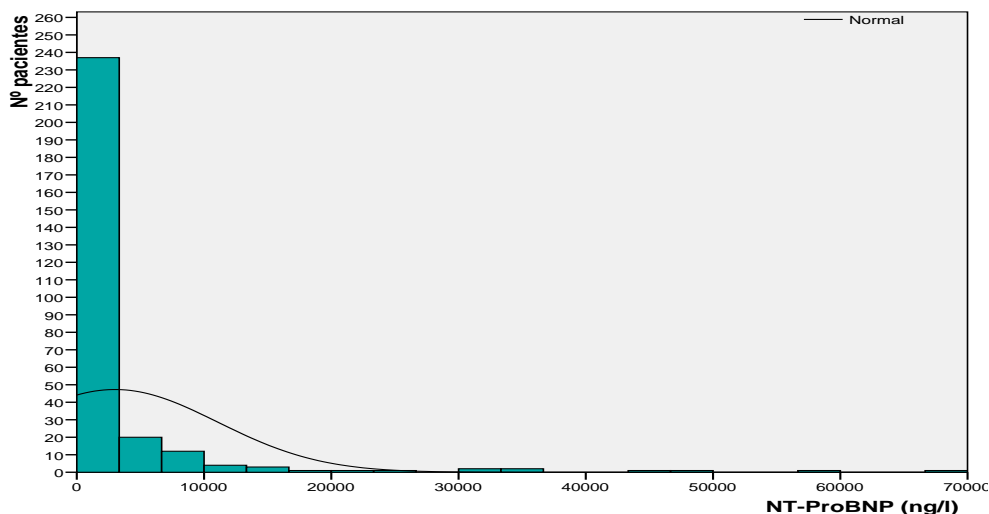
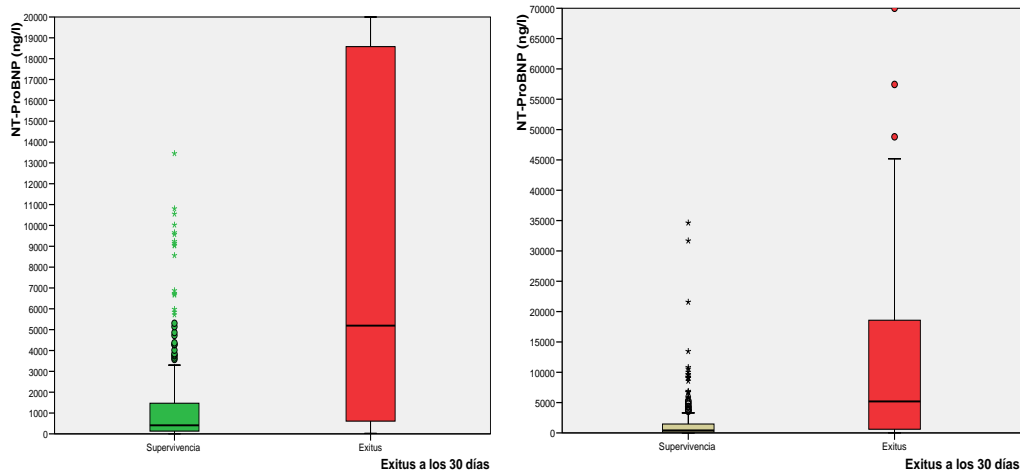


Figura 38. Distribución no normal de la variable NT-ProBNP



Se había determinado este biomarcador en los 287 pacientes del estudio ya que era condición necesaria e indispensable para ser incluidos en el estudio.

Se encontraron unos valores entre 8 y 70.000 ng/l con una media aritmética de 3.000,2 ng/l y desviación típica de 8.068,11 ng/l, así como mediana de 492 ng/l con rango intercuartílico de 1.865 ng/l, percentil 25 de 138 ng/l y percentil 75 de 2.003 ng/l. Los valores de supervivientes y exitus se representan en la Figura 39 en escala 0-20.000 ng/l y en la figura 40 en escala 0-70.000 ng/l.



Figuras 39-40. Valores NT-ProBNP en escala 0-20.000 ng/l (izquierda) y escala 0-70.000 ng/l (derecha)

Se apreciaron diferencias significativas entre los valores de NT-ProBNP de los pacientes ingresados y los que fueron tratados ambulatoriamente (Med: 881ng/l; RIC: 2.963 vs Med: 125 ng/l; RIC: 231 p<0,0001), así como entre los fallecidos y supervivientes (Med: 5.192ng/l; RIC: 19.685 vs Med: 411 ng/l; RIC: 1.340 p<0,0001).



5.5 CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP EN LAS NAC

Se calcularon los puntos de corte en función de la mortalidad a los 30 días, considerándose especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo para cada punto (tabla 18).

Tabla 18. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en función de los posibles puntos de corte

PUNTO	SENSIBIL	IC 95%	ESPECIF	IC 95%	VPP	VPN
≥8	100,00	88,4 - 100,0	0,00	0,0 - 1,4	10,5	
>21	100,00	88,4 - 100,0	3,50	1,6 - 6,5	10,8	100,0
>24	96,67	82,8 - 99,9	3,89	1,9 - 7,0	10,5	99,9
>223	96,67	82,8 - 99,9	38,52	32,5 - 44,8	15,5	99,0
>226	93,33	77,9 - 99,2	38,91	32,9 - 45,2	15,1	98,0
>232	93,33	77,9 - 99,2	39,30	33,3 - 45,6	15,2	98,1
>233	90,00	73,5 - 97,9	39,30	33,3 - 45,6	14,8	97,1
>267	90,00	73,5 - 97,9	41,63	35,5 - 47,9	15,3	97,3
>279	86,67	69,3 - 96,2	41,63	35,5 - 47,9	14,8	96,4
>316	86,67	69,3 - 96,2	44,36	38,2 - 50,7	15,4	96,6
>320	83,33	65,3 - 94,4	44,36	38,2 - 50,7	14,9	95,8
>516	83,33	65,3 - 94,4	54,86	48,6 - 61,1	17,7	96,6
>526	76,67	57,7 - 90,1	54,86	48,6 - 61,1	16,5	95,3
>609	76,67	57,7 - 90,1	57,98	51,7 - 64,1	17,6	95,5
>611	73,33	54,1 - 87,7	57,98	51,7 - 64,1	16,9	94,9
>679	73,33	54,1 - 87,7	60,31	54,0 - 66,3	17,7	95,1
>707	70,00	50,6 - 85,3	60,31	54,0 - 66,3	17,1	94,5
>1073	70,00	50,6 - 85,3	69,65	63,6 - 75,2	21,2	95,2
>1169	66,67	47,2 - 82,7	69,65	63,6 - 75,2	20,4	94,7
>1769	66,67	47,2 - 82,7	78,21	72,7 - 83,1	26,3	95,3
>1875	63,33	43,9 - 80,1	78,21	72,7 - 83,1	25,3	94,8
>2195	63,33	43,9 - 80,1	80,93	75,6 - 85,5	27,9	95,0
>2331	56,67	37,4 - 74,5	80,93	75,6 - 85,5	25,8	94,1
>2734	56,67	37,4 - 74,5	84,05	79,0 - 88,3	29,3	94,3
>2754	53,33	34,3 - 71,7	84,05	79,0 - 88,3	28,1	93,9
>4721	53,33	34,3 - 71,7	90,66	86,4 - 93,9	40,0	94,3
>4829	50,00	31,3 - 68,7	90,66	86,4 - 93,9	38,5	94,0
>5308	50,00	31,3 - 68,7	91,83	87,8 - 94,9	41,7	94,0
>5556	46,67	28,3 - 65,7	91,83	87,8 - 94,9	40,0	93,7
>5720	46,67	28,3 - 65,7	92,22	88,2 - 95,2	41,2	93,7
>5767	43,33	25,5 - 62,6	92,22	88,2 - 95,2	39,4	93,3
>6879	43,33	25,5 - 62,6	94,55	91,0 - 97,0	48,1	93,5
>7480	40,00	22,7 - 59,4	94,55	91,0 - 97,0	46,2	93,1
>9237	40,00	22,7 - 59,4	96,50	93,5 - 98,4	57,1	93,2
>9281	36,67	19,9 - 56,1	96,50	93,5 - 98,4	55,0	92,9
>10808	36,67	19,9 - 56,1	98,44	96,1 - 99,6	73,3	93,0
>12375	33,33	17,3 - 52,8	98,44	96,1 - 99,6	71,4	92,7
>13454	33,33	17,3 - 52,8	98,83	96,6 - 99,8	76,9	92,7
>18578	23,33	9,9 - 42,3	98,83	96,6 - 99,8	70,0	91,7
>21575	23,33	9,9 - 42,3	99,22	97,2 - 99,9	77,8	91,7
>31158	16,67	5,6 - 34,7	99,22	97,2 - 99,9	71,4	91,1
>34628	16,67	5,6 - 34,7	100,00	98,6 - 100,0	100,0	91,1
>70000	0,00	0,0 - 11,6	100,00	98,6 - 100,0	100,0	1,00

Leyenda: VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, intervalo confianza



Teniendo en cuenta la interdependencia entre sensibilidad y especificidad se determinó el punto de corte idóneo de NT-ProBNP clasificándola en función de la mortalidad a los 30 días. Para un punto de corte de 1.769 ng/l, optimizando la sensibilidad (66,7%) y especificidad (77,8%) obtuvimos un área bajo la curva de 0,783 con intervalo de confianza del 95% 0,731- 0,829 y significación $p < 0,0001$. Se obtuvo un valor predictivo negativo del 95,3% por un valor predictivo positivo del 26,3% (tablas 19-21, figura 41).

Para completar la evaluación de pruebas diagnósticas también se calculó el índice de Youden, con valor de 0,449, IC 95% 0,271-0,580 (tabla 22).

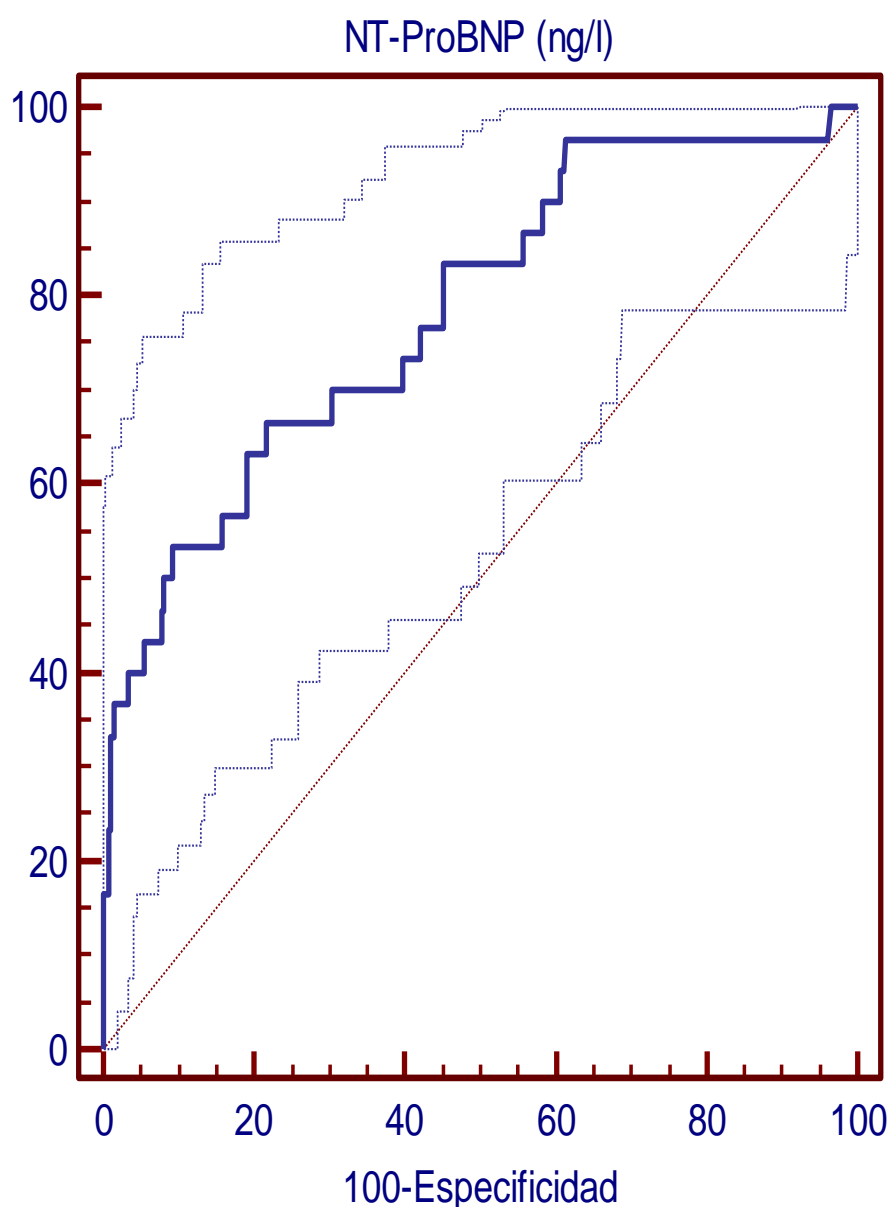


Figura 41. Curvas ROC de NT-ProBNP. ABC 0,783 IC 95% 0,731- 0,829, $p < 0,0001$



Desde el punto de vista de urgencias una de las prioridades en los pacientes con NAC es poder dar altas con seguridad, así que bajamos el punto de corte para intentar aumentar la sensibilidad. Para un punto de corte de 232 ng/l hallamos una sensibilidad del 93,3% con un valor predictivo negativo del 98,1% (tabla 18). También aumentamos el punto de corte a 10.808 ng/l para conseguir elevar la especificidad al 98,44% (tabla 20).

Tabla 19. Área bajo la curva para NT-ProBNP

Área bajo la curva	0,782879
Intervalo confianza 95%	0,730634-0,829180
Nivel de significación	<0,0001

Tabla 20. Optimización de la especificidad

Punto de corte óptimo	>10808
Intervalo de confianza 95%	5720-3454
Sensibilidad	36,67
Especificidad	98,44

Tabla 21. Estimación de sensibilidad y especificidad

SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	IC 95%	PUNTO
80,00	54,86	36,14-77,82	>520
90,00	41,63	5,21-9,14	>267
93,33	39,30	77,9-99,2	>232
95,00	38,72	2,63-5,85	>224,5
97,50	3,79	1,11-40,75	>23,25
ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD	IC 95%	PUNTO
80,00	63,33	40,00-80,00	>2021,6
90,00	53,33	33,33 - 70,00	>4318,3
95,00	40,00	20,00-56,67	>8632,05
97,50	36,67	16,67-53,33	>9868,45
98,44	33,33	19,90-56,10	>10808

Tabla 22. Índice de Youden para NT-ProBNP

Índice de Youden	0,4488
Intervalo de confianza 95%	0,2710-0,5799



5.6 COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP FRENTE A LAS ESCALAS PSI, CURB-65 Y ATS/IDSA

Tras dibujar las curvas ROC de los 287 pacientes para PSI, CURB-65 y criterios menores de ATS/IDSA 2007 encontramos una capacidad pronóstica predictiva de mortalidad a los 30 días con ABC 0,875 (IC 95% 0,831-0,912) p<00001 e índice J de Youden 0,612 (IC 95% 0,465-0,723) para la escala PSI, ABC 0,869 (IC 95% 0,825-0,906) p<0,0001 e índice J de Youden 0,600 (IC 95% 0,453-0,702) para CURB-65, ABC 0,887 (IC 95% 0,845-0,921) p<0,0001 e índice J de Youden 0,676 (IC 95% 0,511-0,785) para criterios menores ATS/IDSA 2007 y ABC 0,783 (IC 95% 0,731-0,829) p<0,0001 e índice de Youden 0,449 (IC 95% 0,271-0,580) para NT-ProBNP (tabla 23, figura 42).

Tabla 23 Evaluación del rendimiento de EPG y NT-ProBNP para predecir mortalidad a los 30 días				
EPG NT-ProBNP	PSI (n 287)	CURB-65 (n 287)	ATS/IDSA (n 287)	NT-ProBNP (n 287)
ABC	0,875	0,869	0,887	0,783
IC 95% ABC	0,831-0,912	0,825-0,906	0,845-0,921	0,731-0,829
IY	0,612	0,600	0,676	0,449
IC 95% IY	0,465-0,723	0,453-0,702	0,511-0,785	0,271-0,580

Leyenda: EPG, escalas pronósticas de gravedad; ABC, área bajo la curva; IY, índice de Youden

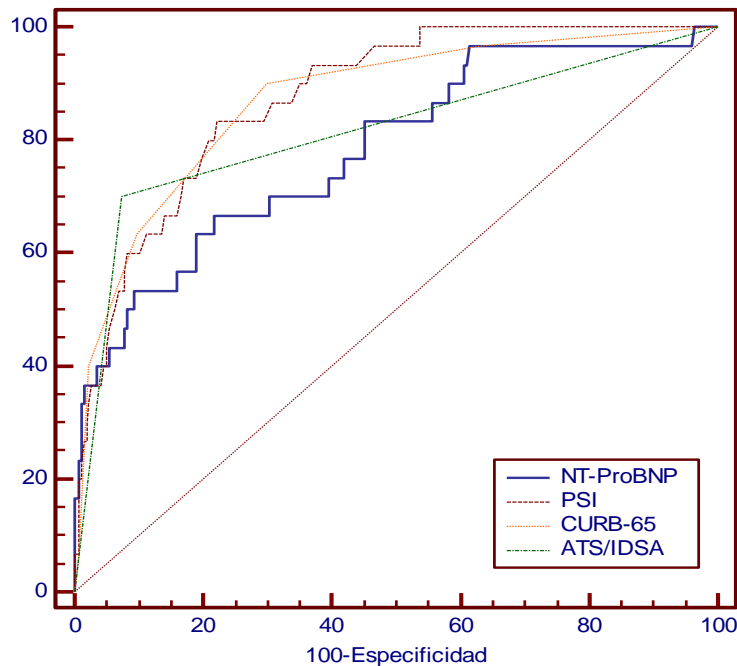


Figura 42. Dibujo de curvas ROC de NT-ProBNP, PSI, CURB-65 y ATS/IDSA



Cuando comparamos las escalas de predicción pronóstica de dos en dos no encontramos diferencias significativas entre ellas ni con el péptido natriurético NT-ProBNP (tabla 24).

Tabla 24. Comparación de las EPG y NT-ProBNP por parejas para pronosticar mortalidad a los 30 días				
EPG NT-ProBNP	Diferencia entre áreas	Error Estándar	IC 95%	Nivel Significación
ATS/IDSA vs PSI	0,0123	0,0298	-0,0462-0,071	0,6809
ATS/IDSA Vs CURB-65	0,0178	0,0219	-0,0252-0,061	0,4161
ATS/IDSA vs NT-ProBNP	0,104	0,0606	-0,0144-0,233	0,0849
CURB-65 vs PSI	0,00558	0,0227	-0,039-0,0502	0,8063
CURB-65 vs NT-ProBNP	0,0865	0,0556	-0,0225-0,196	0,1200
NT-ProBNP vs PSI	0,0921	0,0524	-0,0106-0,195	0,0787

Leyenda: EPG, escalas pronósticas de gravedad; IC, intervalo de confianza; CURB-65, acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial y edad mayor de 65 años; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index



5.7 COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP FRENTE A LOS BIOMARCADORES LEUCOCITOS, NEUTRÓFILOS, PCR, PCT, TROPONINA T ULTRASENSIBLE, LACTATO Y DÍMERO D

Tras dibujar las curvas ROC para los biomarcadores: leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT, lactato, dímero D, troponina T ultrasensible y NT-ProBNP encontramos una capacidad pronóstica predictiva de mortalidad a los 30 días, con ABC 0,579 (IC 95% 0,513-0,637) $p=0,2279$ e índice de Youden 0,220 (IC 95% 0,103-0,318) para leucocitosis, ABC 0,600 (IC 95% 0,541-0,658) $p=0,1092$ e índice de Youden 0,226 (IC 95% 0,108-0,327) para neutrofilia, ABC 0,555 (IC 95% 0,494-0,615) $p=0,3307$ e índice de Youden 0,163 (IC 95% 0,088-0,245) para PCR, ABC 0,662 (IC 95% 0,601-0,719) $p=0,0079$ e índice de Youden 0,289 (IC 95% 0,104-0,418) para la PCT, ABC 0,804 (IC 95% 0,597-0,934) $p=0,0615$ e índice de Youden 0,702 (IC 95% 0,310-0,980) para lactato en sangre, ABC 0,748 (IC 95% 0,564-0,884) $p=0,0450$ e índice Youden 0,526 (IC 95% 0,267-0,800) para el dímero D, ABC 0,849 (IC 95% 0,722-0,933) $p<0,0001$ e índice de Youden 0,605 (IC 95% 0,372-0,685) para la troponina T ultrasensible y ABC 0,783 (IC 95% 0,731-0,829) $p<0,0001$ e índice de Youden 0,449 (IC 95% 0,271-0,580) para NT-ProBNP (tabla 25, figura 43).

Tabla 25. ABC para predecir mortalidad de los biomarcadores estudiados

BIOMARCADORES	ABC	IC 95% ABC	Índice Youden	IC 95% IY
LEUCOCITOS n 286	0,579	0,513-0,637	0,220	0,103-0,318
NEUTRÓFILOS n 286	0,600	0,541-0,658	0,226	0,108-0,327
PCR n 275	0,555	0,494-0,615	0,163	0,088-0,245
PCT n 262	0,662	0,601-0,719	0,289	0,104-0,418
LACTATO n 25	0,804	0,597-0,934	0,702	0,310-0,980
DÍMERO D n 32	0,748	0,564-0,884	0,526	0,267-0,800
TROP.T n 52	0,849	0,722-0,933	0,605	0,372-0,685
NT-ProBNP n 287	0,783	0,731-0,829	0,449	0,271-0,580

Leyenda: ABC, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; Trop.T, troponina T ultrasensible; IY, índice Youden

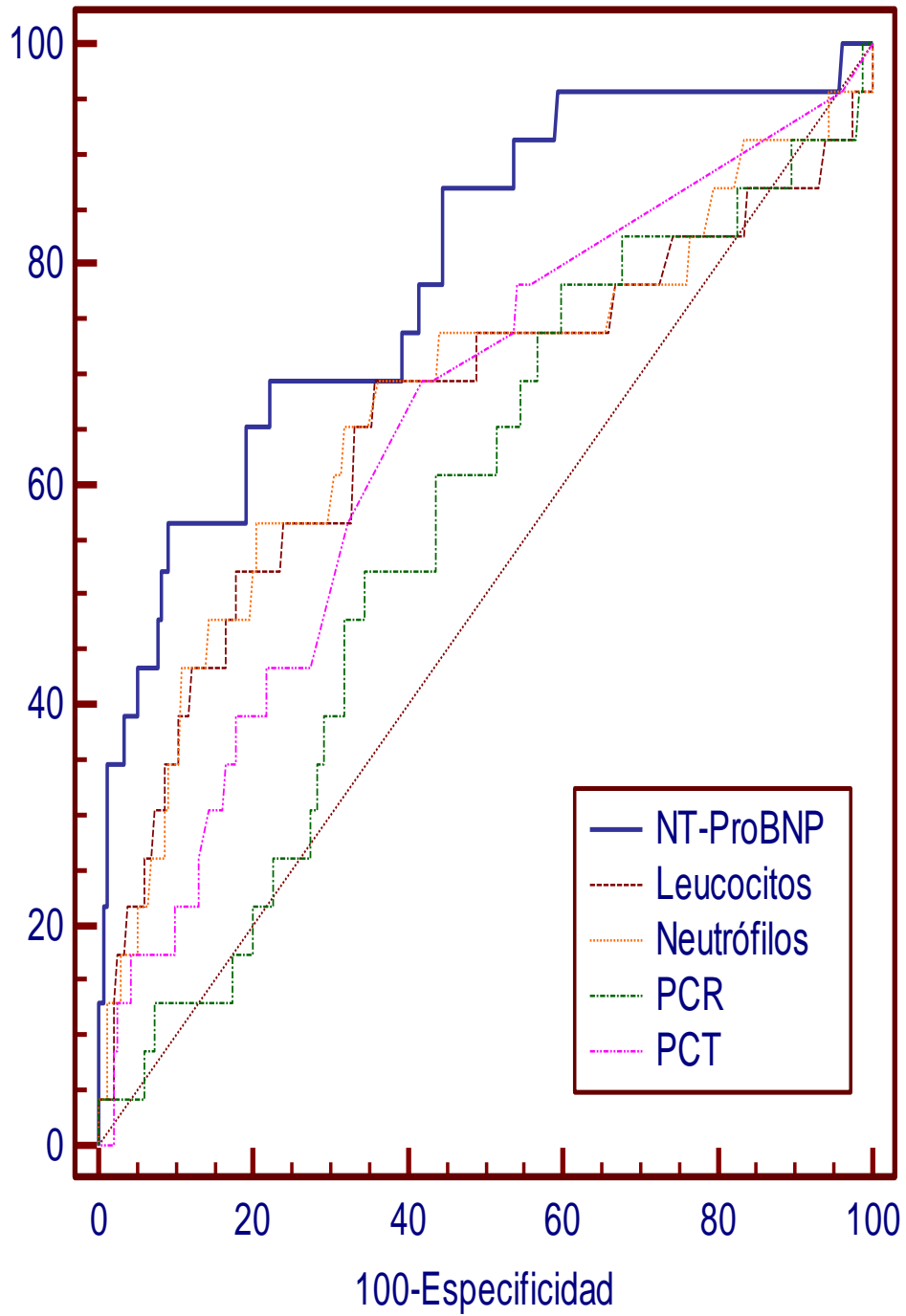


Figura 43. Dibujo de curvas ROC de NT-ProBNP, leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT



Cuando comparamos biomarcadores en el manejo de situaciones sépticas de dos en dos, leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT con NT-proBNP, encontramos diferencias significativas al comparar NT-ProBNP con PCR y PCT (tabla 26).

BIOMARCADORES	Diferencia entre áreas	Error Estándar	IC 95%	Nivel Significación
Neutrófilos vs Leucocitos	0,0117	0,0100	-0,0080- 0,0313	0,2438
Neutrófilos Vs NT-ProBNP	0,118	0,0882	-0,0545-0,291	0,1798
Neutrófilos vs PCR	0,110	0,104	-0,0945-0,314	0,2922
Neutrófilos vs PCT	0,0255	0,104	-0,178-0,229	0,8058
Leucocitos vs NT-ProBNP	0,130	0,0916	-0,0495-0,309	0,3568
Leucocitos vs PCR	0,0982	0,107	0,111-0,307	0,3568
Leucocitos vs PCT	0,0139	0,108	-0,198-0,226	0,8981
NT-ProBNP vs PCR	0,228	0,0903	0,0511-0,405	0,0116
NT-ProBNP vs PCT	0,144	0,0712	0,00431-0,283	0,0433
PCR vs PCT	0,0843	0,0768	-0,0662-0,235	0,2721

Leyenda: IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina



5.8 CORRELACIÓN ENTRE NT-ProBNP Y OTROS BIOMARCADORES Y ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD

5.8.1 Correlación entre NT-ProBNP y otros biomarcadores

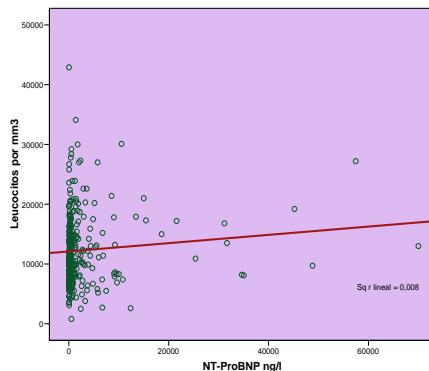
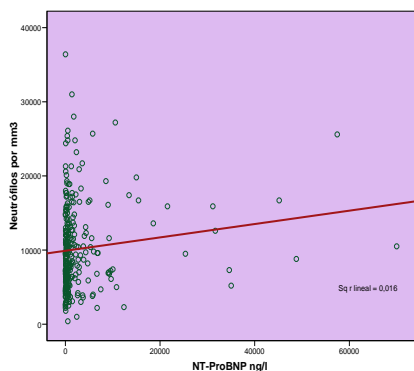
Se estudió la correlación entre NT-ProBNP y los biomarcadores recogidos (tabla 27, figuras 44-51).

Tabla 27. Correlación entre NT-ProBNP y biomarcadores					
	n	Rho Spearman	p	r Pearson	p
Leucocitos	286	0,137	0,02	0,092	0,120
Neutrófilos	286	0,195	0,001	0,126	0,033
PCR	275	0,178	0,003	0,018	0,767
PCT	262	0,330	0,0001	0,160	0,009
Lactato	25	0,296	0,150	-0,090	0,669
Troponina T	52	0,658	0,0001	0,392	0,004
Dímero D	32	0,392	0,026	0,184	0,314

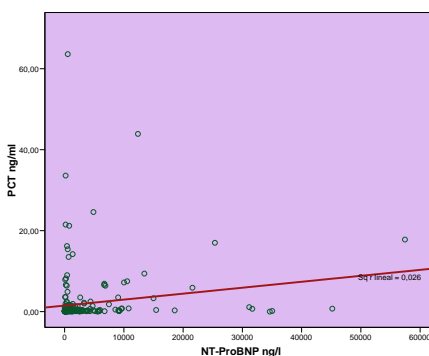
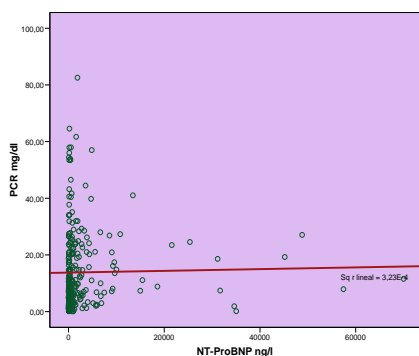
Leyenda: En color gris variables con distribución normal y en color blanco variables con distribución no gaussiana; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina

Encontramos correlación débil entre NT-ProBNP y leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT y D-D al aplicar pruebas no paramétricas. La mayor interdependencia se obtiene entre los dos marcadores cardiovasculares, NT-ProBNP y Troponina T ultrasensible (Rho 0,658). No hallamos significación estadística en la correlación entre NT-ProBNP y lactato.

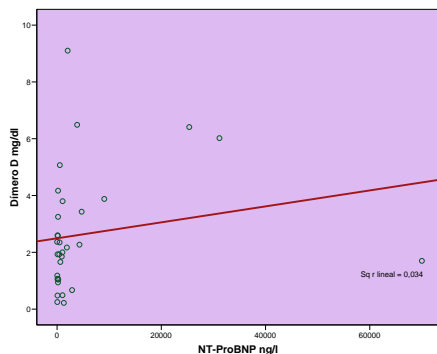
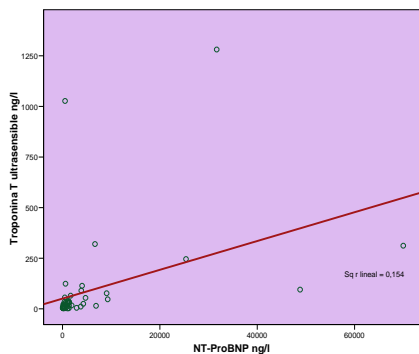
Cuando utilizamos el test de Pearson como prueba paramétrica no encontramos correlación, incluso se aprecia asociación inversa entre NT-ProBNP y lactato ($r -0,090$). Si no analizamos al paciente número 16 que se trata de un paciente que sufrió un infarto agudo de miocardio extenso tres semanas previas a contraer la NAC y que falleció a las 9 horas de la primera asistencia, el lactato como marcador de hipoperfusión periférica obtiene una r de Pearson de 0,076.



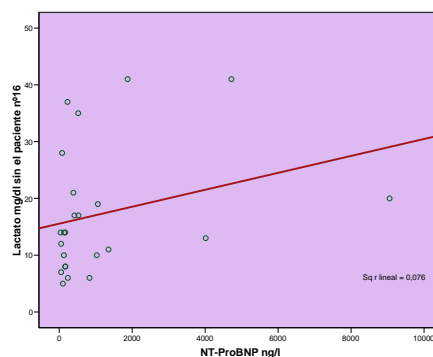
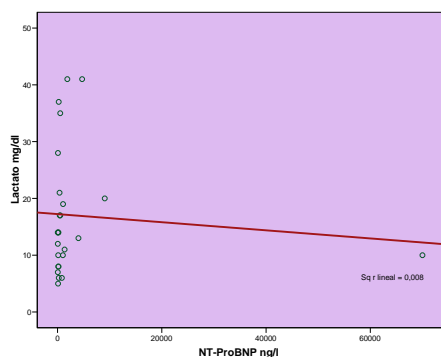
Figuras 44-45. Correlación NT-ProBNP y neutrófilos (izquierda) y correlación entre NT-ProBNP y leucocitos (derecha)



Figuras 46-47. Correlación NT-ProBNP y PCR (izquierda) y correlación entre NT-ProBNP y PCT (derecha)



Figuras 48-49. Correlación entre NT-ProBNP y troponina T ultrasensible (izquierda) y correlación entre NT-ProBNP y dímero D (derecha)



Figuras 50-51. Correlación entre NT-ProBNP y lactato (izquierda) y correlación entre NT-ProBNP y lactato sin el paciente nº16 (derecha)

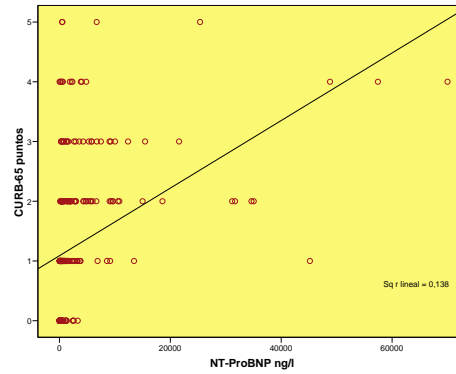
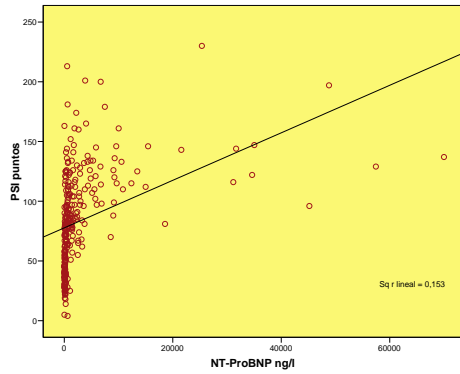
5.8.2 Correlación entre NT-ProBNP y Escalas Pronósticas de Gravedad

Se estudió la correlación entre NT-ProBNP y las diferentes escalas pronósticas de gravedad recogidas (tabla 28, figuras 52-55).

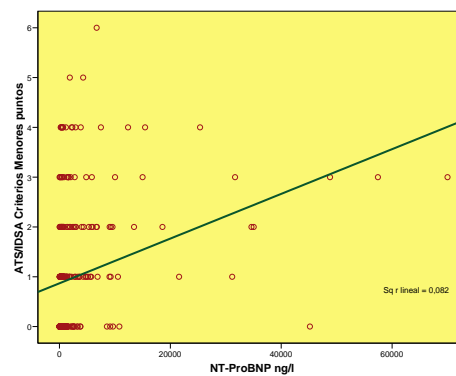
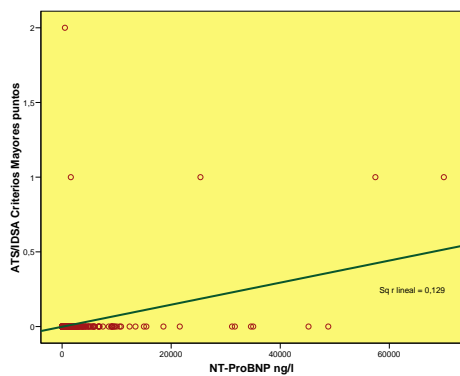
Encontramos buena fuerza de asociación entre NT-ProBNP y las escalas PSI (Rho 0,705) y CURB-65 (Rho 0,650). Hallamos fuerza de asociación débil entre NT-ProBNP y criterios mayores ATS/IDSA 2007 (Rho 0,156) y criterios menores ATS/IDSA 2007 (Rho 0,479).

Tabla 28. Correlación entre NT-ProBNP y EPG					
EPG	n	Rho Spearman	p	r Pearson	p
PSI	287	0,705	0,0001	0,392	0,0001
CURB-65	287	0,650	0,0001	0,372	0,0001
ATS/IDSA Cr.Mayores	287	0,156	0,008	0,359	0,0001
ATS/IDSA Cr.Menores	287	0,479	0,0001	0,287	0,0001

Legenda: En color gris variables con distribución normal y en color blanco variables con distribución no gaussiana; EPG, escalas pronósticas de gravedad



Figuras 52-53. Correlación entre NT-ProBNP y PSI (izquierda) y correlación entre NT-ProBNP y CURB-65 (derecha)



Figuras 54-55. Correlación entre NT-ProBNP y criterios mayores ATS/IDSA (izquierda) y correlación entre NT-ProBNP y criterios menores ATS/IDSA (derecha)

5.9 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

5.9.1 NT-ProBNP como factor de riesgo independiente para mortalidad a los 30 días. Ajuste por variables potencialmente confusoras

Potenciales variables de confusión fueron introducidas en un modelo univariante. Inicialmente se realizó un análisis univariante crudo en función de la mortalidad de las siguiente variables: edad, antecedentes de insuficiencia cardiaca, antecedentes de insuficiencia renal crónica, antecedentes de cardiopatía isquémica, creatinina sérica, NT-ProBNP sérico, puntuación PSI, puntuación CURB-65, puntuación de los criterios mayores de la escala ATS/IDSA, puntuación de los criterios menores de la escala ATS/IDSA y escala ATS/IDSA como variable dicotómica. Observamos una p inferior a



0,25 en las variables edad, cardiopatía isquémica, creatinina como valor dicotómico mayor o menor de 1,2 mg/dl, NT-ProBNP, PSI, CURB-65, criterios mayores y menores de ATS/IDSA 2007 y ATS/IDSA 2007 como variable dicotómica (tabla 29).

Tabla 29. Análisis univariante en función de la mortalidad					
VARIABLES	B	EE	OR	p	IC 95%
Edad	0,064	0,016	1,066	0,0001	1,033-1,100
Insuf. cardiaca	0,275	0,652	1,317	0,673	0,367-4,722
Insuf. renal cr.	0,735	0,672	2,085	0,274	0,559-7,782
Cardiop. isquém.	0,918	0,545	2,505	0,092	0,861-7,288
Creatinina	1,633	0,402	5,119	0,0001	2,327-11,26
NT-ProBNP	0,0001	0,0001	1,0001	0,0001	1,0001-1,0002
PSI	0,040	0,007	1,041	0,0001	1,027-1,055
CURB-65	1,221	0,192	3,391	0,0001	2,325-4,944
ATS/IDSA May.	3,414	1,149	30,40	0,003	3,197-289,0
ATS/IDSA Men.	1,196	0,178	3,306	0,0001	2,332-4,687
ATS/IDSA Dico.	3,375	0,464	29,23	0,0001	11,77-72,61

Legenda: B, beta; EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; PSI, pneumonia severity index; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America

Introducimos todas las variables con $p < 0,25$ en el análisis de regresión logística, además forzamos al análisis multivariante los antecedentes personales de insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica al tratarse de variables que tienen relación fundada con los niveles de NT-ProBNP y por tanto pueden ser factores de confusión. También incluimos los criterios ATS/IDSA 2007 como variable dicotómica si-no, pero no los criterios mayores ni menores de la propia ATS/IDSA ya que al efectuar el test de tolerancia encontramos un valor menor a 0,10, es decir, hallamos colinealidad entre las tres variables ATS/IDSA. Así que descartamos los criterios mayores y menores de la ATS/IDSA 2007.

En el modelo multivariante tras ajustar por edad, antecedentes personales de insuficiencia cardiaca, antecedentes personales de insuficiencia renal crónica, antecedentes personales de cardiopatía isquémica, niveles séricos de creatinina, valores de PSI, valores del CURB-65 y criterios ATS/IDSA 2007; NT-ProBNP y criterios ATS/IDSA son los únicos que mantienen la significación estadística (tabla 30).

Tabla 30. Análisis de regresión logística					
VARIABLES	B	EE	OR	p	IC 95%
Edad	0,005	0,023	1,005	0,841	0,961-1,050
Insuf. cardiaca	0,597	0,878	1,816	0,497	0,325-10,15
Insuf. renal cr.	-2,16	1,225	0,115	0,078	0,010-1,272
Cardiop. isquém.	0,326	0,920	1,385	0,723	0,228-8,404
Creatinina	0,513	0,638	1,670	0,421	0,479-5,827
NT-ProBNP	0,0001	0,0001	1,0001	0,0001	1,0001-1,0002
PSI	0,002	0,014	1,002	0,891	0,975-1,029
CURB-65	0,439	0,402	1,552	0,275	0,705-3,413
ATS/IDSA 2007	2,537	0,767	12,65	0,001	2,815-56,82

Legenda: B, beta; EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza



Si bien es verdad que la edad se encuentra incluida en las escalas PSI y CURB-65, por lo que repetimos el análisis de regresión logística excluyendo las escalas pronósticas de gravedad, observando que las únicas variables que mantienen la significación estadística en este nuevo modelo son NT-ProBNP y edad (tabla 31).

Tabla 31. Análisis de regresión logística excluidas las EPG					
VARIABLES	B	EE	OR	p	IC 95%
Edad	0,054	0,017	1,056	0,002	1,020-1,092
Insuf.cardiaca	0,010	0,710	1,010	0,989	0,251-4,065
Insuf.renal cr.	-1,083	0,918	0,338	0,238	0,056-2,046
Cardiop.isquém.	0,293	0,689	1,340	0,671	0,347-5,174
Creatinina	0,318	0,258	1,375	0,217	0,830-2,278
NT-ProBNP	0,0001	0,0001	1,0001	0,001	1,0000-1,0001

Leyenda: B, beta; EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza

En los modelos anteriormente expuestos, el incremento de riesgo por cada aumento de 1 ng/l es de 1,0001. Este valor nos es poco útil en la práctica clínica diaria. Dado que los valores de NT-ProBNP oscilan entre 8 y 70.000 ng/l, se agruparon los valores de NT-ProBNP cada 300, 500 y 1.000 ng/l para calcular el aumento de riesgo de mortalidad a los 30 días por cada aumento de estas concentraciones. Observamos que un incremento de NT-ProBNP de 300 ng/l aumenta el riesgo un 3% de fallecer en los primeros 30 días después del diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Un incremento de 500 ng/l aumenta el riesgo un 5,1%, un incremento de 1.000 ng/l aumenta el riesgo un 10,5% y el incremento de 2.000 ng/l aumenta el riesgo de fallecimiento a los 30 días en un 22% (tabla 32).

Tabla 32. Agrupación de los valores de NT-ProBNP y cálculo del aumento de riesgo de mortalidad a los 30 días			
B	Agrupación ng/l	Inverso del logaritmo neperiano	Aumento de riesgo
0,0001	300 ng/l	1,030	3%
0,0001	500 ng/l	1,051	5,1%
0,0001	1.000 ng/l	1,105	10,5%
0,0001	2.000 ng/l	1,220	22%

Leyenda: B, beta



5.9.2 Cuantificación de la mejoría diagnóstica cuando se asocian NT-ProBNP y las Escalas Pronósticas de Gravedad

Realizamos un análisis crudo de NT-ProBNP y las escalas pronósticas de gravedad. Aparecen una p menor de 0,25 en todas estas variables por lo que se incorpora cada instrumento utilizado como herramienta pronóstica en urgencias (PSI, CURB-65 y ATS/IDSA 2007) y el péptido natriurético NT-ProBNP en un modelo multivariante de regresión logística.

NT-ProBNP mantiene la significación estadística cuando se incorpora con PSI, CURB-65 y ATS/IDSA. Además también conserva la significación cuando combinamos NT-ProBNP con las tres escalas pronósticas simultáneamente. PSI y CURB-65 mantienen la significación estadística cuando se combinan por separado con NT-ProBNP pero no en el modelo conjunto de las tres escalas y el péptido natriurético (tabla 33).

Tabla 33. Análisis de regresión logística. Modelos que incluyen EPG y NT-ProBNP					
MODELOS	B	EE	OR	p	IC 95%
PSI	0,040	0,007	1,041	0,0001	1,027-1,055
CURB-65	1,221	0,192	3,391	0,0001	2,325-4,944
ATS/IDSA 2007	3,375	0,464	29,23	0,0001	11,77-72,61
NT-ProBNP	0,0001	0,0001	1,0001	0,0001	1,0001-1,0002
MODELOS	B	EE	OR	p	IC 95%
PSI	0,035	0,007	1,036	0,001	1,021-1,050
+ NT-ProBNP	0,00008	0,00003	1,0001	0,002	1,0000-1,0001
CURB65	1,169	0,217	3,219	0,0001	2,106-4,922
+ NT-ProBNP	0,0001	0,00003	1,0001	0,0001	1,0001-1,0002
ATS/IDSA	3,342	0,528	28,270	0,001	10,051-79,511
+ NT-ProBNP	0,0001	0,00003	1,0001	0,0001	1,0001-1,0002
MODELOS	B	EE	OR	p	IC 95%
PSI	0,004	0,012	1,004	0,734	0,981-1,028
+ CURB65	0,535	0,382	1,708	0,161	0,808-3,607
+ ATS/IDSA	2,189	0,690	8,923	0,002	2,309-34,49
+ NT-ProBNP	0,0001	0,00003	1,0001	0,0002	1,0001-1,0002

Leyenda: EPG, escala pronóstica de gravedad; B, beta; EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; PSI, pneumonia severity index; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America



Al asociar NT-ProBNP a las escalas pronósticas de gravedad, mejoramos el porcentaje de clasificación correcta del PSI en un 2,44% y de la escala ATS/IDSA 2007 en un 3,14%, sin aportar nada a la herramienta pronóstica CURB-65.

El modelo ATS/IDSA con NT-ProBNP es el modelo aparentemente más efectivo ya que consigue una especificidad mayor (91,8%). Respecto al modelo que incluye las tres escalas y NT-ProBNP consigue una sensibilidad del 80% sin modificar el porcentaje de clasificación correcto global, además de ser un modelo menos complejo (tabla 34).

Tabla 34. Comparación de modelos de predicción EPG y NT-ProBNP					
MODELOS	-2LL	Hosmer-Lemeshow	Sensib.	Especif.	Clasificación correcta
PSI	135,874	0,9945	60%	89,88%	86,76%
CURB-65	133,935	0,838	70%	92,61%	90,24%
ATS/IDSA 2007	132,639	----	63,33%	90,27%	87,46%
NT-ProBNP	154,679	0,2520	36,67%	98,05%	91,64%
MODELOS	-2LL	Hosmer-Lemeshow	Sensib.	Especif.	Clasificación correcta
PSI + NT-ProBNP	121,987	0,741	66,7%	91,8%	89,2%
CURB65 + NT-ProBNP	115,769	0,685	70,0%	91,4%	89,2%
ATS/IDSA + NT-ProBNP	108,797	0,757	80,0%	91,8%	90,6%
MODELOS	-2LL	Hosmer-Lemeshow	Sensib.	Especif.	Clasificación correcta
PSI + CURB65 + ATS/IDSA 2007+ NT-ProBNP	103,301	0,807	76,7%	92,2%	90,6%

Leyenda: EPG, escalas pronósticas de gravedad; -2LL, -2 logaritmo de la verosimilitud; Sensib, sensibilidad; Especif, especificidad; porcentaje de clasificación correcta global; PSI: pneumonia severity index; CURB-65: acrónimo de confusión, urea, respiraciones por minuto, tensión arterial y 65 años; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America

La comparación de las EPG y NT-ProBNP como pruebas diagnósticas. La exactitud global individual del PSI (ABC 0,875) como prueba diagnóstica es mayor que el péptido natriurético y el resto de escalas. Cuando asociamos las EPG con NT-ProBNP la combinación entre NT-ProBNP y ATS/IDSA 2007 alcanza el mayor rendimiento diagnóstico (ABC 0,926). Destaca el ABC al combinar NT-ProBNP con las tres escalas (0,936) (tabla 35).

Tabla 35. Comparación de curvas de rendimiento diagnóstico			
MODELOS	CURVAS ROC	MODELOS	CURVAS ROC
PSI	0,875	PSI + NT-ProBNP	0,904
CURB-65	0,869	CURB65 + NT-ProBNP	0,912
ATS/IDSA 2007	0,813	ATS/IDSA + NT-ProBNP	0,926
NT-ProBNP	0,783	PSI + CURB65 + ATS/IDSA + NT-ProBNP	0,936

Leyenda: PSI, pneumonia severity index; CURB-65, acrónimo de confusión, urea, respiraciones por minuto, tensión arterial y 65 años; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America



5.9.3 Cuantificación de la mejoría diagnóstica cuando se asocian NT-ProBNP a otros biomarcadores

Realizamos un análisis crudo de NT-ProBNP y los biomarcadores PCR y PCT, constatando que sólo en PCT y NT-ProBNP aparecen diferencias significativas entre pacientes que fallecen y sobreviven a los 30 días (tabla 36).

Posteriormente introducimos PCR, PCT y NT-ProBNP en un modelo de regresión logística combinado, observando que únicamente mantiene la significación estadística NT-ProBNP en todos los modelos confeccionados (tabla 36).

Tabla 36. Análisis de regresión logística. Modelos que incluyen PCR, PCT y NT-ProBNP					
MODELOS	B	EE	OR	p	IC 95%
PCR	0,012	0,013	1,012	0,362	0,987-1,037
PCT	0,046	0,023	1,047	0,043	1,001-1,095
NT-ProBNP	0,0001	0,0001	1,0001	0,0001	1,0001-1,0002
MODELOS	B	EE	OR	p	IC 95%
PCR	0,014	0,014	1,014	0,325	0,986-1,043
+ NT-ProBNP	0,0001	0,00003	1,0001	0,0001	1,0001-1,0002
PCT	0,034	0,025	1,034	0,170	0,986-1,086
+ NT-ProBNP	0,0001	0,00003	1,0001	0,0002	1,0001-1,0002
MODELOS	B	EE	OR	p	IC 95%
PCR	0,025	0,017	1,025	0,152	0,991-1,061
+ PCT	-0,015	0,046	0,985	0,751	0,900-1,079
+ NT-ProBNP	0,0001	0,00003	1,0001	0,0002	1,0001-1,0002

Legenda: PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; B, beta; EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza

Al comparar los modelos que incluyen los biomarcadores objetivamos que el modelo que tiene un menor índice de variabilidad, con p de Hosmer-Lemeshow no significativa y el mejor porcentaje de clasificación correcta, es PCR con PCT y NT-ProBNP. Aunque no hay mucha diferencia respecto a los modelos PCT y PCR con NT-ProBNP por separado que proporcionan una especificidad similar (97,8% vs 97,5% y 98%) (tabla 37).



Tabla 37. Comparación de modelos de predicción Biomarcadores y NT-ProBNP

MODELOS	-2LL	Hosmer-Lemeshow	Sensib	Especif	Clasificación Correcta gl
PCR	184,520	0,636	3,4%	100%	89,8%
PCT	156,822	0,239	4,2%	98,7%	90,1%
NT-ProBNP	154,679	0,252	36,7%	98,1%	91,6%
MODELOS	-2LL	Hosmer-Lemeshow	Sensib	Especif	Clasificación Correcta gl
PCR + NT-ProBNP	148,774	0,295	34,5%	98,0%	91,3%
PCT + NT-ProBNP	128,518	0,489	37,5%	97,5%	92%
PCR + PCT + NT-ProBNP	123,647	0,228	39,1%	97,8%	92,5%

Leyenda: PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; Sensib, sensibilidad; Especif, especificidad; -2LL, -2 logaritmo de la verosimilitud; Porcentaje de clasificación correcta global

Cuando proponemos modelos incluyendo la edad como variable sociodemográfica, biomarcadores y escalas pronósticas de gravedad, observamos que las exploraciones más ventajosas las realizan los modelos que incluyen procalcitonina como biomarcador infeccioso, ATS/IDSA 2007 como escala pronóstica de gravedad y NT-ProBNP como biomarcador de estrés cardiovascular.

Si añadimos a este modelo la edad, la capacidad predictiva mejora, con una verosimilitud de 87,099. Sin embargo las curvas de rendimiento diagnóstico son similares (0,940 vs 0,946) y el modelo que no incluye la edad, además de ser más sencillo, tiene una capacidad de detección de pacientes que fallecerán a los 30 días del 79,2% por 75% en el modelo que contiene la edad (tabla 38).

Tabla 38. Comparación de modelos mixtos de predicción (variables demográficas, biomarcadores y escalas pronósticas de gravedad)

MODELOS	-2LL	Sensib	Especif	Clasificación Correcta	ABC
Edad + PCT + NT-ProBNP	113,838	54,2%	92,9%	89,3%	0,861
PCT + ATS/IDSA + NT-ProBNP	91,410	79,2%	92,4%	91,2%	0,940
Edad + PCT + ATS/IDSA + NT-ProBNP	87,099	75,0%	92,9%	91,2%	0,946
PCT + ATS/IDSA	112,721	667%	93,3%	90,8%	0,813

Leyenda: PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; Sensib, sensibilidad; Especif, especificidad; -2LL, -2 logaritmo de la verosimilitud; Porcentaje de clasificación correcta global; ATS/IDSA: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America



Al comparar los diagnósticos correctos mediante el área bajo la curva constatamos que NT-ProBNP y PCR conjuntas son la mejor de las combinaciones entre biomarcadores infecciosos y NT-ProBNP (ABC 0,847). Añadir PCR a los dos anteriores sólo mejora los diagnósticos correctos en un 1,4% (tabla 39).

MODELOS	CURVAS ROC	MODELOS	CURVAS ROC
PCR + NT-ProBNP	0,790	PSI + NT-ProBNP	0,904
PCT + NT-ProBNP	0,847	CURB65 + NT-ProBNP	0,912
PCR + PCT + NT-ProBNP	0,819	ATS/IDSA + NT-ProBNP	0,926

Leyenda: Curvas ROC, receiver operating characteristic; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva

Calculamos las curvas ROC de los modelos de regresión logística más prometedores hallando que la combinación de pruebas más exacta es edad con PCT, ATS/IDSA 2007 y NT-ProBNP (ABC 0,946), sin encontrar grandes diferencias si sacamos del modelo a la edad (ABC 0,940) (tabla 40).

MODELOS	CURVAS ROC	MODELOS	CURVAS ROC
PCR	0,555	PCT	0,662
PCT + NT-ProBNP	0,847	PCT + ATS/IDSA + NT-ProBNP	0,940
Edad + PCT + NT-ProBNP	0,861	Edad + PCT + ATS/IDSA + NT-ProBNP	0,946

Leyenda: Curvas ROC, receiver operating characteristic; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; ATS/IDSA, American Thorax Society/Infectious Diseases Society of America



5.10 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS

5.10.1 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

Se realizó un estudio de supervivencia en los primeros 30 días utilizando las curvas de Kaplan-Meier. Se produjeron 30 fallecimientos en ese tiempo, destacando que el 50% (15 pacientes) de la mortandad es precoz, originándose en los primeros 5 días (figura 57).

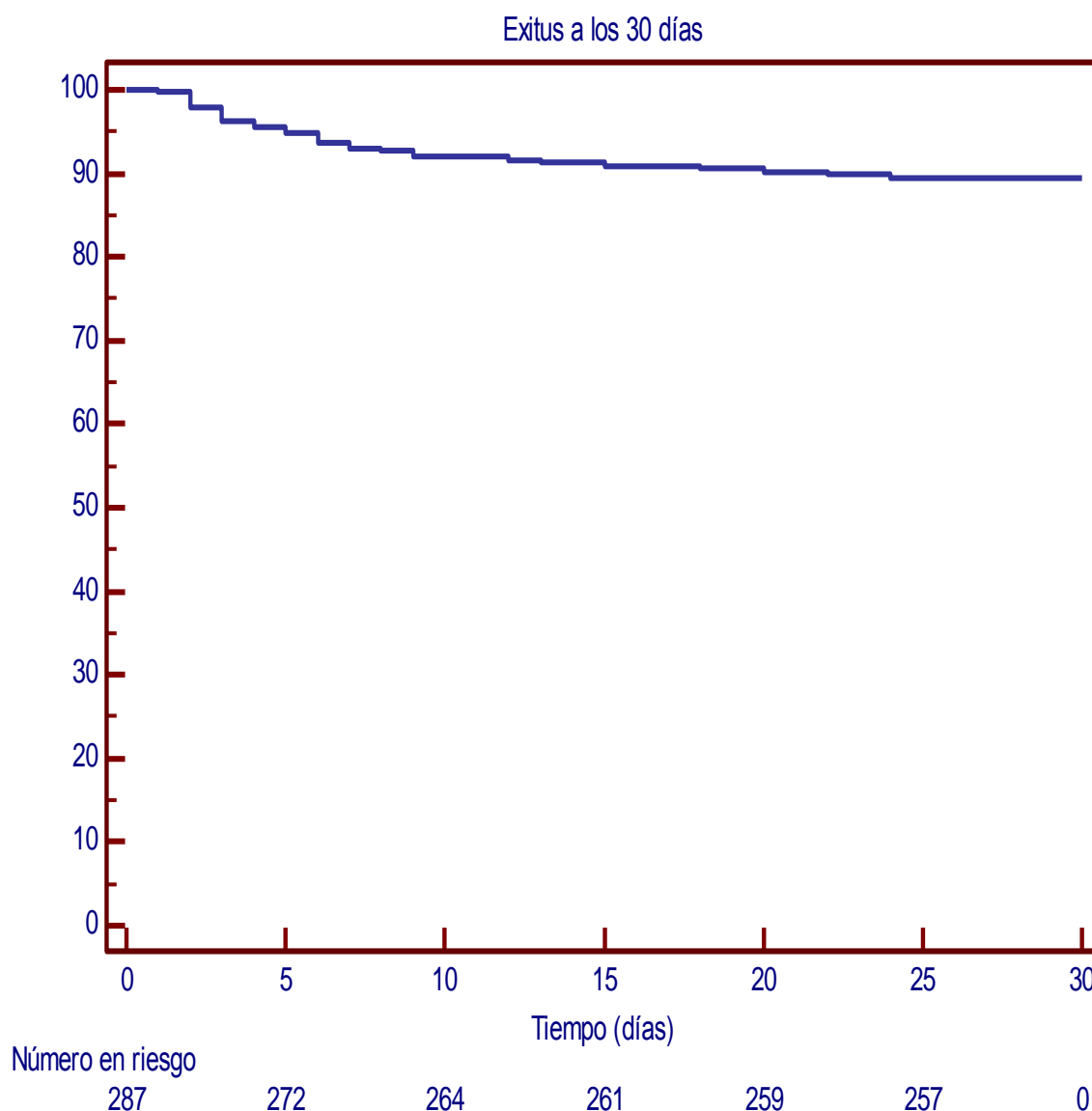


Figura 57. Representación de la probabilidad de supervivencia en los primeros 30 días. Curvas de Kaplan-Meier.



5.10.2 Comparación de curvas de supervivencia Log-Rank test

Se utilizó log-rank ratio para comparar las curvas de supervivencia en función del punto de corte 1.769 ng/l, encontrando diferencias significativas ($p < 0,0001$) entre los pacientes que fallecen con valores de NT-proBNP mayores y menores de 1.769 ng/l (figura 58).

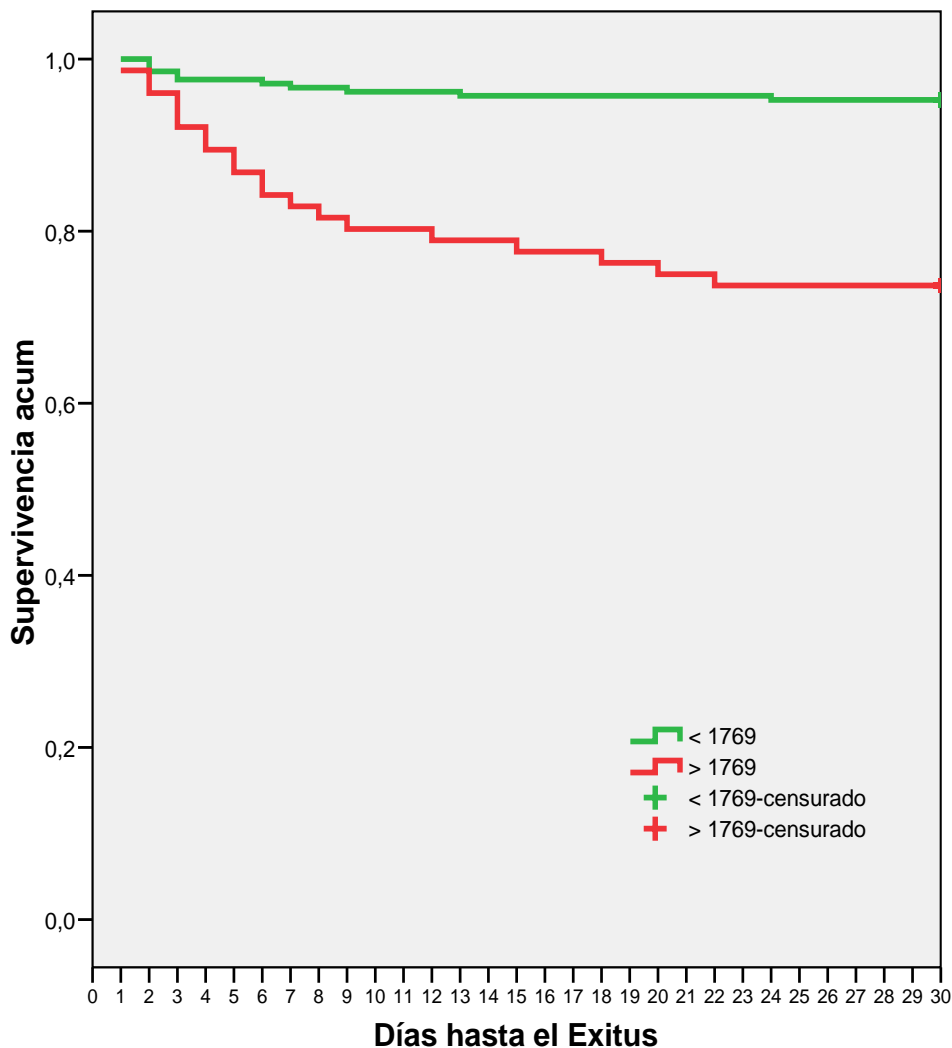
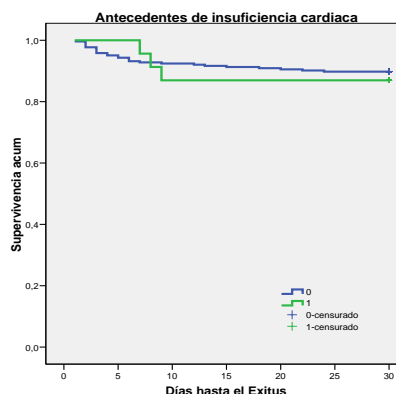
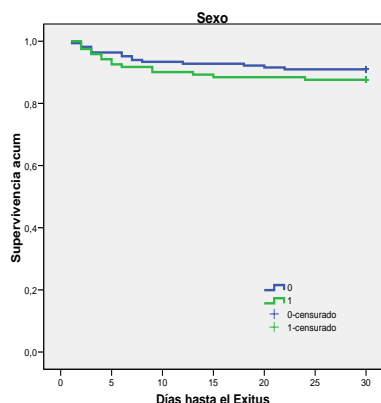


Figura 58. Representación de la comparación de las curvas de supervivencia

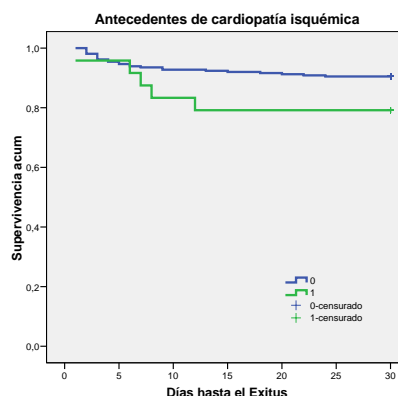
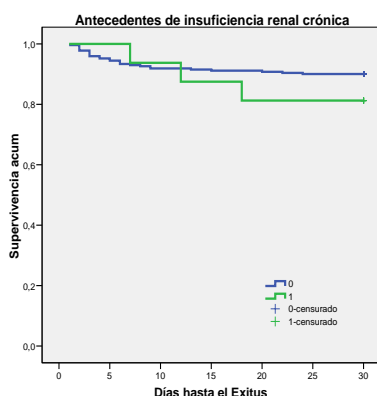


También se compararon las curvas de supervivencia en función de otras variables dicotómicas como sexo, antecedentes de insuficiencia cardiaca, antecedentes de insuficiencia renal crónica, antecedentes de cardiopatía isquémica y creatinina mayor y menor de 1,2 mg/dl. Sólo se encontraron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de los pacientes con creatinina mayor y menor a 1,2 mg/dl (tabla 41, figuras 59-63).

Tabla 41. Comparación de las curvas de supervivencia mediante Log-Rank ratio	
VARIABLES	p
Sexo	0,355
Antecedentes de insuficiencia cardiaca	0,701
Antecedentes de insuficiencia renal crónica	0,295
Antecedentes de cardiopatía isquémica	0,077
Creatinina mayor o menor de 1,2 mg/dl	<0,001
NT-ProBNP Punto de corte 1.769 ng/l	<0,0001



Figuras 59-60. Probabilidad de supervivencia a lo largo de los primeros 30 días en función del sexo (izquierda) y antecedentes personales de insuficiencia cardiaca (derecha)



Figuras 61-62. Probabilidad de supervivencia a lo largo de los primeros 30 días en función de antecedentes personales de insuficiencia renal (izquierda) y cardiopatía isquémica (derecha)

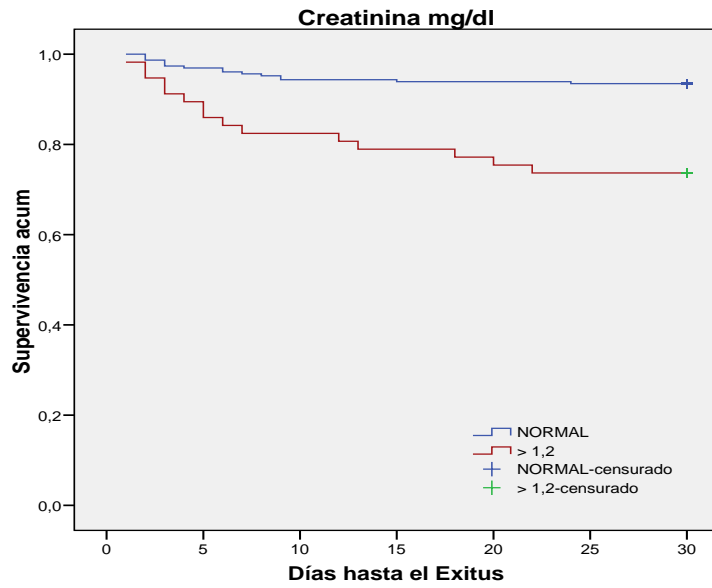


Figura 63. Probabilidad de supervivencia a lo largo de los primeros 30 días en función los niveles de creatinina sérica

6. Discusión



DISCUSIÓN

La neumonía es una patología compleja que tiene una mortalidad importante. Existe una gran variabilidad en el manejo de las neumonías basado en la diferente formación y experiencia de los médicos que las atienden, en la organización de los servicios implicados (urgencias, neumología, medicina interna, cuidados críticos) y de cada hospital. La valoración inicial del paciente es muy importante para estratificar el riesgo que en consecuencia nos orientará al tratamiento y lugar de cuidados. Se han creado múltiples escalas pronósticas validadas para identificar a los pacientes con más riesgo de complicación, aunque son poco utilizadas en los SUH y algunas de sus variables no son dinámicas. En los últimos años se están desarrollando estudios que proponen a diferentes biomarcadores como herramientas de predicción, solos o asociados a las EPG clásicas. Entre ellos, debido a la importante asociación entre neumonía y complicaciones cardiovasculares, los marcadores biológicos cardiacos como NT-ProBNP, quizá puedan predecir la severidad de la NAC y la subsiguiente mortalidad.

6.1 VALIDEZ INTERNA

6.1.1 Instrumento y reactivo para analizar NT-ProBNP

La determinación sérica de NT-ProBNP se lleva realizando en el hospital de Laredo de forma rutinaria a través del impreso de petición bioquímico de urgencias desde el año 2006. El instrumento utilizado ha sido el autoanalizador Cobas 6000 Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GMBH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany), y el reactivo empleado fue el kit ProBNP II-Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GMBH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany).

Tabla 42. Métodos disponibles para cuantificación de NT-ProBNP

INSTRUMENTO MARCAS REGISTRADAS	FABRICANTE
Triaje NT-ProBNP	Alere
NT-ProBNP I Elecsys systems 1010-2010, Cobas platform	Roche Diagnostics
NT-ProBNP II Elecsys E170, Cobas platform	Roche Diagnostics
Cardiac proBNP point of care POC (troponina T, mioglobina, Dímero D y NT-ProBNP)	Roche Diagnostics
Dimension RxL, VISTA & EXL with LM, Stratus CS	Dade Behring
Immulite 1000, 2000, 2500	Diagnostics Products CO
Vitros Eci	Siemens
Vidas	Ortho-Clinical Diagnostics
Pathfast	BioMèrieux
LifeSign DXpress Reader	Mitsubishi Kagaku Iatron
RAMP	Nanogen
	Response Medical

Modificado de: Bayés-Genis A, Januzzi JL. NT-ProBNP biomarcador en las enfermedades cardiovasculares. 2008 Prous Science. Provenza 388, 08025 Barcelona, España. Depósito legal: B-17637-08

Hay varias pruebas comercializadas disponibles en el mercado basadas en la licencia original de Roche. Todos estos inmunoanálisis utilizan los mismos procedimientos y anticuerpos, así que se trata de un único método estandarizado (tabla 42).

6.1.2 Repetibilidad y reproducibilidad. Control de calidad interno y externo

La Organización Internacional de Normalización recomienda que en la evaluación de la calidad metrológica de los sistemas de medida se recurra a los conceptos de repetibilidad y reproducibilidad de los resultados.

Entre la prueba de Roche y el resto de fabricantes existe una gran concordancia, por tanto se trata de un método reproducible, ya que obtenemos resultados similares con el mismo método en diferentes laboratorios con operadores y equipos diferentes (Barnes et al. 2004; Chenevier-Gobeaux et al. 2007; Di Serio et al. 2005; Januzzi et al. 2008; Lee-Lewandrowski et al. 2007).

Además la prueba también es repetible en nuestro laboratorio, ya que para poder procesar las muestras se requirió de un control de calidad interno (PC Card 1 y PC Card 2) suministrados por la empresa Roche que se pasaron todos los días. Fue requisito para poder procesar las muestras que los resultados estuviesen dentro de rango (media \pm 2 desviaciones estándar según la valoración hecha por el proveedor). En la tabla 43 se detallan los resultados de 20 controles de calidad internos consecutivos pasados durante el estudio, que son perfectamente extensibles a todo el intervalo de recogida de datos.

Tabla 43. Resultados Control de calidad interna laboratorio de bioquímica H.Laredo

	PC CARD 1	PC CARD 2
muestra 1	132	4.779
muestra 2	136	4.955
muestra 3	142	4.840
muestra 4	139	4.454
muestra 5	143	4.471
muestra 6	134	4.887
muestra 7	139	4.671
muestra 8	132	4.696
muestra 9	132	4.724
muestra 10	133	4.583
muestra 11	129	4.427
muestra 12	125	4.420
muestra 13	134	4.533
muestra 14	128	4.372
muestra 15	122	4.360
muestra 16	127	4.840
muestra 17	122	4.718
muestra 18	123	4.264
muestra 19	125	4.430
muestra 20	141	4.493
Promedio	132	4.596
Desviación estándar	6,8	200,9
Coficiente de Variación	5,2	4,4

La Academia Nacional Americana de Bioquímica Clínica y la Federación Internacional de Bioquímica Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) elaboraron una guía de práctica clínica de laboratorio para estandarizar los marcadores de daño cardiaco, donde recomiendan una imprecisión total deseable menor al 15% y consideran óptimo que la imprecisión sea menor al 10% (Apple et al. 2007). Las pruebas de determinación de NT-ProBNP tienen una imprecisión total baja. El porcentaje del coeficiente de variación (CV) de NT-ProBNP es menor al 10% en varios estudios realizados (Zugck et al. 2006) (tabla 44).

Yeo y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico en laboratorios de los hospitales de UCLA Medical Center, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Duke University Medical Center, University of Maryland School of Medicine, University of Texas, Hennepin Country Medical Center Minneapolis y Hartford Hospital evaluando la precisión de los analizadores Roche Elecsys 1010, 2010 y E170, llegando a la conclusión de que el método era preciso con un CV entre 2,9% y 6,1% (Yeo et al. 2003).

En el Hospital de Laredo el CV se sitúa por debajo del 6% (tabla 43).

Tabla 44. Variabilidad de NT-ProBNP según diferentes pruebas comercializadas

Instrumento comercial	Roche Cardiac proBNP POC	Roche Elecsys	Ortho-Clinical D. Vitros Eci	Dade Behring Stratus	Dade Behring Dimensión
Número de laboratorios participantes	7	6	1	2	2
% de variabilidad	7,8-9,6%	6,1%	6%	5,3%	6,4%

Modificado de: rocheonline.webmeeting.com.br/pdf/2_Ordenez_111021_NP%20J%20Ordenez-Llanos.pdf

Por tanto el método es repetible y reproducible, hay un alto grado de concordancia con un coeficiente de variación bajo, en definitiva es preciso.

Además el Hospital de Laredo forma parte de un programa de control de calidad externo para NT-ProBNP adscrito a la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) cuyo objetivo es comparar los resultados analíticos de diferentes laboratorios. Mensualmente se pasa la muestra del programa de calidad externo, cuya concentración es desconocida para el laboratorio del Hospital de Laredo. Los resultados de los diferentes laboratorios suscritos al programa son procesados por la SEQC, calculándose la media y desviación estándar. Luego se emite un informe en el que se le indica a cada laboratorio su resultado y su posición relativa en el conjunto de resultados obtenidos. Durante el periodo del estudio se cumplieron los requisitos de calidad siendo certificados por la SEQC (anexos 3-5).

6.1.3 Reactividad de otras biomoléculas y fármacos a la prueba de NT-ProBNP

La reactividad a las pruebas para NT-ProBNP de las moléculas circulantes de ProBNP, BNP y formas truncadas de ambas, es baja. Estas moléculas reaccionan



débilmente a las pruebas para NT-ProBNP, así que tiene una influencia mínima en las pruebas de detección de NT-ProBNP (Bayés-Genís et al. 2008).

Se ha estudiado la posible reacción cruzada de NT-ProBNP con otros péptidos natriuréticos, grupo del que forma parte, como ANP, NT-ProANP, BNP, péptido natriurético C y urodilatina, así como con otras moléculas como ADM, vasopresina, endotelina, renina y angiotensinas, demostrándose una reacción cruzada poco importante, menor al 0,1% (Bayés-Genís et al. 2008).

Los estudios de Yeo y Zugck en ocho y siete laboratorios respectivamente no aprecian que la prueba para determinar NT-ProBNP se viera afectada por biomoléculas como hemoglobina, bilirrubina, biotina, triglicéridos o factor reumatoide (Yeo et al. 2003; Zugck et al. 2006).

Tampoco se observaron interferencias con 50 fármacos de uso frecuente que incluían analgésicos, antipiréticos, antibióticos, antiagregantes, anticoagulantes, antiarrítmicos, diuréticos o estatinas (Zugck et al. 2006).

En definitiva, el test Elecsys 2010 de Roche Diagnostics, además de ser la prueba diagnóstica de referencia internacionalmente, nos parece un procedimiento adecuado con vistas a obtener la validez suficiente en la medición de los niveles de NT-ProBNP en nuestro hospital para aportar solidez a las conclusiones del estudio.

6.2 VALIDEZ EXTERNA. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Pensamos que los pacientes que hemos incluido en el estudio son representativos de la población estudiada.

6.2.1 Exclusiones

En nuestra muestra se excluyeron al 15,1% de los pacientes, cifras análogas a estudios similares al nuestro en los que se estudiaba el NT-ProBNP en neumonías. Albina Nowak y colaboradores en un estudio prospectivo de cohortes realizado en el servicio de urgencias del Hospital universitario de Basilea entre noviembre de 2003 y marzo de 2007, excluye al 19,0% de pacientes en relación con edad menor de 18 años, causa traumática de la disnea, shock cardiogénico, insuficiencia renal que precisara hemodiálisis y pacientes que requirieron traslado a otro hospital (Nowak et al. 2012).

Catherina L. Chang y colaboradores en un estudio de cohortes prospectivo publicado en mayo de 2013 sobre pacientes ingresados con NAC excluye al 13% de los pacientes atendidos consecutivamente en relación con que la neumonía no fuese la razón principal del ingreso, la neumonía estuviese asociada con bronquiectasias, obstrucción bronquial o TBC, pacientes inmunocomprometidos con neutropenia, infección VIH o tratamiento quimioterápico reciente, hospitalización en los 14 días previos, traslado de un hospital de crónicos o que no fuese firmado el consentimiento informado (Chang et al. 2013). Ki Young Jeong y colaboradores incluyen al 14,5% de los pacientes ingresados en un hospital de Corea del Sur (Jeong et al. 2010). Pensamos que el alto porcentaje de pacientes excluidos en este trabajo (85,5%) puede ser debido a que se trata de un estudio



retrospectivo en el que los datos fueron sacados de un registro electrónico hospitalario de pacientes.

En nuestro estudio el motivo de exclusión mayoritario (48%) se relacionó con los estrictos criterios de inclusión radiológica. El radiólogo externo al estudio que valoró individualmente las pruebas radiológicas no tenía conocimiento de la clínica ni ningún otro dato de los pacientes. Tuvimos un 22% de pacientes excluidos por presentar diagnósticos principales finales diferentes a NAC. Dentro de este grupo de pacientes, encontramos entidades nosológicas con las que habitualmente se realiza diagnóstico diferencial con NAC, como EAP, TEP, neoplasia pulmonar y TBC activa.

Destaca que ningún paciente rechazó entrar en el estudio. Puede deberse a que el análisis de NT-ProBNP no requería de pruebas complementarias adicionales invasivas ya que la sangre extraída para bioquímica básica de urgencias se utilizaba para determinar el NT-ProBNP.

6.2.2 Incidencia

Si atendemos a la incidencia, en nuestra serie se incluyeron 287 pacientes en 389 días. Teniendo en cuenta que se trata de un hospital que da cobertura a 94.743 pacientes, la incidencia es de 2,88 NAC por 1.000 habitantes y año. La reciente Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstica y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, elaborada en nuestro país por 9 sociedades científicas (SEIMC, SEMERGEN, SEMES, semFYC, SEMI, SEMICyUC, SEMG, SEPAR Y SEQ), el grupo de respiratorio de Atención Primaria y el Centro de investigación biomédica en red de enfermedades respiratorias (CIBERES), otorga a la NAC una incidencia de entre 1,6 y 10 casos por 1.000 habitantes y año en España (Torres et al. 2013). Nuestros resultados también son concordantes con el trabajo de Monge y colaboradores, que estima una incidencia en Cantabria de 1,85 neumonías por 1.000 habitantes y año (Monge et al. 2001a). Hay que tener en cuenta que el mencionado trabajo se circunscribe a pacientes hospitalizados. Si en nuestro estudio atendiésemos sólo a pacientes hospitalizados la incidencia sería de 2,03 por 1.000 habitantes y año.

La Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria en España cifra la tasa de incidencia en sujetos entre 20 y 79 años en 2,69 casos por 1.000 habitantes y año (Chacón García et al. 2010). Dado que los pacientes del trabajo de Chacón García y colaboradores son estudiados en el primer escalón de salud, en principio serán de características análogas a los incluidos en nuestro estudio.

En la tabla 45 podemos distinguir la incidencia descrita en guías y bases de datos españolas.

Tabla 45. Comparativa de la incidencia por NAC (tasa x 1000 habitantes/año)

	Torres et al. 2013	Monge et al. 2001	Chacón García et al. 2010	Laredo 2013
INCIDENCIA	1,6-10	1,85	2,69	2,88

Todas las guías recientes sobre NAC, la guía de la Sociedad Británica de Tórax 2009, la guía de la Sociedad Europea de Respiratorio y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas 2011, la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Tórax 2007, la guía de la Sociedad Torácica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Canadiense del 2000, la guía de la Sociedad Sueca de Enfermedades Infecciosas 2012, la guía de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica 2010, las recomendaciones INFURG-SEMES 2009 para el manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias y la guía española multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la NAC 2013, determinan que la incidencia se incrementa marcadamente con la edad (Lim et al. 2009; Mandell et al. 2000; Mandell et al. 2007; Menéndez et al. 2010; Spindler et al. 2012; Torres et al. 2013; Woodhead et al. 2011). En nuestra muestra el 54,1% son mayores de 65 años, y el 36,9% tienen 80 o más años. Dado que nuestra incidencia no se encuentra en rangos altos y tenemos una población envejecida, posiblemente haya un alto porcentaje de pacientes jóvenes tratados en los estratos primarios de salud que no llegan a nuestro SUH.

6.2.3 Sexo

Si atendemos al sexo, en nuestra muestra el porcentaje de varones fue superior (57,8%). Cifras casi idénticas al 58% de pacientes masculinos aportado por Chacón García y colaboradores en el registro de Atención Primaria (Chacón García et al. 2010) y similares al 66% de los 211 pacientes ingresados en un estudio reciente realizado en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (García Vázquez et al. 2010). En otro estudio español sobre 3.844 pacientes con neumonía se encontraron un 66% de varones (Menéndez et al. 2012). La guía de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica 2010 y la guía española multidisciplinar del 2013 reconoce como una verdad aceptada que la NAC es más frecuente en varones (Menéndez et al. 2010; Torres et al. 2013). En una revisión sistemática en la que se escanean 402 artículos entre 1999 y 2009 para incluir en la revisión 23 estudios, en 20 de los 23 los varones eran mayoría, incluidos los 5 estudios españoles analizados (Loke et al, 2010).

6.2.4 Edad

Si atendemos a la edad, la edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio era de 66 años (DE: 21 años) y mediana de 71 años (RIC: 39 años); resultados muy parecidos a los del trabajo de la doctora Rosario Menéndez en 13 hospitales de nuestro país (media 66,1 años DE: 18,2) (Menéndez et al. 2012), del doctor Ferré sobre 608 pacientes (70,7 años DE: 15) (Ferré et al. 2010) o la Dra. Cillóniz sobre 3.523 pacientes (65,5 años DE: 18,7). En estudios realizados que comparan los niveles de NT-ProBNP en neumonías extraen resultados cercanos al nuestro. Nowak y colaboradores trabajan con pacientes con NAC mayores de 18 años que acuden al SUH, obtienen una mediana de 75 años (RIC: 18 años) (Nowak et al. 2012). Chang y colaboradores estudian pacientes ingresados por NAC en dos hospitales de Nueva Zelanda, encontrando una mediana de 69 años (RIC: 28 años) (Chang et al, 2013). El grupo de Shih Chang Lin de Taiwán que trabaja con pacientes con neumonías más severas, de 20 o más años e ingresados en UCI, tienen edades mayores con una media de 73,9 años (DE: 14,2 años) (Lin et al. 2013) (tabla 46).

Tabla 46 . Comparativa de las medianas de trabajos cuyo objetivo primario era estudiar el comportamiento de NT-ProBNP en neumonías

	Nowak et al. 2012	Chang et al. 2013	Lin et al. 2013	Laredo 2013
Mediana (RIC)	75 años (18)	69 años (28)	74 años (14)	71 (39)

Jeong y colaboradores no aportan las medianas en su estudio, pero sí los resultados de las medias de edad divididas entre supervivientes (67,58 años DE: 15,83) y no supervivientes (77,03 años DE: 8,84) (tabla 47).

Tabla 47. Comparación de las medias entre supervivientes y no supervivientes en trabajos cuyo objetivo primario era estudiar el comportamiento de NT-ProBNP en neumonías

	Jeong et al. 2010		Laredo 2013	
	Supervivientes	Exitus	Supervivientes	Exitus
Media (DE)	68 años (16)	77 años (9)	64 (21)	83 (14)

En el metaanálisis de Loke y colaboradores, en los 16 artículos que aportan la edad, la media fue de 65,33 años, datos que se acercan mucho a los obtenidos en nuestro trabajo (Loke et al. 2010). Nuestra edad es similar al promedio de los estudios.

Los pacientes observados en nuestra muestra son mayoritariamente del estrato de la tercera edad, 164 pacientes (57,14%) tenían 65 o más años. En un estudio prospectivo español realizado entre pacientes ingresados y tratados ambulatoriamente en la costa mediterránea sobre 493 pacientes, 223 (45,2%) tenían una edad igual o superior a 65 años (Gutiérrez et al. 2005), lo que nos podría indicar que en nuestra área tratamos con una población envejecida si nos comparamos con otras zonas de nuestro país. Sin embargo un reciente estudio realizado en el Hospital Clínic de Barcelona sobre los pacientes atendidos con NAC, tanto ingresados como tratados ambulatoriamente, entre noviembre de 1996 y julio de 2008 determina que un 62% de los 3.523 pacientes estudiados tenían 65 o más años, un porcentaje mayor al hallado en nuestra serie (Cillóniz et al. 2011).

6.2.5 Momento del diagnóstico de la infección

Es admitido que las neumonías son más frecuentes en los meses fríos del otoño y el invierno. En nuestra muestra el mes en el que se reclutaron más pacientes fue en febrero con 52 casos (18,19%), aunque al solaparse el comienzo y final de la recogida de datos, este fue el mes en que más días se captaron enfermos (46 días). El segundo y tercer mes con más pacientes diagnosticados fueron abril con 38 y marzo con 34 pacientes respectivamente.

Esta alta tasa de diagnósticos al principio de la primavera de 2012 puede estar relacionada con que aunque en España habitualmente la gripe está presente desde el final del otoño hasta el comienzo de la primavera, en el año 2012 se produjo una llegada tardía de la epidemia. La gripe, que afecta anualmente entre el 5 y 30% de la población general y hasta al 40-50% de los pacientes ancianos, puede causar condensaciones primarias (Marcos et al. 2009; Menéndez et al. 2010). Gracias a las técnicas de biología molecular se ha demostrado que el virus influenza y el virus sincitial respiratorio son las causas más frecuentes de infección viral en NAC (Polverino et al. 2011). Aunque la frecuencia de pacientes con neumonía de etiología neumocócica en pacientes con

síntomas gripales no es conocida (Lim et al. 2009), en un estudio de casos y controles en País de Gales, los pacientes con clínica gripal en periodo epidémico se complicaban con neumonía comunitaria en el 2,9% (IC95%: 1,4%-5,4%) (Connolly et al. 1993). Mirete Ferrer y colaboradores en un estudio prospectivo realizado en el área sanitaria del Baix Vinalopó (Alicante), encontraron evidencia serológica de infección por el virus de la gripe en un 5% de los pacientes que padecían NAC, teniendo todos los pacientes de esta serie buena evolución (Mirete Ferrer et al. 2002). Tampoco falleció ningún paciente en las neumonías gripales recogidas mayoritariamente entre los meses de enero y marzo por Ruiz y colaboradores (Ruiz et al. 1999). En nuestro estudio no hubo fallecimientos entre los pacientes con NAC y evidencia inmunocromatográfica o por reacción en cadena de la polimerasa de infección por el virus de la gripe, cinco pacientes de los 40 análisis realizados (1,7% de la población estudiada; 12,5% de los pacientes solicitados).

Últimamente en España han coincidido dos cepas de virus influenza, el habitual H3N2 y el H1N1 (epidemia 2009 y 2010), ambos virus A. En España en la temporada 2011-2012, la tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad fue de 2.113,42 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 2.083,34 - 2.143,50). Aunque el 70% de las veces el pico de onda epidémica se suele alcanzar entre finales de diciembre y principios de enero, en esta temporada la actividad gripal fue moderada y tardía en relación a las epidemias estacionales de gripe previas, con el pico de máxima actividad gripal a mitad de febrero de 2012 y con circulación predominante del virus A (H3N2) según el sistema de vigilancia de la gripe en España de la Red General de Vigilancia Epidemiológica perteneciente al Instituto de Salud Carlos III. Estos datos son concordantes con los resultados obtenidos en nuestro estudio, hallando un 80% de virus influenza A subtipado H3N2, y cuatro de los cinco casos entre el 19 de febrero y 26 de marzo de 2012 (figuras 64-65).

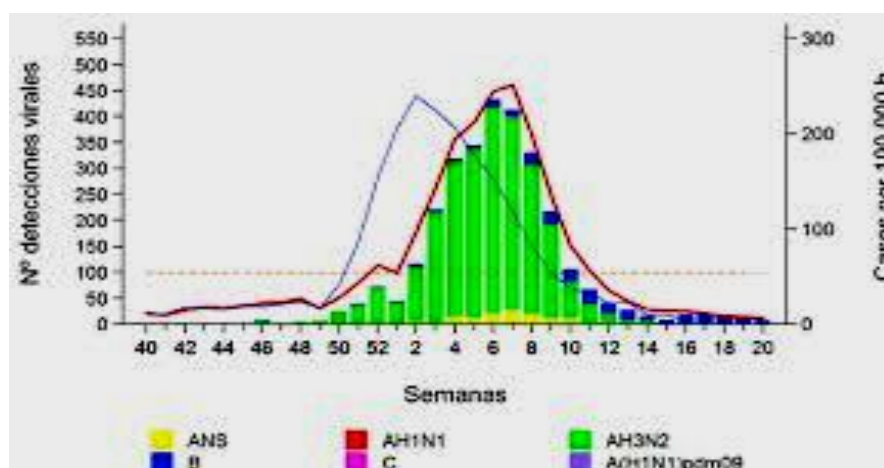


Figura 64 . Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales.

Temporada 2011-12. Sistemas centinela. España.

Fuente: CNE-SVGE Sistema de vigilancia de gripe en España.
http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20112012/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2011-12_v.septiembre2012.pdf

Las técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa han permitido determinar que la asociación entre virus y bacterias es frecuente en neumonías graves (Spindler et al. 2012). En nuestro estudio, coincidiendo con el pico epidémico

gripal, se concentraron un alto porcentaje de las NAC que tuvieron mala evolución a los 30 días. Entre el 6 de febrero y el 8 de marzo de 2012 se produjeron 9 fallecimientos por NAC, suponiendo el 30% de las muertes globales del estudio. Sin embargo, de los cinco pacientes con virus de la gripe que determinamos a través de técnicas de inmunocromatografía y reacción en cadena de la polimerasa, ninguno falleció a los 30 días. De los cinco, cuatro tenían entre 22 y 46 años y el quinto tenía 89 años. Todos tuvieron valores de NT-ProBNP por debajo de nuestro punto de corte (mínimo: 19 ng/l; máximo: 939 ng/l), siendo predominante el virus influenza A subtipado H3N2 (80%). Aunque el paciente más anciano pertenecía al grupo de riesgo Fine más alto (III) y era el único que tenía puntuación en la escala ATS/IDSA 2007 (1 punto por criterio menor), fue el paciente más joven (22 años) y sin factores de riesgo de mal pronóstico incluido un IMC de 27 el que peor evolucionó, precisando tratamiento en UCI durante 6 días.

Hay asociación clásica entre la infección por el virus influenza y la neumonía por *Staphylococcus aureus* (Kallen et al. 2009), encontrándose que el 10% (IC95%: 4,1%-19,5%) de los pacientes ingresados en Reino Unido por gripe estaban infectados concomitantemente por *S.aureus* (Lim et al. 2009). En ninguno de nuestros cinco pacientes con gripe confirmada se aisló dicha bacteria. En nuestra muestra el único paciente en el que se aisló conjuntamente con el virus influenza, una bacteria (neumococo positivo en antigenuria y cultivo de esputo), tuvo insuficiencia respiratoria (pO2 51) y criterios de sepsis grave, aunque ingresó en planta convencional y evolucionó correctamente.

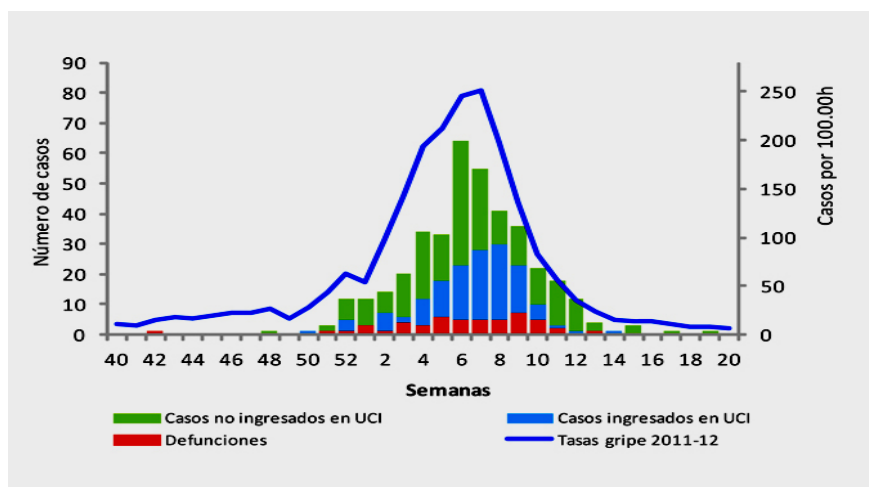


Figura 65. Evolución de casos graves hospitalizados confirmados de gripe según nivel de gravedad y tasa de incidencia semanal de gripe. Temporada 2011-12. España.

Fuente: CNE-SVGE Sistema de vigilancia de gripe en España.

También respecto a los meses de máxima asistencia destaca que 20 casos se advirtieron en agosto (7%) y 47 (16,4%) entre los meses estivales de julio, agosto y septiembre (figuras 66-67). La explicación puede estar relacionada con que el Hospital de Laredo es el hospital de referencia para una zona de Cantabria en la que la población flotante aumenta considerablemente los meses vacacionales. Durante estos meses veraniegos fallecieron únicamente 5 pacientes (16,7%) del total de la muestra. Según un estudio gestado en el Complejo Hospitalario de Pontevedra (Hospital Montecelo y Hospital Provincial) las neumonías neumocócicas más graves con bacteriemia se diagnostican mayoritariamente en los meses de invierno y primavera y menos en meses calurosos (Núñez Fernández et al. 2002).

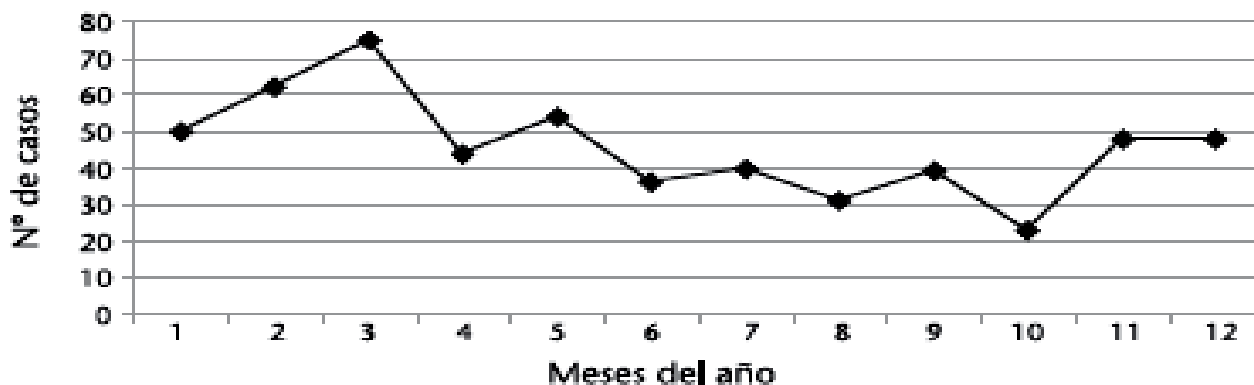


Figura 66. Distribución mensual de enero a diciembre (1 al 12) de los 550 pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias del Hospital General de Alicante.
Fuente: Llorens et al. 2009

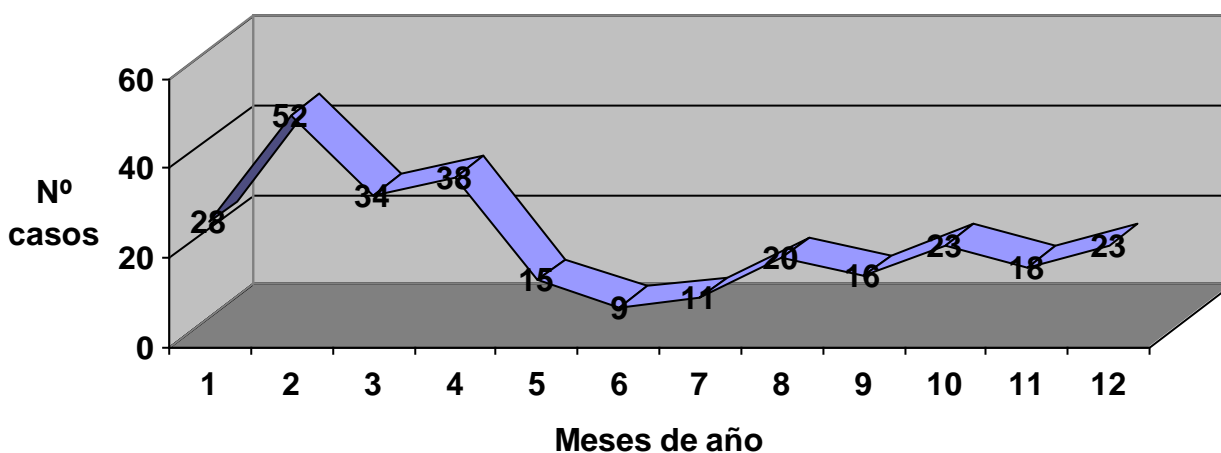


Figura 67. Distribución mensual de enero a diciembre (1 al 12) de los 287 pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias del Hospital de Laredo

6.2.6 Hora de asistencia

Respecto al momento en que se realiza la asistencia llama la atención el descenso de asistencias en horas de comida y cena, así como a partir de las 2 de la madrugada, posiblemente en relación con los hábitos de la población, siendo la mayoría de pacientes atendidos en el turno de mañana (47,4%).

6.2.7 Acercamiento al SUH

La NAC es una patología atendida muy frecuentemente en los SUH. En un estudio reciente en 49 urgencias hospitalarias españolas que determinó la patología infecciosa diagnosticada en los días 10 y 20 de cada mes durante un año, se atendieron 79.654 pacientes, de los cuales el 14,3% fueron procesos infecciosos. De entre las infecciones, las infecciones respiratorias de vías bajas constituyeron el 32,3%, siendo neumonías 1.083, es decir el 29,4% de éstas (9,5% de total) (Martínez Ortiz de Zárate et al. 2013). En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes acudieron directamente al hospital, sin pasar por el centro de salud (62,4%). Posiblemente se deba a que consideraron que era una situación grave que precisaba estudio en un servicio de urgencias hospitalario o también podría explicarse por la cultura de mal uso de las urgencias en nuestro país. Márquez Cabeza y colaboradores calculan que un 75,4% de pacientes acuden por iniciativa propia al hospital sin visitar previamente un servicio prehospitalario, siendo los motivos más frecuentes, pensar que no había accesibilidad a un servicio médico extrahospitalario (31,3%), considerar que había menos demora en la atención hospitalaria (23,8%) o porque deseaban una segunda opinión (14%) (Márquez Cabeza et al. 2007).

6.2.8 Comorbilidad

Si atendemos a la comorbilidad, se considera factor de riesgo para desarrollar neumonía: consumo excesivo de alcohol y tabaco, desnutrición, enfermedad pulmonar obstructiva, bronquiectasias, residencia en instituciones cerradas, insuficiencia renal, hepatopatía, enfermedad cardiovascular, DM, inmunocomprometidos por causa médica o farmacológica, asplenia anatómica o funcional, demencia y enfermedad cerebrovascular (Almirall et al. 2000; Polverino et al. 2011; Torres et al. 2013) (tabla 48).

En nuestra serie admiten consumir alcohol el 18,18% de los pacientes y manifiestan hábito tabáquico el 23,60%, porcentajes mayores que en el estudio multicéntrico de Menéndez y colaboradores, con 10,6% y 21,4% respectivamente (Menéndez et al. 2012), aunque un consumo menor de tabaco que el 35,1% del trabajo de Llorens (Llorens et al. 2009).

Si atendemos al último informe de la Oficina contra Drogas y Crimen de la ONU (UNDOC 2012), la prevalencia del consumo de alcohol a nivel mundial es del 42%. El observatorio español de la droga y toxicomanías perteneciente al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en su informe 2011 sobre la situación y tendencias de los problemas de drogas en España estima una prevalencia de consumo de alcohol en los últimos 12 meses en la población española entre 15-64 años, del 78,8% y consumo de tabaco del 42,8%, y en los últimos 30 días, 63,3% para el alcohol y 39,4% para el tabaco (www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed2011.pdf).

Los datos de nuestro estudio seguramente se encuentren minimizados por tratarse de pacientes con infección respiratoria que tienen que “confesar” a un médico que no es el suyo habitual, sus hábitos tóxicos. Así el porcentaje real de bebedores pudiera ser mayor. En nuestro estudio tenemos un porcentaje de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* medio (43%). El consumo de alcohol puede aumentar las probabilidad de padecer neumonía neumocócica (Polverino et al. 2011), aunque en nuestra muestra declaran consumo de bebidas alcohólicas “solo” un quinto del total.

Tabla 48. Etiología de la NAC según distintos factores de riesgo

FACTORES RIESGO	MICROORGANISMOS
Edad mayor 65 años	<i>Neumococo, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus</i>
EPOC, fumador	<i>Neumococo, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis</i>
Alcoholismo	<i>Neumococo, anaerobios, Klebsiella pneumoniae</i>
Residencia asistida	<i>Neumococo, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, bacilos gramnegativos aerobios, anaerobios, Chlamydia pneumoniae</i>
ECV, DM, HP, IR	<i>Neumococo, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, bacilos gramnegativos aerobios</i>
Aspiración	<i>Anaerobios</i>
Exposición a aves	<i>Chlamydia psittaci</i>
Gripe previa	<i>Infuenza, Staphylococcus aureus, neumococo, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae</i>
EEP	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i>
Obstrucción vía aérea	<i>Anaerobio, neumococo, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus</i>

Fuente: Modificado de: Pachón J, Alcántara J, Cordero E, Lama C, Rivero A. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Clin* 2003; 21(7):350-7.

Legenda: ECV, enfermedad cardiovascular; DM, diabetes mellitus; HP, hepatopatía; IR, insuficiencia renal; EEP, enfermedad estructural pulmonar (bronquiectasias, fibrosis quística)

Un estudio del Hospital Clinic de Barcelona asocia de forma independiente el consumo de alcohol y la infección por neumococo y neumonía grave (de Roux et al. 2006). El consumo de este tóxico también está relacionado con aspiración e infección por microorganismos anaerobios, estando el porcentaje de estos patógenos aumentado en nuestra serie (4%). Respecto a la relación clásica entre aspiración y neumonía por gérmenes anaerobios, algunos autores piensan que hay otros microorganismos implicados con más frecuencia. Hay autores que asocian la neumonía aspirativa con *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y neumococos en neumonía extrahospitalaria y con bacterias gramnegativas aeróbicas si se trata de neumonía nosocomial, pero encontrando poca implicación de gérmenes anaeróbicos (Almirall et al. 2007). Otros encuentran relación entre alcohol, aspiraciones y enterobacterias (Leroy et al. 1997; Logroscino et al. 1999), siendo esta la segunda etiología de nuestro estudio (20%). Posiblemente la alta tasa de microorganismos anaerobios y enterobacterias esté en relación con la edad de nuestros pacientes.

En nuestro trabajo las principales comorbilidades asociadas fueron HTA (41,8%) y DM (19,5%, 19,2% por DM-2 y 0,3% por DM-1). Quizá pueda deberse a la edad media avanzada de los pacientes (>65 años) de nuestra muestra, teniendo estas dos enfermedades una gran prevalencia en ese extracto de la población general. La HTA presenta una prevalencia en nuestro país de casi el 40% de los adultos y de más del 60% en mayores de 60 años (Banegas. 2005). Mientras que la DM-2, según los datos del estudio diab.es iniciativa del Centro de investigación biomédica en red de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM) perteneciente al Instituto de Salud



Carlos III, la Sociedad Española de Diabetes (SED) y Federación Española de Diabetes (FED) presentados en abril de 2011 en el Congreso de la Sociedad Española de Diabetes de Málaga, tiene una prevalencia en España del 12% en pacientes mayores de 18 años (<http://www.ade.cat/not/not-271.pdf>).

Además, estudios sobre NAC realizados en servicios de urgencia hospitalaria sobre pacientes ingresados obtienen resultados similares al nuestro, con porcentajes del 22,7% (Llorens et al. 2009) y 21,4% (Menéndez et al. 2012). Algunos autores encuentran mayor frecuencia de bacteriemia por neumonía neumocócica en diabéticos (Marrie et al. 1992).

En nuestro estudio la enfermedad obstructiva respiratoria incluyendo EPOC y asma fue la tercera comorbilidad más frecuente (18,5%). Mandell y colaboradores consideran a la EPOC uno de los principales factores de riesgo para desarrollar NAC (Mandell et al. 2007), aunque los porcentajes son variables dependiendo de los estudios. En España un estudio sobre 4.274 pacientes con EPOC en la población general de entre 40 y 80 años, dirigido por el Dr. Miravittles habla de una prevalencia de NAC en EPOC de 10,2 % (Miravittles et al. 2009). Ruiz de Oña y colaboradores en un estudio retrospectivo realizado en un hospital de 300 camas que cubre a una población de 150.000 pacientes, encontraron que de 129 pacientes ingresados por NAC, 43 (33,3%) asociaban EPOC (Ruiz de Oña et al. 2003). En un reciente estudio realizado en el Hospital Universitario de Fuenlabrada situaron la EPOC como la comorbilidad más frecuente de los pacientes diagnosticados de NAC en su serie (32,5%) (Hinojosa Mena-Bernal et al. 2011). García-Vázquez y colaboradores determinan que un 30,3% de los pacientes ingresados con NAC son EPOC (García-Vázquez et al. 2010). Llorens y colaboradores en un estudio descriptivo prospectivo sobre 550 pacientes con NAC recogidos en un servicio de urgencias obtienen unos resultados similares, aunque mayores a los nuestros. Objetivan que el 22,5% de los pacientes tenían antecedentes personales de EPOC (Llorens et al. 2009). El número bajo de EPOC en una muestra como la nuestra en la que los pacientes tienen una elevada edad media, pudiera relacionarse con infradiagnóstico de EPOC en nuestra área.

La EPOC aparece en toda la literatura asociada a neumonía, en especial por *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (Lim et al. 2009), quizá en relación con la alteración de las defensas locales pulmonares en estos pacientes. Gutiérrez y colaboradores apreciaron que el 53,7% de los pacientes con NAC tenían una o más enfermedades subyacentes, sobre todo EPOC, DM y demencia (Gutiérrez et al. 2005).

En un estudio del Hospital Clínic de Barcelona sobre 124 pacientes que tiene como uno de sus objetivos evaluar la evolución de los pacientes EPOC hospitalizados por NAC, no encontraron un aumento de mortalidad (8%) en este tipo de pacientes (Torres et al. 1996). Hay trabajos que demuestran que hay diferencias significativas entre los pacientes con NAC en los que se valora inicialmente la oxigenación según sean EPOC o no (Menéndez et al. 2012). Sin embargo, cuando el estudio se realiza sobre pacientes con NAC graves que precisan ingreso en UCI aumenta la comorbilidad y los porcentajes de mortalidad por EPOC, al 27% (Sabatier et al. 2010), 28% (Marrie et al. 2007) o 37% (Bodí et al. 2005), muchas veces por la mayor predisposición de estos pacientes a sufrir neumonías por *Pseudomonas* al tener mayor posibilidad de estar colonizados por dicho germen (Rello et al. 2006). Curiosamente en nuestra muestra encontramos diferencias significativas entre los pacientes con antecedentes de EPOC y asma con NAC que evolucionan bien y los que fallecen en los primeros 30 días, con mayor porcentaje de enfermedad pulmonar crónica entre los supervivientes (20,2% vs 3,3%). Este resultado es difícil de interpretar, pudiendo estar relacionado con un error aleatorio en nuestra muestra.

Una de las conclusiones del estudio de Gutiérrez y colaboradores fue la alta prevalencia de la demencia como enfermedad subyacente (Gutiérrez et al. 2005). En nuestro trabajo la demencia también era una de las causas principales de comorbilidad (11,5%).

No encontramos diferencias significativas entre los pacientes con antecedentes personales de neoplasia y que sobreviven o fallecen en los primeros 30 días por la neumonía (7,4% vs 13,3%, $p=0,279$), pero llama la atención que de los doce pacientes con neoplasias génito-urinarias (todas prostáticas excepto una renal, otra vesical y otra de vulva) fallecen cuatro (33,3%). Este alto porcentaje podría deberse a la presencia de gérmenes no habituales. De estos 12 casos en tres de las neoplasias prostáticas se aísla patógeno (neumonoco, E.coli y Clostridium perfringens). Aunque de estos tres microorganismos, dos son no habituales, estos tres pacientes fueron ingresados y evolucionando favorablemente.

Un 8% de los pacientes de nuestro estudio tenían antecedentes personales de insuficiencia cardiaca. Hay estudios que relacionan la insuficiencia cardiaca y etiología viral de la NAC. Un estudio español sugiere un mayor riesgo significativo de sufrir una neumonía viral pura (31%) en comparación con etiología mixta (8%) o neumocócica (2%), en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (31%) (de Roux et al. 2004).

En definitiva, los datos epidemiológicos en estudios de nuestro entorno aportan resultados similares a los nuestros respecto al estado previo de salud. Como podemos ver en la tabla 49, en un reciente estudio prospectivo observacional multicéntrico liderado por la Dra. Menéndez del Hospital Universitario de la Fe de Valencia, en el que participaron 13 hospitales del SNS con una cohorte original de 3.474 pacientes con NAC, así como en un estudio descriptivo prospectivo sobre 550 pacientes realizado en el SUH del Hospital General Universitario de Alicante, obtienen datos epidemiológicos compatibles con nuestra serie (Menéndez et al, 2012) (tabla 49).

Tabla 49. Comparativa datos epidemiológicos de Llorens et al. 2009, Menéndez et al. 2012 y Laredo 2012-2013

Datos	Llorens 2009	Menéndez 2012	Laredo 2012-2013
Epidemiológicos			
Edad	60,3 años DE: 20,8 años	66,1 años DE: 18,2 años	66,06 años DE: 21,4% años
Sexo (M/V)	34,5%-65,5%	34%-66%	42%-58%
Hábito tabáquico	35,1%	21,4%	23,60%
Consumo OH	13,5%	10,6%	18,18%
EPOC	22,5%	24,4%	18,5%
DM	22,7%	21,4%	19,5%
Hepatopatía	-	3,8%	2,8%
Cardiopatía	19,6%	14,3%	16,4%
Insuficiencia renal	9,6%	6,5%	5,6%
Neoplasia	9,6%	5,5%	8%
Enfermedades SNC	-	10,7%	6,3%

Leyenda: M, mujer; V, varón; OH, alcohol; DM, diabetes mellitus; SNC, sistema nervioso central; DE, desviación estándar

6.2.9 Convivencia con animales

Si atendemos a la convivencia con animales, hay asociación entre la exposición a determinados animales y la infección por algunos gérmenes causantes de neumonía. Hay relación entre neumonía por *Chlamydia psittaci* y la inhalación de restos orgánicos de pájaros, produciéndose el contagio por aspiración del polvo de plumas, heces u orina de aves infectadas o secreciones respiratorias que contengan el microorganismo. También hay relación con *Coxiella burnetii*, que se transmite por inhalación de partículas contaminadas por secreciones de gatos, vacas y ovejas, por ingestión de leche contaminada y por inhalación de polvo contaminado con esporas proveniente de placenta de animales infectados (tabla 50). La *Francisella tularensis* se relaciona con el contacto directo con conejos, liebres, topillos y palomas.

En nuestra serie 13 pacientes (4,54%) convivían con aves, 17 (5,92%) con ovejas, cabras, vacas y gatos y 2 con conejos (0,70%). Al no realizar sistemáticamente serología para gérmenes atípicos, no pudimos saber si había relación etiológica.

Tabla 50. Gérmenes más frecuentes asociados con animales (BTS Standards of Care Committee, 2001)

Exposición a pájaros	<i>Chlamydia psittaci</i>
Exposición a animales de granja, gatos	<i>Coxiella burnetii</i>

Leyenda: BTS, British Thoracic Society

6.2.10 Microorganismos implicados

Si atendemos a las características microbiológicas, consideramos la etiología de la neumonía definitiva si se aislaba una bacteria patógena en hemocultivos en ausencia de un foco extrapulmonar, se aislaba un patógeno respiratorio habitual en un cultivo de esputo que cumplía los criterios de Murray-Washington, es decir, se visualizaban más de 25 PMN y menos de 15 células epiteliales por campo de 100 aumentos (Van Scoy. 1977), se diferenciara por tinción de Gram, la antigenuria fuera positiva para *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*, positividad para *Streptococcus beta-hemolítico grupo A* por determinación rápida y cultivo posterior y *virus influenza* positivo por test rápido de inmunocromatografía y diagnóstico molecular por técnicas de amplificación genómica por métodos de reacción en cadena de la polimerasa.

En nuestro estudio se consiguió diagnóstico etiológico en 43 pacientes (14,98%), determinándose 14 gérmenes en 51 muestras. Menor proporción que en otras series españolas que revelaban la etiología de cerca de la mitad de los casos (Almirall et al. 2000; Gutierrez et al. 2005; Llorens et al. 2009; Cillóniz et al. 2011) (tabla 51-52), lo que se puede deber a que en nuestro estudio, al no ser la determinación etiológica parte de nuestros objetivos, no hubo una alta intensidad a la hora de la búsqueda del agente causal. No se realizaron serología para bacterias atípicas, serología para virus respiratorios, cultivo micológico/actinomicetal, técnicas de estudio microbiológico invasivas como Gram, cultivo, antígenos, pruebas de biología molecular en líquido pleural



ni muestras respiratorias por lavado broncoalveolar, catéter telescopado, aspirado traqueal, biopsia bronquial o transbronquial ni biopsia a cielo abierto.

En un estudio español en el que se realizaban estudios microbiológicos similares a los nuestros (hemocultivos, antigenuria en orina y cultivo de esputo), no se identificó germen en el 73,5% de 800 pacientes (Julián Jiménez et al. 2013).

En nuestra cohorte fue el neumococo el patógeno más frecuentemente aislado, determinándose en 22 muestras de 18 pacientes, representando el 42,9% de los hemocultivos positivos y el 35,7% de los cultivos de esputo positivos, así como el 80% de las muestras en las que aparecieron antígenos positivos en orina. Es decir, se aisló en 18 de los 43 pacientes en los que se consiguió diagnóstico etiológico (42,9%). Los gérmenes implicados en la NAC varían según la edad, la comorbilidad y características del paciente, el test diagnóstico empleado, la resistencia antibiótica, la gravedad de la enfermedad y el lugar donde se proporcionan los cuidados, pero a pesar de las variaciones entre las regiones de Europa, en nuestro continente se mantiene el *Streptococcus pneumoniae* como el patógeno más frecuentemente aislado, como indica un metaanálisis publicado en 2013 que evaluaba a 24.410 pacientes obtenidos de 77 artículos entre 1990 y 2011 (Rozenbaum et al. 2013).

Cillóniz y colaboradores en un reciente estudio prospectivo español realizado a lo largo de 12 años que involucraba a 3.523 pacientes con NAC, apuntan al neumococo como el germen más frecuente en todos los niveles asistenciales (Cillóniz et al. 2011). Julián Jiménez y colaboradores determinaron que el neumococo fue el 58,17% del total de microorganismos aislados (Julián Jiménez et al. 2013).

Gutiérrez y colaboradores encontraron como organismo más frecuente en los pacientes ambulatorios, los pacientes ingresados en el hospital, y los pacientes que murieron, ya sea como un patógeno único o combinado con otro, al *Streptococcus pneumoniae* (Gutiérrez et al. 2005).

También en los servicios de urgencias hospitalarios el neumococo es el germen más aislado. Llorens y colaboradores aislan en el 48,3% de las muestras al neumococo (Llorens et al. 2009) y Ferré y colaboradores en un estudio realizado en el SUH del Hospital Universitario de Bellvitge sobre 608 pacientes, al 45% (Ferré et al. 2010). La Dra. García Vázquez en un estudio descriptivo sobre 211 pacientes aisla en grados I-III de Fine un 77,8% de neumococos por 68,2% en los de clase IV-V (García Vázquez et al. 2010).

En un estudio realizado en NAC que se manejaron sin ingresar en GB sobre 236 pacientes se determinó neumococo en el 36% (IC: 29,9-42,1), mientras que en 5 estudios sobre NAC en 1.137 pacientes ingresados, se aisló en el 39% (IC: 36,1-41,8) (Lim et al. 2009). Aglutinando todos estos datos podemos considerar que en nuestra muestra el porcentaje de microorganismos aislados es bajo y el porcentaje de neumococos aislados es medio.

Tabla 51. Comparación de los gérmenes aislados en H. Laredo y estudios de Llorens et al. 2009 y Ruiz et al. 1999

MICROORGANISMO	Llorens 2009 (%)	Ruiz 1999 (%)	Laredo (n-%)
Neumococo	48,3%	29%	22/51 43%
Mycoplasma pneum.	12,4%	-	-
Chlamydia pneumon.	-	7%	-
Otros atípicos	6,2%	-	-
Legionella pneum.	5,2%	8%	2/51 4%
Virus respiratorios	-	10% (gripe)	5/51 10%(gripe)
Haemophilus influen.	9,5%	11%	2/51 4%
Bacilos entéricos gram negativos	7,6%	6%	10/51 20%
Staphylococcus aureus	-	-	3/51 6%
Pseudomonas aerugin.	2,3%	5%	2/51 4%
Anaerobios	-	-	2/51 4%
Polimicrobianas	-	-	8/51 16%
Varios	8,1%	-	3/51 6%

Leyenda: En verde el germen más frecuente; en rojo el segundo germen más frecuente; en amarillo el tercer germen más frecuente

En nuestra serie el segundo patógeno determinado fue el virus influenza, positivo en 5 pacientes por inmunocromatografía/reacción en cadena de la polimerasa, seguido de *Escherichia coli* (4 pacientes) que fue aislado en el 14,3% de los hemocultivos y en el 14,3% de los cultivos de esputo, y *Klebsiella pneumoniae* (4 pacientes) en el 14,3% de hemocultivos y el 7,1% de cultivos de esputo. Con menor frecuencia se aislaron *Staphylococcus aureus meticilin-resistente* (2 pacientes) en el 7,1% de hemocultivos y el 7,1% de esputos positivos, *Legionella* con antigenuria positiva en 2 pacientes y *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* positivos en 2 cultivos de esputo cada uno.

Dentro de los virus como agentes etiológicos en NAC, el más frecuente en el adulto es el virus influenza seguido del *virus respiratorio sincitial* (VRS), *rinovirus* y *parainfluenza*, siendo menos frecuente *adenovirus*, *varicela* y *metaneumovirus* (Jennings et al, 2008). En nuestro estudio, de los pacientes en los que se consiguió determinar el patógeno, el 10% fue causado por el *virus influenza*, sin saber qué peso podrían tener otros virus, al no realizarse más estudios virales.

Los porcentajes de cada microorganismo o familia microbiológica de la que se consigue diagnóstico etiológico en nuestro estudio es similar a la literatura, salvo en el porcentaje de enterobacterias, infecciones polimicrobianas, SAMR y anaerobios, en que es más elevado. A pesar de la incidencia de estos gérmenes más agresivos en posible relación con la edad y cuidados sociosanitarios, no encontramos aumento de la mortalidad.

Tabla 52. Comparación de los gérmenes aislados en Hospital Laredo y estudios de Cillóniz, Marrie y Woodhead

MICROORGANISMO	Cillóniz/Marrie/ Woodhead % Ambulatorio	Cillóniz/Marrie/ Woodhead % Hospital	Cillóniz/Marrie/ Woodhead % UCI	Laredo n-%
Neumococo	35/14/19	43/25/26	42/17/22	22/51 43%
Mycoplasma pneum.	17/16/-	3/6/-	2/-/-	-
Coxiella burnetii	7/-/-	2/-/-	1/-/-	-
Legionella pneum.	6/2/2	8/3/4	8/10/8	2/51 4%
Chlamydophila pneum	6/12/-	3/3/-	3/-/-	-
Atípicos	30/28/22	8/9/18	6/-/3	
Virus respiratorios	9/15/12	12/10/11	10/4/5	5/51 10%
Haemophilus influen	5/1/3	5/5/4	3/3/5	2/51 4%
Bacilos entéricos gram negativos	1/-/-	2/-/3	1/5/7	10/51 20%
Staphylococcus aureus	1/-/-	2/-/1	2/5/8	3/51 6%
Pseudomonas aerugin.	1/-/-	4/-/-	5/-/-	2/51 4%
Anaerobios	-/-/-	-/-/-	-/-/-	2/51 4%
Polimicrobianas	9/-/-	13/-/-	22/-/-	8/51 16%
Varios	4/-/-	3/-/-	6/-/-	3/51 6%

Leyenda: Verde, germen más frecuentemente aislado; Rojo, segundo germen más frecuente; Amarillo, tercer germen más frecuente.

Modificado de: Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarras A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011; 66:340-6. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J*. 2002; 20 Suppl 36:20-7. Marrie TJ, Bartlett JG, Thorner AR. Epidemiology, pathogenesis and microbiology of community-acquired pneumonia in adults, UpToDate. URL: <http://www.utdol.com/home/index.html>

En nuestra muestra se aislaron *Staphylococcus aureus* en un 6% de los casos, todos meticilín resistentes. Un porcentaje elevado teniendo en cuenta que se tratan de NAC, si lo comparamos con el 12,2% de SAMR que se aíslan en un estudio bacteriológico en 73 hospitales de 10 países asiáticos sobre neumonías intrahospitalarias y asociadas al respirador, donde el patógeno más común fue el *Staphylococcus aureus* seguido de *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* (Chung et al. 2011). Las guías de práctica clínica sitúan al *Staphylococcus aureus* como un germen poco frecuente en las NAC y más relacionado con NIH y NAV (Lim et al. 2009; Menéndez et al. 2010; Spindler et al. 2012). Algunos estudios realizados en neumonías asociadas a cuidados socio-sanitarios otorgan a la infección por *Staphylococcus aureus* hasta el 11,6% de aislamientos (8,5% meticilín-resistentes) (Fang et al. 2011). En nuestro estudio, de los tres pacientes en que se aisló SAMR, fallecieron dos. Uno con cultivo de esputo positivo y otro con hemocultivo positivo, de 101 y 86 años respectivamente, ambos dementes y con NT-ProBNP elevado (5.769 y 31.158 ng/l respectivamente). En el paciente que sobrevivió se aisló el SAMR en



esputo, tenía 75 años y antecedentes de EPOC y linfoma además de padecer una condensación multilobar, que sin embargo tenía niveles en sangre bajos de NT-ProBNP (328 ng/l). Un estudio español encuentra porcentajes de *Staphylococcus aureus* en pacientes con neumonía que acuden desde su domicilio iguales a los nuestros (6%) (Martínez Maragón et al. 2004), mientras que Carratalá y colaboradores no aislan ningún paciente con este germen en las NAC, y el 2,4% en las NACS, ninguno meticilín-resistente (Carratalá et al. 2007). En nuestra muestra fueron el 100% MR, posiblemente de ahí su mortalidad (66,6%). Pachón y colaboradores tampoco encuentran que el *Staphylococcus aureus* sea un patógeno frecuente en NAC, representando el 1,7% de los 2.145 casos estudiados (Pachón et al. 1998) (tabla 53).

Tabla 53. Porcentaje de *Staphylococcus aureus* en estudios sobre neumonía

ESTUDIOS	NAC	NACS	NAD	NAR	NIH
Pachón 1998	1,7				
Lim 2001	1(2)			0(0)	
El Solh 2001			0(0)	3(21)	
Martínez Maragón 2004			6	12	
Carratalá 2007	0(0)	2,4(0)			
Kothe 2008			1	2,3	
Maruyama 2008				4	27,2
Shindo 2009	6,1(14,3)	9,9(35,7)			

Leyenda: Entre paréntesis porcentaje de SAMR. NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NACS: neumonía asociada a cuidados de salud; NAD: neumonía adquirida en domicilio; NAR: Neumonía adquirida en residencia; NIH: neumonía intrahospitalaria; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Enterobacter cloacae*, todas ellas pertenecientes a la familia de las enterobacterias, componen el 20% de las muestras aisladas en nuestra serie, constituyendo un porcentaje muy elevado respecto a otros estudios. Habitualmente los bacilos gramnegativos aerobios son una causa infrecuente de NAC. Pachón y colaboradores exponen una frecuencia de 1,2% para *Klebsiella spp.* y 0,8% para *Escherichia coli*, porcentaje que aumenta al 11,8% en NAC graves (Pachón et al. 1998). Llorens y colaboradores en un estudio epidemiológico prospectivo realizado en el Hospital General Universitario de Alicante durante un año y sobre 550 pacientes atendidos en el SUH, aislan un 7,6% de enterobacterias (Llorens et al, 2009), 6% Ruiz en un estudio sobre 395 pacientes (Ruiz et al. 1999) y 1-2% Cillóriz en un estudio sobre 3.523 neumonías en los que se aisló el microorganismo causal en 1.463 pacientes (Cillóriz et al. 2011). Hay estudios que mantienen que más que la edad (Logroscino et al. 1999), es la comorbilidad, especialmente la pulmonar como padecer EPOC, la que determina la predisposición a la infección por bacilos gram negativos (Falguera et al. 2009; Llorens et al. 2009; Riquelme et al. 1996). Sin embargo en nuestra muestra el porcentaje de pacientes con antecedentes personales de EPOC no es alto. En nuestra serie no tenemos un exceso de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y sin embargo se aísla un alto porcentaje de enterobacterias. Puede deberse a que al no investigar patógenos atípico se magnifique el porcentaje del resto de microorganismos. También podría estar relacionado con la edad avanzada de nuestros pacientes o al alto porcentaje de pacientes con alteración esfinteriana y sensorial por demencia (11,5%) y patología vascular cerebral (6,3%), lo que podría suponer una mayor predisposición a padecer infecciones por este tipo de bacterias. Estos pacientes pueden proceder de centros asistidos, variable que no está recogida en nuestra población. De todas formas hay controversia respecto a las neumonías de pacientes que provienen de residencias asistidas.

Morin y Hadler en 2001 fueron los primeros en definir infección asociada a cuidados sanitarios (Morin et al. 2001). Las primeras sociedades científicas que introdujeron el concepto de neumonía asociada a cuidados socio-sanitarios (NACS) fueron la ATS/IDSA en su guía de práctica clínica del 2005 donde la definieron como la neumonía que se presenta en pacientes hospitalizados durante dos o más días en los 90 días previos, residentes en centros de larga estancia, convivientes con portadores crónicos de patógenos multirresistentes o en tratamiento ambulatorio endovenoso, quimioterápico, hemodiálisis o cuidados domiciliarios de úlceras, heridas y lesiones cutáneas en los últimos 30 días. Para algunos autores las NACS representan entre el 17,3%-67,4% de las NAC (Carratalá et al. 2007; Kollef et al. 2005; Micek et al. 2007; Shindo et al. 2009; Shorr et al. 2008; Vendetti et al. 2009). Afecta a pacientes de mayor edad, con mayor riesgo de broncoaspiración y más enfermedades crónicas (Carratalá et al. 2007). Aunque sí parece que NACS cursa con mayor mortalidad, más días de ingreso en hospital y mayor gasto sanitario que NAC (Carratalá et al. 2007; Kollef et al. 2005; Micek et al. 2007; Shindo et al. 2009; Shorr et al. 2008; Vendetti et al. 2009), hay autores que piensan que se debe principalmente al estado funcional de los pacientes más que a la etiología infecciosa (Lim et al. 2001a; Martínez Moragón et al. 2004) encontrando una distribución patogénica similar entre los pacientes con neumonía que provienen de su domicilio particular y los que provienen de una residencia, con porcentajes de patógenos resistentes y de ineficacia terapéutica similares (Kothe et al. 2008).

La guía ATS/IDSA 2005 propone tratar todas estas entidades tan heterogéneas que componen las NACS como si fuesen neumonías intrahospitalarias (NIH), con antibióticos de amplio espectro combinados para cubrir gérmenes multirresistentes. Pero hay discrepancia entre autores en torno al concepto de NACS, con discordancias entre la corriente americana y la europea. Algunos autores europeos piensan que el concepto se basa en diferentes definiciones poco predictivas de patógenos resistentes a múltiples fármacos. No confían en la definición de NACS, argumentando que se apoyaron principalmente en datos, aunque sobre 3.109 pacientes, retrospectivos y de USA (Kollef et al. 2005), así que no recomiendan implementar en la práctica clínica tratamientos antibióticos empíricos a este tipo de pacientes generando un exceso de tratamiento, con lo que conlleva a nivel de presión antibiótica y gasto sanitario (Carratalá et al. 2007; Ewig et al. 2010; Ewig et al. 2012).

Otros investigadores dudan si se trata de una patología real y también les preocupa que el tratamiento empírico pueda generar mayores tasas de resistencias (Depuydt et al. 2014; López et al. 2012; Vallés et al. 2014; Yap et al. 2013). El tratamiento antibiótico empírico recomendado a NAC, sería apropiado para el 90% de las NACS de la población de un estudio realizado sobre 726 pacientes de una UCI del Hospital de Sabadell (Vallés et al. 2014). Además la incidencia de patógenos multirresistentes es mucho menor de lo que suponía la guía ATS/IDSA 2005, y estos patógenos no parecen ser la causa del aumento de mortalidad en estos pacientes (Ewig et al. 2012). Así que es posible que los pacientes en los que se aislaron enterobacterias procedan de residencias, pero esto no quiere decir con seguridad que se trate de una patología diferente a la NAC y que deban tener peor pronóstico. Posiblemente el no haber determinado si los pacientes provenían de una residencia de cuidados no invalide los resultados ya que la mortalidad en esta submuestra de pacientes infectados por enterobacterias es similar incluso menor a la mortalidad global de nuestra población. De los diez pacientes en que se aislaron enterobacterias, se ingresaron todos, falleciendo únicamente 1 (10%). Cinco pacientes con sepsis grave sobrevivieron a los 30 días. El paciente que falleció, de 95 años, el más anciano de los diez, con shock séptico y la mayor puntuación PSI del estudio (230 puntos), cuando la media de PSI de los pacientes de estrato de riesgo V era de 109

puntos. En un estudio realizado por Marrie y colaboradores en 5 hospitales de Pittsburg, Boston y Hallifax, en el que comparan pacientes con NAC por *E. coli*, uno de los procesos virulentos extraintestinales que puede producir esta bacteria (Smith et al. 2007), y el resto de microorganismos implicados en NAC, no se encontraron diferencias de mortalidad a los 90 días. Además observaron que los pacientes con *E. coli* eran más frecuentemente ancianos y convivientes en residencias con cuidados asistidos (Marrie et al. 1998). Resultados coincidentes con nuestra serie, donde la edad media de nuestros 10 pacientes era muy elevada (79,9 años).

Al no tener un alto porcentaje de pacientes con EPOC, podríamos pensar que el número de casos en el que se aislará *Haemophilus influenzae* pudiera ser bajo ya que esta bacteria es la que más comúnmente produce exacerbaciones de EPOC (Eldika et al. 2006), sin embargo no ocurre en nuestra muestra. La explicación puede estar relacionada con que *Haemophilus influenzae* es uno de los gérmenes más implicados en las reagudizaciones de los pacientes con EPOC, pero algunos autores no tienen claro que *Haemophilus influenzae* sea más propenso a causar neumonía entre estos pacientes (Lim et al. 2009). Un estudio prospectivo multicéntrico español sobre 124 pacientes con NAC en EPOC encontró como primera causa etiológica al neumococo (43%), relegando al *Haemophilus influenzae* al tercer lugar junto con *Legionella pneumophila* (9%) y después de la *Chlamydia pneumoniae* (12%) (Torres et al. 1996). File y colaboradores describen la progresión desde una reagudización EPOC hasta NAC revisando 1.154 pacientes (343 con NAC y 811 con exacerbación de EPOC). El análisis mostró que en los pacientes con EPOC reagudizado que desarrollaban una neumonía, se aislaba mayoritariamente *Streptococcus pneumoniae*, mientras que *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* se relacionaban más con la agudización de la EPOC sin condensación (File et al. 2009). Además *Haemophilus influenzae* se aísla con mayor frecuencia en pacientes muy añosos (Torres et al. 1996). Fernández-Sabé en 2003 encuentra diferencias respecto a estos microorganismos en 305 pacientes mayores de 80 años y 1.169 menores (Fernández-Sabé et al. 2003). En nuestra serie, los dos pacientes en los que aislamos *H. influenzae* eran mayores de 65 años (83 y 68 años). Es decir la baja incidencia de EPOC se puede compensar con la edad elevada de nuestra muestra equilibrando la incidencia de *Haemophilus influenzae*.

Encontramos un bajo porcentaje de *Legionella pneumophila*, posiblemente debido a que utilizamos para el diagnóstico antigenuria en orina pero no pruebas serológicas sanguíneas ni de otro tipo.

La frecuencia en que están implicados los microorganismos anaerobios se estima en un 10% (Pachón et al, 2003). En nuestro estudio se aislaron en el 4% de muestras. Habitualmente estos agentes infecciosos están relacionados con pacientes que tienen riesgo de sufrir broncoaspiraciones como alcoholismo, tabaquismo, desnutrición, mala higiene dental, tratamiento antibiótico, utilización de aerosoles, portadores de sonda nasogástrica, aumento de pH gástrico, IOT, disfagia orofaríngea funcional y sobre todo pacientes ancianos, donde anaerobios y *Haemophilus influenzae* se han descrito con mayor frecuencia (Torres et al. 1996).

En un estudio sobre 95 pacientes de una residencia asistida con edad superior a 65 años que requirieron ingreso en UCI por neumonía aspirativa, se obtuvo diagnóstico etiológico en 54, de los cuales el 20% eran anaerobios (El-Solh AA et al. 2003).

Teniendo en cuenta que 106 de nuestros pacientes (36,9%) eran de 80 o más años y con un alto porcentaje de demencia (11,5%) y enfermedades neurológicas (6,3%), aumenta el riesgo de aspiración y crecimiento de estos microorganismos.

Pseudomonas aeruginosa está relacionada con aumento de riesgo de infección en pacientes EPOC grave con un FEV1 menor al 35%, más de cuatro ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, bronquiectasias y neutropenia severa (Fujitani et al. 2011). Pachón determina que *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno poco frecuente en NAC (0,5%), pero más usual en neumonías graves con el 3,8% (Pachón et al. 1998), valor más cercano a nuestros resultados (4%), lo que nos puede hacer pensar que tratamos neumonías más graves. Afirmación que no se refrenda por el índice PSI y mortalidad. En nuestro estudio los dos pacientes en que se aisló este germen cumplían como antecedentes personales ser EPOC. Fueron pacientes de 76 y 78 años que ingresaron y evolucionaron bien, siendo dados de alta a los 8 y 30 días respectivamente.

La frecuencia de infecciones polimicrobianas es muy variable en función de la sistematización de la búsqueda del agente causal. Las NAC de nuestra población tienen un 16% de infecciones polimicrobianas, encontrándose en el rango alto respecto a estudios de nuestro entorno, 5,7% en el estudio de Gutiérrez y colaboradores (Gutiérrez et al. 2005), 9% en NAC ambulatorias y 13% en NAC ingresadas en planta convencional (Cillóniz et al. 2011). Sin embargo a pesar de que en nuestra muestra la tasa de infecciones polimicrobianas sea elevada, la mortalidad es similar a lo que indica la bibliografía, posiblemente por el alto porcentaje de pacientes que ingresamos, y por tanto tratamiento endovenoso más agresivo al que son sometidos.

6.2.11 Grupos de riesgo

Si atendemos a los porcentajes de los grupos Fine, en nuestro estudio un 60,97% de pacientes eran incluidos en los grupos de riesgo I a III de Fine, es decir pacientes potencialmente no graves. Un porcentaje alto respecto a estudios realizados en SUH de nuestro entorno (tabla 54). Por lo tanto, tenemos un alto porcentaje de pacientes mayores de 65 años, y sin embargo un alto porcentaje de pacientes de bajo riesgo según PSI. Dado el peso de la edad en la EPG de Fine, el resto de criterios del índice PSI deben tener menor puntuación, orientándonos hacia pacientes con poca patología basal y/o poca gravedad clínico-analítica-radiológica.

Tabla 54. Comparación de los pacientes de grado PSI I-II-III	
ESTUDIOS	PSI I-III
Llorens 2009	62,5%
Cillóniz 2011	46%
Delgado 2012*	
Año 2006*	60%
Año 2007*	57%
Año 2008*	40%
Julián-Jiménez 2013	51,75%
Laredo 2012-2013	61%

Leyenda: *Estudio realizado en el servicio de urgencias del Hospital Universitario de Álava durante 3 años consecutivos (2006-2008) y en el que se estudiaron 110, 186 y 161 pacientes respectivamente

6.2.12 Ingresos

Si atendemos al porcentaje de ingresos hospitalarios, aunque las guías hablan de 20-40% de ingresos (Spindler et al. 2012; Lim et al. 2009), puede haber grandes variaciones según los países estudiados en función de la diferente asunción de tareas en los estratos de la estructura sanitaria, criterios de derivación e ingreso. Las tasas de hospitalización europeas oscilan entre el 20 y 35%, de las que el 6-10% requieren ingreso en UCI (Blanquer et al. 2010).

En estudios Españoles encontramos altos niveles de ingresos (Almirall et al. 2000). El porcentaje de ingresos en nuestra muestra también es elevado (70,4%), aunque con un bajo porcentaje de ingresos en UCI (2,8%). El número de ingresos en estudios recientes de nuestro entorno, es alto y similar al nuestro, Hinojosa 83,3% (Hinojosa Mena-Bernal et al. 2011), 77% Llorens (Llorens et al. 2009), 59% Julián Jiménez (Julián Jiménez et al. 2013), 85% Cillóniz (Cillóniz et al. 2011), 71%, 62% y 84% en tres años consecutivos en un estudio realizado en el Hospital Universitario de Álava (Delgado et al. 2012), también con bajos ingresos en UCI, 4,22% (Hinojosa Mena-Bernal et al. 2011), 2,8% (Llorens et al. 2009), y mayores en el estudio del Complejo Hospitalario de Toledo con el 9% (Julián Jiménez et al. 2013). El porcentaje fluctuante de ingresos en UCI puede deberse a la singularidad de los criterios aplicados para ser admitido en este tipo de unidades, donde el estado funcional basal del paciente adquiere gran importancia. Cabré y colaboradores realizan un estudio sobre 1.191 pacientes mayores de 65 años ingresados por NAC en 27 hospitales comarcales españoles, dividiendo a los pacientes en dos grupos, 65-84 años y mayores de 84 años. Al comparar ambos grupos observan que a pesar de que el porcentaje de pacientes estadio IV-V de Fine es mayor en los más mayores (60,2% vs 88,2%), y aunque la utilización de drogas vasoactivas es similar (3,8% vs 3,4%), el porcentaje de ventilación mecánica e ingreso en UCI es menor en los más ancianos (2,2%-3,5% vs 0,6%-0,8%) encontrando diferencias significativas (Cabré et al. 2006).

En definitiva, nuestra muestra está compuesta por pacientes mayoritariamente con PSI bajo que se ingresan en un alto porcentaje, cosa que no difiere de los resultados obtenidos por Hunter y colaboradores en una revisión sistemática y metaanálisis que analizó 491 estudios para acabar incluyendo seis, donde determinan que entre el 31 y 57% de los pacientes con PSI I-III son ingresados (Hunter et al. 2012). Niederman indica que cuando usamos la escala PSI como regla de decisión, ingresamos al 30-60% de pacientes de bajo riesgo (Niederman 2009). En el estudio de Laredo ingresan el 53,14% (93/175) de los pacientes Fine I-II-III.

6.2.13 Días de ingreso

Si atendemos a los días de ingreso, en nuestro estudio los pacientes supervivientes fueron ingresados una media de 8,76 días (DE: 5,22). Resultados no muy diferentes a otros estudios realizados en nuestro país. 7,72 días en un trabajo sobre pacientes ingresados con bajo riesgo PSI (García-Vazquez et al. 2010), y varios estudios llevados a cabo en SUH, 8 días (DE: 7) (Llorens et al. 2009), 9,4 días (DE: 11,1), 11,6 días (DE: 14,9) y 8,9 días (DE: 9,7) (Delgado et al. 2012), y

menor a los 14,67 días (DE: 9,66) del estudio del Hospital de Fuenlabrada de Hinojosa (Hinojosa Mena- Bernal et al. 2011).

Datos congruentes con los informes del CMBD 2012 respecto a Cantabria, con 9,64 días de ingreso las neumonías con complicaciones mayores y 7,89 días para la neumonía simple; y con los datos nacionales de estadística del Ministerio de Sanidad y Política Social para 2011 que confiere en nuestro país una estancia media de 8,25 días para la neumonía con derrame pleural en mayores de 17 años, y de 6,09 días si se trata de una neumonía sin complicaciones.

6.2.14 Mortalidad

Si atendemos a la mortalidad, en nuestra serie fallecieron 30 pacientes (10,45%). La NAC es la causa infecciosa de mortalidad más frecuente, con una tasa global del 14%, variando en función del lugar donde se presten los cuidados, siendo en torno al 1% en atención primaria, 5-14% en hospitalizados en planta convencional y 34-50% en hospitalizados en UCI (Lim et al. 2009; Menéndez et al. 2010; Torres et al. 2013).

En una revisión sistemática y metaanálisis que interpreta estudios sobre NAC realizados entre 1999 y 2009, la mortalidad entre 22.757 pacientes pertenecientes a 23 estudios fue del 7,4%, siendo considerada baja por los autores (Loke et al. 2010). En otro metaanálisis sobre 40 estudios, en los 33 en que se estudió el PSI, la mortalidad precoz sobre 81.797 pacientes fue del 8,3% y en los 17 cohortes sobre 15.596 pacientes en que estudiaron el CURB-65, la mortalidad fue del 8,8%, siendo la mayoría pacientes hospitalizados (Chalmers et al. 2010). En un análisis alemán sobre 388.406 NAC diagnosticadas durante dos años en su país, la mortalidad fue del 13,72% y 14,44% (Ewig et al. 2009).

La mortalidad que se aprecia en estudios españoles recientes está en el rango bajo, 12,5% y 2,6% en pacientes ingresados (Ferré et al. 2010; Hinojosa Mena-Bernal et al. 2011), 8,4%, 9,1%, 10,2% y 9,9% en pacientes atendidos en un servicio de urgencias (Delgado et al. 2012; Llorens et al. 2009). Cillóniz y colaboradores en los pacientes atendidos por NAC en el Hospital Clínic entre 1996-2008, hallan una mortalidad también baja, del 7% al mes (Cillóniz et al. 2011). En un reciente estudio prospectivo realizado sobre 400 pacientes en un SUH de un hospital terciario español, la mortalidad en los pacientes dados de alta fue del 0,55%, 13,3% la mortalidad intrahospitalaria, 31,8% la mortalidad en UCI y 11,8% la mortalidad global a los 30 días (Julián Jiménez et al. 2013). Posiblemente la baja mortalidad está en relación con la alta tasa de ingresos hospitalarios que realizamos en España

Nuestros datos también son semejantes a los datos de mortalidad extraídos para Cantabria del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) 2012, donde la mortalidad por neumonía en pacientes ingresados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla fue del 13,17% (96/729), 14,04% en el Hospital Comarcal Sierrallana (65/463) y 15,04% en el Hospital Comarcal de Laredo (34/226). La mortalidad en pacientes ingresados en nuestro estudio en el Hospital de Laredo entre febrero de 2012 y febrero de 2013 fue del 14,85% (30/202) (tabla 55).

Tabla 55. Mortalidad de las neumonías ingresadas en Cantabria. Datos CMBD 2012

HOSPITALES	Mortalidad n (%)
H.U.M.Valdecilla	96/729 (13,17)
H.C.Sierrallana	65/463 (14,04)
H.C.Laredo	34/226 (15,04)
Estudio Laredo 2012-2013	30/202 (14,85)

Leyenda: CMBD, conjunto mínimo básico de datos

También datos del CMBD 2012 para Cantabria dividen a las neumonías entre las que tienen complicaciones mayores (1.482 casos), con una mortalidad hospitalaria del 15,38% y la neumonía simple (480 casos) con una mortalidad del 5,74%. Los datos nacionales de estadística del Ministerio de Sanidad y Política Social para 2011 otorgan a España una mortalidad del 6,03% para la neumonía simple con complicaciones por encima de los 17 años (26.604 casos), mientras que cuando se trata de una neumonía simple sin complicaciones en mayores de 17 años (14.623), la mortalidad baja al 2,9%.

En resumen, la incidencia, sexo, distribución estacional y comorbilidad son análogos a estudios preexistentes de nuestro entorno. Y aunque nuestra población está compuesta por pacientes con edad elevada y mayor número de patógenos agresivos (enterobacterias, anaerobios, SAMR e infecciones polimicrobianas), no hay aumento de mortalidad posiblemente en relación con el alto porcentaje de pacientes ingresados. Llama la atención la elevada proporción de pacientes con puntuación baja en la escala PSI, lo que haría pensar que nos encontramos ante NAC de gravedad baja. Pero si aplicamos la corrección de Mandell de emplear un acercamiento escalonado a las NAC ponderando en primer lugar el juicio clínico, posteriormente la escala PSI y luego la presión parcial de oxígeno (Mandell et al. 2003), el porcentaje de pacientes no graves desciende del 61% al 49%.

Por tanto, teniendo en cuenta que nuestros resultados son similares a la bibliografía existente en nuestro entorno, pensamos que nuestra muestra es representativa de la población, y dichos datos son generalizables a la población diana.

6.3 CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP PARA PREDECIR MORTALIDAD EN NAC A LOS 30 DÍAS

6.3.1 Descripción de la variable predictora de resultado. Comparación supervivientes y no supervivientes a los 30 días en NAC

En nuestra serie encontramos para la variable predictora de resultado NT-ProBNP, grandes diferencias entre los valores alcanzados por los pacientes que sobreviven y los que fallecen a los 30 días. En todos los estudios realizados hasta ahora sobre NT-ProBNP en neumonías, también se aprecian amplias diferencias entre estos dos grupos de pacientes, como se puede apreciar en la tabla 56.

Tabla 56. Medianas de NT-ProBNP (ng/l) en NAC en supervivientes y exitus

ESTUDIOS	SUPERVIVIENTES	EXITUS
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)
Jeong	842 (2.870)	3.658 (5.162)
Nowak	1.133 (3.876)	4.882 (18.794)
Chang	655 (2.281)	11.914 (17.616)
Lin	No utilizan medianas	Utilizan medias
Xiao	1.212 (3.534)	4.629 (11.955)
Laredo	411 (1.340)	5.192 (19.685)

Leyenda: RIC, rango intercuartílico; ng/l, nanogramos/litro

Estas diferencias se traducen en nuestra muestra en que los niveles de NT-ProBNP eran más altos en no supervivientes a las NAC a los 30 días respecto a supervivientes, siendo poco probable que la diferencia observada se debiera al azar, obteniendo una significación estadística de $p < 0,0001$. Igualmente ocurre en los estudios que nos preceden, en pacientes con diagnóstico realizado en urgencias y luego ingresados (Jeong y Chang), diagnosticados consecutivamente en el SUH siendo posteriormente ingresados o tratados ambulatoriamente (Nowak) e ingresados en UCI (Lin y Xiao) (Chang et al, 2013; Jeong et al. 2011; Lin et al. 2013; Nowak et al. 2012; Xiao et al. 2013) (tabla 57).

Tabla 57. Significación estadística de NT-ProBNP en los diferentes estudios

ESTUDIOS	p
Jeong	0,019
Nowak	<0,01
Chang	<0,001
Lin	0,001
Xiao	0,0001
Laredo	<0,0001

6.3.2 Puntos de corte de NT-ProBNP

Nuestro objetivo principal es evaluar la capacidad pronóstica de la determinación de NT-ProBNP en el momento del diagnóstico de la NAC, en el servicio de urgencias, valorando la mortalidad a los 30 días. Buscamos determinar si la prueba puede tener capacidad para detectar pacientes con neumonía grave que pueda evolucionar de forma no favorable a los 30 días y por tanto haya que tener especial cuidado en el momento del contacto inicial con el paciente en el servicio de urgencias respecto al tipo de tratamiento antibiótico empírico, celeridad a la hora de instaurar el tratamiento, lugar de tratamiento y cuidados a que debe ser sometido el paciente. Nuestro punto de corte balanceando sensibilidad y especificidad (1.769 ng/l) fue muy similar a los puntos de corte óptimos encontrados por Jeong, Nowak y Chang en pacientes atendidos en urgencias y pacientes ingresados (Chang et al. 2013; Jeong et al. 2011; Nowak et al. 2012;). Y algo menor al resultado de Lin y colaboradores posiblemente por tratarse de pacientes ingresados en UCI (Lin et al. 2013).

La diferencia que encontramos respecto al estudio de Lin y colaboradores puede deberse a que estos pacientes se encontraban en situación clínica mucho más grave. En la serie de Lin el 51% de pacientes requirieron fármacos vasopresores y el 60% ventilación mecánica, el 83,3% de los pacientes tuvieron criterios menores ATS/IDSA 2007, por el 13,9% con criterios menores y mayores de nuestra serie; el 43% de las condensaciones fueron multilobares y el 41% tenían derrame pleural, por el 25,4% y 17,1% respectivamente de nuestra muestra. Además este estudio se nutre de NAC (35%) y NACS (40%), pero también hay un 25% de neumonías nosocomiales. En este contexto, estos pacientes podrían liberar mayor cantidad de NT-ProBNP en relación con mayor estrés hemodinámico. Al analizar nuestra serie, obtenemos para el punto de corte 1.769 ng/l, un alto VPN (95,3%).

Tabla 58. Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos en función del PC de NT-ProBNP optimizado (ng/l)

	PC	SENSIB	ESPEC	VPP	VPN
Jeong*	1795,5	81,8%	65,7%	37%	93,6%
Nowak**	1935	79%	63%	-	-
Chang*	1860	88%	71%	-	-
Lin***	2177,5	-	-	-	-
Xiao***	1001,0	98,7%	46,8%	-	-
Laredo**	1769	66,7%	78,2%	26,3%	95,3%

Leyenda: PC, punto de corte; SENSIB, sensibilidad; ESPEC, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo

*Estudio en pacientes ingresados

**Estudio en pacientes diagnosticados en el SUH

***Estudio en pacientes ingresados en UCI

Respecto al estudio de Xiao y colaboradores, su punto de corte es 1001,0 sin especificar en su artículo las unidades de medida. Suponemos que se trata de ng/l o pg/ml ya que realizan las mediciones con el aparato Elecsys Roche Diagnostics. Si aceptamos que las unidades de medida son ng/l o pg/ml, posiblemente un punto de corte tan bajo respecto al nuestro y en pacientes ingresados en UCI de respiratorio o

emergencias, se deba a que los autores hayan disminuido el punto de corte para conseguir una mayor sensibilidad (98,7%) (Xiao et al. 2013) (tabla 58).

Herramientas como el CURB-65, debido a su buena especificidad clasificando correctamente a los pacientes que tienen mayor posibilidad de fallecer a los 30 días, son empleadas en Atención Primaria donde la mortalidad por NAC es relativamente baja, para ayudar al médico a focalizar los pacientes que precisen atención clínica inmediata y más agresiva (Loke et al. 2012). Loke y colaboradores realizan un metaanálisis empleando un protocolo de búsqueda que incluía las bases de datos bibliográficas Ovid, PubMed y Embase durante 11 años, determinando una especificidad para CURB-65 de 0,79 (IC 95%: 0,75-0,83) (Hunter et al. 2012a; Loke et al. 2010) (tabla 59).

Tabla 59. Utilidad del CURB-65 para identificar pacientes con riesgo de muerte

ESTUDIO	VP	FP	FN	VN	Sensib	Espec
Aujesky 2005	65	389	80	2647	0,45	0,87
Barlow 2007	56	104	23	236	0,71	0,69
Capelastegui 2006	79	217	40	1440	0,66	0,87
Charles 2008	31	208	19	624	0,62	0,75
Huang 2008	66	338	40	1207	0,62	0,78
Lim 2000	62	212	27	631	0,70	0,75
Man 2007	51	210	36	719	0,59	0,77
Menéndez 2009	27	91	9	326	0,75	0,78
Myint 2006	22	58	5	104	0,81	0,64
Myint 2009	32	33	22	103	0,59	0,76
Schuetz 2008	9	27	32	305	0,22	0,92
Zuberi 2008	14	22	4	97	0,78	0,82

Leyenda: VP, verdadero positivo; FP, falso positivo; VN, verdadero negativo; FN, falso negativo. Modificado de: Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):884-90.

Si atendemos a que la especificidad del CURB-65 en la bibliografía y el biomarcador NT-ProBNP en nuestra muestra para el punto de corte 1.769 ng/l es similar (0,79 vs 0,78), podemos pensar que los test rápidos de NT-ProBNP, que dan resultados en 10 minutos (figura 68) (<http://spanish.alibaba.com/products/nt--probnp-rapid-test.html>), podrían ser útiles en el primer escalón de salud para ayudar al médico de familia a determinar qué pacientes deben ser trasladados con prontitud para valoración hospitalaria urgente. Este punto de corte podría ser rentable en los SUH para detectar a los pacientes con mayor riesgo.

Es posible que al añadir al juicio clínico, la puntuación CURB-65 y determinación de NT-ProBNP, mejoremos respecto al criterio clínico sumado a la EPG. Habría que hacer estudios de eficiencia-efectividad para determinar si la utilización del test podría ser rentable en el nivel básico de salud.



Figura 68. Una de las pruebas de diagnóstico rápido de NT-ProBNP

Pero el punto de corte 1.769 ng/l tiene una sensibilidad no demasiado elevada (66,7%). En nuestra muestra 211 pacientes obtienen un valor de NT-ProBNP de 1.769 ng/l o menor, destacando que 11 de los 30 exitus (36,7%) se situaban por debajo de este valor. Ya que la neumonía grave es una enfermedad peligrosa pero tratable, que si no es diagnosticada con premura puede resultar fatal para los enfermos (Renaud et al. 2009; Restrepo et al. 2010), podemos bajar el punto de corte para aumentar la sensibilidad e intentar identificar correctamente pacientes con neumonía no severa y bajo riesgo de muerte. Así, en nuestro estudio, para un punto de corte de NT-ProBNP en el momento del diagnóstico en el SUH de 232 ng/l, obtenemos una sensibilidad del 93,3%. Mayor al 90% (IC 95%: 0,87-0,92) conferido a la escala de Fine en el metaanálisis de Loke y colaboradores (Hunter et al. 2012; Loke et al. 2010) (tabla 60). En nuestra serie, de los 103 pacientes que tienen NT-ProBNP de 232 ng/l o menos, solo fallecen dos (6,7% de los exitus).

Tabla 60. Utilidad del PSI para identificar pacientes con riesgo de muerte

ESTUDIO	VP	FP	FN	VN	Sensib	Espec
Aujesky 2005	114	915	31	2121	0,79	0,70
Capelastegui 2006	111	520	8	1137	0,93	0,69
Charles 2008	47	427	3	405	0,94	0,49
Etzion 2007	28	269	2	292	0,93	0,52
Ewin 2004	35	272	4	178	0,90	0,40
Gutiérrez 2005	20	103	4	366	0,83	0,78
Huang 2008	82	464	12	826	0,87	0,64
Johnstone 2008	351	1703	27	1203	0,93	0,41
Man 2007	73	463	14	466	0,84	0,50
Menéndez 2009	34	203	2	214	0,94	0,51
Pilotto 2009	21	100	1	12	0,95	0,11
Renaud 2007	91	385	7	442	0,93	0,53
Renaud (2) 2007	51	342	3	457	0,94	0,57
Reyes 2007	32	217	3	173	0,91	0,44
Schuetz 2008	37	174	4	158	0,90	0,48
v.der Eerden 2004	23	91	4	142	0,85	0,61

Leyenda: VP, verdadero positivo; FP, falso positivo; VN, verdadero negativo; FN, falso negativo. Modificado de: Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):884-90.

Por tanto NT-ProBNP podría ser rentable en los SUH cuando su valor sea menor a 232 ng/l ya que la probabilidad de enfrentarnos a un falso negativo (paciente potencialmente grave con NT-ProBNP menor a 232 ng/l), es muy baja.

Además conseguiríamos un VPN del 98,1%, pudiendo dar el alta con seguridad al paciente desde el servicio de urgencias (tabla 61).

Tabla 61. Características del test NT-ProBNP y su capacidad pronóstica al disminuir el punto de corte (ng/l)					
	PC	SENSIB	ESPEC	VPP	VPN
Jeong *	235,6	93,9%	23,9%	23,3%	94,1%
Nowak **	628	92%	40%	-	-
Laredo **	232	93,3%	39,3%	15,2%	98,1%

Leyenda: PC, punto de corte; SENSIB, sensibilidad; ESPEC, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo. *(estudio en pacientes ingresados) **(estudio en pacientes diagnosticados en el SUH)

Para cualquiera de los puntos de corte propuestos, la prueba NT-ProBNP en sangre ofrece según los estudios realizados hasta la fecha un alto VPN para intentar discernir las neumonías que evolucionarán desfavorablemente al mes.

6.3.3 Evaluación del rendimiento diagnóstico de NT-ProBNP

Al evaluar el rendimiento diagnóstico de NT-ProBNP para mortalidad a los 30 días en NAC con un punto de corte de 1.769 ng/l, encontramos un ABC de 0,783 (IC 95%: 0,731-0,829), lo que confiere a la prueba una buena exactitud global, y discriminación de la prueba entre pacientes que potencialmente puedan evolucionar desfavorablemente.

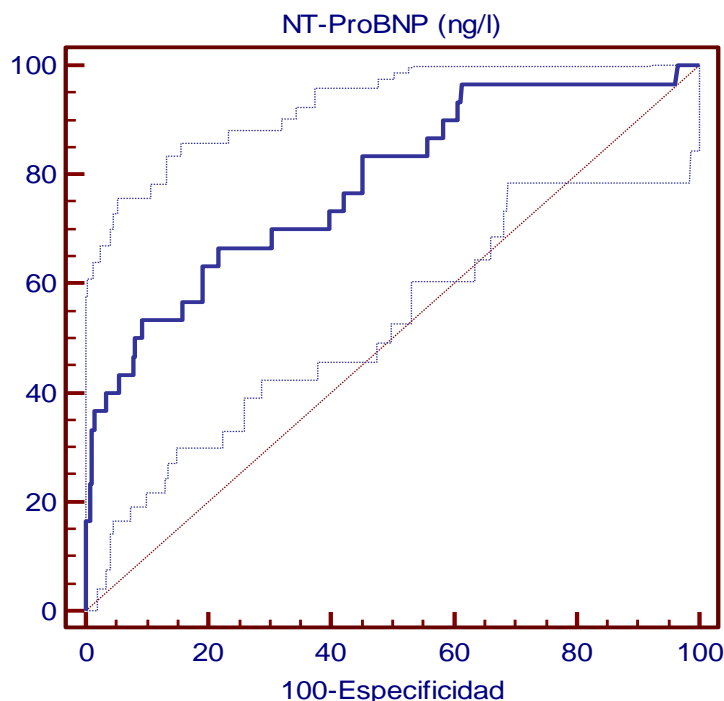


Figura 41. Curvas ROC de NT-ProBNP. ABC 0,783 IC 95% 0,731- 0,829, p<0,0001

6.4 COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA ENTRE NT-ProBNP Y LAS ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD

Los sistemas pronósticos que determinan la severidad de la NAC más usados son el algoritmo en dos pasos PSI, CURB-65 y ATS/IDSA 2007.

PSI surgió del estudio PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort), de sus dos cohortes retrospectivas sobre 14.199 pacientes ingresados en 78 hospitales de 23 Estados de USA, que posteriormente fue validada retrospectivamente en 38.039 adultos hospitalizados en 193 hospitales de Pennsylvania y prospectivamente en 2.287 pacientes ingresados y tratados ambulatoriamente en 5 hospitales de USA y Canadá (Fine et al. 1997; Mortensen et al. 2002). En la última década ha sido validada externamente sobre más de 50.000 pacientes con NAC (Aujesky et al. 2008). Clasifica a los pacientes en cinco grupos en función del riesgo de fallecer en los primeros 30 días tras el diagnóstico (Fine et al. 1997).

CURB-65, una escala de mayor simplicidad desarrollada a partir del estudio CURB (British Thoracic Society Research Comité. 1987) modificada por Neill y colaboradores en 1996 (mBTS rule) que clasificaba a los pacientes en tres grupos de riesgo en función de la mortalidad a los 30 días, se planteó como alternativa al PSI, fruto de un estudio prospectivo sobre 1.068 pacientes de GB, Holanda y Nueva Zelanda (Lim et al. 2003; Neill et al. 1996). Posteriormente se validó en más de 12.000 pacientes de diferentes países (Singanayagam et al. 2009).

La escala ATS/IDSA que aparece en la guía 2007 de estas dos sociedades y que intenta discriminar qué pacientes precisan ingreso en UCI (Mandell et al. 2007), ha sido validada en distintos estudios (Brown et al. 2009; Chalmers et al. 2011; Liapikou et al. 2009; Phua et al. 2009).

Estos índices de gravedad categorizan a los pacientes en grupos de riesgo en función de la probabilidad de fallecer a los 30 días, ayudando al clínico a tomar decisiones para no solo basarse en la conjunción de historia clínica, examen físico y experiencia (Torres et al. 2013). Aunque hay autores que proponen emplear PSI y CURB-65 juntos (Niederman et al. 2006), especialmente entre médicos en formación (Menéndez et al. 2010). Múltiples estudios comparan las escalas pronósticas de gravedad, especialmente PSI y CURB-65, para ver cuál es más útil. Unos sostienen que PSI es algo superior (Aujesky et al. 2005; Aujesky et al. 2008) mientras que otros mantienen que no hay diferencias entre ambos (Busing et al. 2006; Man et al. 2006). Aujesky y colaboradores comparan las escalas, determinando que PSI es más útil para detectar pacientes de bajo riesgo y CURB-65 de alto riesgo (Aujesky et al. 2005). Un reciente metaanálisis afirma que estos dos sistemas tienen similar capacidad predictiva de mortalidad en pacientes con NAC. Chalmers y colaboradores revisaron 5.102 resúmenes de artículo y 233 publicaciones para terminar incluyendo en el análisis a 40 trabajos sacados de Pubmed y Embase entre 1980 y agosto del 2009 sin aplicar limitaciones de lenguaje. Para investigar la escala PSI se emplearon 33 cohortes con 81.797 pacientes encontrando un ABC de 0,81. Mientras que en el análisis del CURB-65 se incluyeron 17 estudios que comprendían a 15.596 pacientes, apreciando un ABC similar (0,80) (Chalmers et al. 2010). En una

revisión realizada por Singanayagam y colaboradores, PSI en cinco estudios predice mortalidad con un ABC entre 0,74 y 0,83, y en 7 artículos CURB-65 tiene una buena capacidad discriminativa con ABC entre 0,73-0,83 (Singanayagam et al. 2009). Martí y colaboradores en una revisión sistemática sobre NAC grave en Embase, Medline y Cochrane Controlled Trials Registry hasta el 1 de marzo de 2012 (artículos en inglés, francés, italiano, español y alemán) realizaron un análisis del PSI sobre 24 estudios (20.622 pacientes) y del CURB-65 sobre nueve cohortes (5.773 pacientes), determinando que tanto PSI (ABC 0,69) como CURB-65 (ABC 0,69) tenían una modesta capacidad predictiva para presagiar ingreso en UCI (Martí et al. 2012).

La mayoría de los estudios encaminados a determinar la utilización de las EPG manifiestan que son poco usadas a la hora de determinar el lugar de cuidados, posiblemente por las limitaciones que tienen. PSI es complicada de calcular, la edad tiene excesivo peso, infravalora la insuficiencia respiratoria en jóvenes, no valora necesidades sociales, intolerancia oral, fracaso terapéutico previo y no determina las comorbilidades EPOC y DM. CURB-65 no está validado en mayores de 65 años, no valora pO_2 ni SO_2 , no valora comorbilidad, necesidades sociales, intolerancia oral, fracaso terapéutico previo, sepsis grave ni shock séptico. Esta escala no valora las dos complicaciones más letales en las NAC a los 30 días, insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico (Mortensen et al. 2002). Un problema de detectar debilidades en las escalas es que se pierde confianza en ellas. Niederman establece que el 30-60% de los pacientes de bajo riesgo Fine son ingresados (Niederman 2009). Aujesky y colaboradores en un estudio realizado en 12 SUH precisan que el 37,4-62% de las NAC de bajo riesgo se ingresan (ingresos impropiedades) y el 3,2-13% de las de alto riesgo se tratan ambulatoriamente (altas inadecuadas) (Aujesky et al. 2009).

En estudios en nuestro país, Hinojosa Mena-Bernal y colaboradores comprueban un 6,1% de ingresos impropiedades en los grupos de bajo riesgo (PSI I-III) con un 32,9% de altas inadecuadas (Hinojosa Mena-Bernal et al. 2011). En un estudio monocéntrico realizado en el Servicio de Urgencias del Hospital Virgen de la Salud de Toledo entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de julio de 2012 entre 800 pacientes diagnosticados de NAC, la elección de destino inadecuado inicial fue del 35,5%, bajando tras implementar una actuación encaminada a la utilización de una GPC y biomarcadores, al 3,5%. Pasado un tiempo, los destinos inadecuados subían al 34,5%, para volver a disminuir al repetir la misma intervención formativa, al 2% (Julián Jiménez et al. 2013). Es decir, los efectos beneficiosos de estas acciones formativas se diluyen en el tiempo, con la tendencia de los urgenciólogos a dejar de utilizar las GPC. Algo falla cuando hay estudios que determinan que hasta el 16-27% de las NAC ingresadas en UCI eran PSI menor de IV (Renaud et al. 2007). Pensando que se ingresa a pacientes de bajo riesgo porque tenían alguna característica no valorada por las EPG que les hacía candidatos a ingreso, surgió el concepto de “PSI modificado o ajustado” que indicaba ingresar a los pacientes de clase de riesgo I-III PSI pero con pO_2 menor de 60 mmHg y/o saturación menor del 90% (Mandell et al. 2007). En nuestro país, la primera guía/recomendación en que aparece este concepto a nivel de urgencias es en las “Recomendaciones INFURG-SEMES 2009” (Julián Jiménez et al. 2009) y su actualización de 2011 (Julián Jiménez et al. 2011b). Otros autores españoles han modificado el PSI ingresando a grupos I-III si tenían hipoxemia, derrame pleural, condensación bilateral o multilobar, intolerancia oral, antecedentes psiquiátricos, toxicológicos o pacientes sin techo (Delgado et al. 2012); o insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica, intolerancia oral, drogadicción o alcoholismo, deterioro cognitivo, apoyo social, enfermedades psiquiátricas graves, enfermedades neuromusculares,

inmunodepresión o enfermedades coexistentes graves como EPOC, DM, cardiopatía isquémica, ACVA, bronquiectasias, aspiración o patrones radiológicos de mal pronóstico (Hinojosa Mena-Bernal et al. 2011); o insuficiencia respiratoria, comorbilidad de base, derrame pleural, afectación radiológica multilobar o bilateral, sepsis grave o shock séptico, sospecha de bacteriemia clínica o por biomarcadores (PCR mayor de 90 mg/ml y/o PCT mayor de 1 ng/ml), factores que impidan el correcto tratamiento domiciliario o falta de respuesta a tratamiento previo después de 72 horas (Julián Jiménez et al. 2013). Es decir, estos autores propondrían un acercamiento escalonado a los pacientes con NAC. En primer lugar, si el paciente cumple algún criterio de gravedad, ingresa. Si no cumple ningún criterio de gravedad y tiene una clasificación baja en la escala Fine, podría tratarse ambulatoriamente. Si quisiéramos completar las EPG con todas estas variables, nos podemos retrotraer a la época en que no existían las reglas pronósticas, debido al tiempo empleado y complejidad. Además teniendo en cuenta que solo el 13% de los pacientes con NAC reciben valoración de severidad de alguna clase antes del ingreso, este porcentaje podría incluso disminuir (Collini et al. 2007). Algo similar ocurre con las GPC que incluyen las EPG. En estudios españoles el seguimiento de las GPC por parte de los médicos de urgencias es bajo, 33% según Capelastegui (Capelastegui et al. 2004) o 25%-40% antes de las dos intervenciones de Julián Jiménez y colaboradores (Julián Jiménez et al. 2013), aunque hay autores que mantienen que aunque una pequeña parte de los médicos se adhieran a las GPC, la mortalidad en NAC se disminuye (Dean et al. 2006). Entre los médicos residentes que en algunas guías como la SEPAR 2010 se recomienda explícitamente que se utilicen EPG (Menéndez et al. 2010), son poco aplicadas. En un estudio sólo un 7% de los médicos residentes eran capaces de definir correctamente el acrónimo CURB-65 (Barlow et al. 2008). Pero incluso utilizando EPG, la variabilidad a la hora de determinar el ingreso es alta. En un trabajo realizado en Utah se estudia a 18 médicos de urgencias, determinando una tasa de ingresos entre el 38-79%, con una variabilidad no explicada por la severidad de la neumonía, hora del día, día de la semana ni características demográficas del médico o del paciente (Dean et al. 2012).

Por tanto nos podemos preguntar por qué ingresamos a pacientes de bajo riesgo en el SUH. La contestación puede estar relacionada con el aforismo latino “primum non nocere” y con que en la decisión de ingreso prevalece el juicio clínico individualizando a cada paciente. Aunque el juicio clínico solo es impreciso e insuficiente para estimar severidad.

Otra pregunta a resolver es por qué damos el alta a pacientes de alto riesgo. Una posible respuesta es la edad y calidad biológica basal de los pacientes de alto riesgo que son dados de alta (Marrie et al. 2002). Las EPG, aunque son herramientas de ayuda junto con las GPC, tienen importantes limitaciones, siendo complejas a la hora de utilizarlas en urgencias. Si comparamos qué es mejor, si el juicio clínico o las EPG, hay un estudio en el que determinan retrospectivamente el PSI a 174 pacientes, de los cuales, el 32% de los pacientes estaban mal clasificados según Fine. De ellos el 86% eran ingresos de pacientes de los grupos I-III y el 14% eran altas de los grupos IV-V. Los autores definieron que si un paciente estuvo ingresado más de 48 horas, era un ingreso adecuado. Observaron que la media de días de ingreso de los pacientes ingresados con Fine I-III fue de 5,2 días. Por lo cual concluyen que si comparamos juicio clínico contra escala PSI, el juicio clínico puede ser más apropiado que la regla de Fine para determinar ingreso. Además objetivaron que el 48% de los ingresos se debieron a que el paciente sufría hipoxemia, lo que hace pensar que los ingresos no fueron descabellados (Seymann et al. 2008). Como curiosidad citar el artículo prospectivo de Marrie y colaboradores realizado en



Edmonton, Alberta en seis hospitales sobre 2.354 pacientes de clase de riesgo IV-V de Fine, que determina que de los 319 (13,55%) que fueron tratados ambulatoriamente, sólo dos murieron (0,63%) y dos fueron reingresados (0,63%) (Marrie et al. 2007a).

Dando por hecho que la combinación del juicio clínico con un modelo de predicción es mejor que el juicio clínico aislado (Menéndez et al. 2010), pero teniendo en cuenta que las EPG se utilizan poco en el SUH, y dado que simplificar es la llave para aceptar e integrar las herramientas de valoración de severidad en la práctica clínica, el uso de biomarcadores como predictores de resultado, podría ser útil. Primeramente debemos saber si los biomarcadores tienen una capacidad pronóstica similar a las EPG. Los marcadores biológicos para NAC frecuentemente son comparados con las EPG para decretar su valor diagnóstico a la hora de determinar la gravedad de la neumonía (Christ-Crain et al. 2010).

Hemos examinado los cinco estudios publicados sobre NT-ProBNP en NAC constatando que la capacidad pronóstica de NT-ProBNP en nuestro estudio es superior a la escala ATS/IDSA 2007 en el estudio de Lin y colaboradores, superior al CURB-65 de los trabajos de Jeong y Nowak, y solo supera al PSI del estudio de Nowak y colaboradores (tabla 62). También en la tabla 62 podemos apreciar que en nuestra muestra tanto los tres índices pronósticos como el PN tienen un buen rendimiento diagnóstico, aunque hallamos un ABC para NT-ProBNP inferior a las EPG. La magnitud del ABC en nuestro estudio es mayor tanto para PSI como para CURB-65 respecto a las revisiones sistemáticas y a los estudios sobre NT-ProBNP, es decir, nuestros resultados para las escalas PSI y CURB-65 se encontrarían bastante por encima del rango alto de los metaanálisis (Chalmers et al. 2010; Singanayagam et al. 2009). Además los valores medios del ABC de PSI y CURB-65 en estos metaanálisis serían similares al ABC del NT-ProBNP de nuestra cohorte (Chalmers et al. 2010; Singanayagam et al. 2009). Por tanto entendemos que la capacidad diagnóstica del NT-ProBNP podría resultar útil en los mismos términos en que se utilizan las escalas pronósticas PSI y CURB-65.

Tabla 62. Evaluación de la capacidad predictiva para mortalidad a los 30 días de NT-ProBNP y EPG

ESTUD	NT-ProBNP		PSI		CURB-65		ATS/IDSA	
	ABC	IC95%	ABC	IC95%	ABC	IC95%	ABC	IC95%
Jeong	0,71	0,61-0,81	0,80	0,74-0,85	0,76	0,70-0,83	-	-
Nowak	0,73	0,67-0,77	0,76	0,71-0,81	0,65	0,61-0,70	-	-
Chang	0,88	0,82-0,94	0,87	0,83-0,91	-	-	-	-
Lin	0,72	0,65-0,78	-	-	-	-	0,65	0,58-0,63
Xiao*	0,77	0,71-0,84	0,87	0,82-0,92	0,81	0,75-0,87		
Laredo	0,78	0,73-0,83	0,88	0,83-0,91	0,87	0,83-0,91	0,89	0,85-0,92

Leyenda: En rojo, ABC mayor a 0,78; EPG, escalas pronósticas de gravedad; ESTUD, estudios; ABC, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza; PSI, pneumonia severity index; CURB-65, acrónimo de confusión, urea, respiraciones por minuto, tensión arterial y 65 años; ATS/IDSA, Sociedad Americana de Tórax/Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas *Mortalidad a los 28 días.

6.5 COMPARACIÓN ENTRE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE NT-ProBNP Y OTROS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS, CARDIOVASCULARES, DE LA COAGULACIÓN Y DE PERFUSIÓN PERIFÉRICA

Los biomarcadores son particularidades bioquímicas, moleculares o celulares que son determinables objetivamente en fluidos, células o tejidos humanos, es decir en una muestra biológica, y que sus niveles pueden ser usados como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o servir para monitorizar la respuesta a una intervención terapéutica.

Los biomarcadores inflamatorios son marcadores de la respuesta inflamatoria contra la infección que intenta contener la proliferación y diseminación de los microorganismos. Pero una excesiva respuesta inflamatoria se asocia con peor pronóstico (Mayeux et al. 2004; Morrow et al. 2007; Naylor 2003; Pierrakos et al. 2010).

En los últimos años ha crecido el interés por la interacción entre el microorganismo causante de la neumonía y la respuesta del huésped, condicionada por la predisposición genética, que genera la secreción de sustancias pro-inflamatorias y anti-inflamatorias que pueden influir en el curso clínico de la enfermedad (Polverino et al. 2011). Brito y colaboradores en un estudio realizado en NACS no encuentran independencia entre la severidad de la neumonía y el patógeno implicado (Brito et al. 2009), así que quizá la gravedad dependa además del tipo de germen causante del cuadro, también de la respuesta inmune del huésped y de las enfermedades intercurrentes.

Algunos autores consideran que biomarcadores como PCT, Pro-adrenomedulina, PN y copeptina son “hormoquinas”, es decir sustancias que siguen un comportamiento hormonal expresándose por células neuroendocrinas para conseguir una acción sistémica, pero que en respuesta a un proceso inflamatorio u otros estresores, proceden como citoquinas, esto es expresándose a través de numerosos tipos de células a lo largo del organismo para generar acción local (Christ-Crain et al. 2007; Schuetz et al. 2013).

El biomarcador ideal en NAC será el que permita identificar rápido a los individuos más graves, tenga valor pronóstico, facilite la toma de decisiones terapéuticas y lugar de cuidados, sea estable, sencillo para su uso en la práctica clínica diaria, reproducible y tenga larga vida media, sea disponible y asequible económicamente con coste-efectividad positiva (Fernández et al. 2013; Krüger et al. 2012b; Singanayagam et al. 2009). Las ventajas que nos pueden proporcionar los biomarcadores son, que los resultados se obtienen rápidamente, pudiendo establecer un diagnóstico precoz ya que sus niveles pueden estar alterados antes incluso de que haya síntomas o hallazgos radiológicos patológicos, acortando el tiempo de diagnóstico y el tiempo de respuesta, comenzando las medidas terapéuticas lo antes posible; nos pueden orientar hacia etiología bacteriana y por tanto necesidad de tratamiento antibiótico precoz; pueden ayudar a definir la mortalidad a corto y largo plazo así como complementar a las EPG, cuantificando la

gravedad y estratificando el riesgo; pueden ayudar a determinar si hay respuesta al tratamiento, monitorizando dicha respuesta y sirviendo como guía para ayudar a determinar la necesidad de continuar con tratamiento antibiótico y por tanto reducir el uso de antibioterapia con lo que ello conlleva respecto a generación de resistencias bacterianas y gasto farmacéutico; pueden ayudar a controlar los síntomas con celeridad, disminuyendo los días de convalecencia y tratamiento. Por el contrario hay que tener cuidado porque en determinadas situaciones los resultados de los marcadores biológicos pueden llevar a conclusiones erróneas debido a que la terapia antibiótica puede disminuir rápidamente sus niveles generando falsos negativos, no tienen capacidad para discriminar entre neumonías virales y patógenos atípicos y no diferencian entre neumonía por aspiración bacteriana de neumonitis por aspiración química (Upadhyay et al. 2013).

En la actualidad se están estudiando una larga lista de biomarcadores en NAC. En la tabla 63 dividimos a los marcadores biológicos en NAC según sus funciones y características.

Tabla 63. Biomarcadores en NAC según sus funciones

BIOMARCADORES	
Inflamatorios- Infecciosos	PCR, TNF alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, endotelina-1, albúmina, ceruloplasmina, PCT, leucocitos, TREM, sTREM, endotoxinas, lactato, HMGB-1, Pcr, neopterinina, beta-2 defensina humana
Cardiovasculares de estrés miocárdico	BNP, NT-ProBNP, MR-ProANP
Cardiovasculares de daño miocárdico	Troponina T, Troponina I
Coagulación	Plaquetas, fibrinógeno, TTPa, D-D, complejos trombina-antitrombina, fragmento de la protrombina 1.2
De estrés	Copeptina, cortisol, Pro-Adrenomedulina, arginina-vasopresina, glucosa
Genéticos	Mutaciones y polimorfismos del genoma humano que aumentan el riesgo de NAC severa como Mal, IRAK-4, MyD88

Leyenda: TNF, factor de necrosis tumoral; IL, interleucina; PCR, proteína C reactiva; BUN, blood urea nitrogen; TREM, Triggering receptor expressed on myeloid cells-1; sTREM, soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells-1; HMGB-1: High Mobility Group Box-1; Pcr, reacción en cadena de la polimerasa; BNP, péptido natriurético cerebral; MR-ProANP, fragmento central del péptido natriurético atrial; D-D, dímero D



En nuestro estudio se analizan los siguientes biomarcadores: leucocitos y neutrófilos, PCR, PCT, lactato, D-D, troponina T y NT-ProBNP (tabla 64).

Tabla 64. Evaluación de la capacidad predictiva para mortalidad a los 30 días de NT-ProBNP y biomarcadores

Estudio	NT-ProBNP		Leucocitos		Neutrófilos		Dímero D	
	ABC	IC95%	ABC	IC95%	ABC	IC95%	ABC	IC95%
Jeong	0,71	0,61-0,81	-	-	-	-	-	-
Nowak	0,73	0,67-0,77	0,52	0,42-0,61	-	-	-	-
Chang	0,88	0,82-0,94	-	-	-	-	-	-
Lin	0,72	0,65-0,78	-	-	-	-	-	-
Xiao	0,77	0,71-0,84	-	-	-	-	-	-
Laredo	0,78	0,73-0,83	0,58	0,51-0,64	0,60	0,54-0,66	0,75	0,56-0,88
Estudio	PCR		PCT		Lactato		Troponina T	
	ABC	IC95%	ABC	IC95%	ABC	IC95%	ABC	IC95%
Jeong	-	-	-	-	-	-	-	-
Nowak	0,55	0,46-0,64	-	-	-	-	-	-
Chang	-	-	-	-	-	-	0,79	0,71-0,87
Lin	-	-	-	-	-	-	-	-
Xiao	-	-	-	-	-	-	-	-
Laredo	0,56	0,49-0,62	0,66	0,60-0,72	0,80	0,60-0,93	0,85	0,72-0,93

Leyenda: ABC, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza

6.5.1 Células blancas en sangre periférica

Posiblemente los marcadores mas empleados para orientarnos en urgencias en NAC han sido tradicionalmente los leucocitos y neutrófilos.

Las células blancas son marcadores inflamatorios poco específicos y pueden aumentar en infecciones bacterianas, virales y otras patologías.

Christ-Crain y colaboradores en un trabajo observacional prospectivo sobre 302 NAC recopiladas en un servicio de urgencias y tras realizar un seguimiento en torno a 7 semanas, encuentran que los leucocitos tienen un ABC de 0,55 (IC 95%: 0,49-0,61) para predecir mala evolución (Christ-Crain et al. 2006). En un reciente estudio holandés sobre 395 pacientes con NAC, el ABC para predecir mortalidad durante el ingreso fue de 0,672 para leucocitos y 0,681 para neutrófilos (de Jager et al. 2012). Krüger y colaboradores analizan en una parte del estudio CAPNETZ sobre 1.337 pacientes la capacidad del recuento de leucocitos en sangre periférica para determinar severidad, definida por CRB-65 mayor de un punto, encontrando al analizar las curvas ROC un ABC de 0,56 (IC 95%: 0,53-0,59) (Krüger et al. 2009); y sobre 1.671 pacientes la capacidad para predecir muerte a los 28 días, encontrando un ABC de 0,61 (IC 95%: 0,54-0,68) (Krüger et al. 2008).

En nuestro trabajo no encontramos una buena capacidad pronóstica de estos elementos sanguíneos, con ABC de 0,58 y 0,60 respectivamente. Tampoco encontramos diferencias significativas entre los pacientes supervivientes y fallecidos ($p=0,158$; $p=0,072$), datos congruentes con la bibliografía existente.

6.5.2 Proteína C reactiva

Uno de los biomarcadores más estudiados en neumonías es la PCR. En un estudio sobre 391 pacientes mayores de 65 años hospitalizados por neumonía no demuestra asociación con la mortalidad a los 30 días (Thiem et al. 2009). En otro estudio que incluía a 570 pacientes hospitalizados, el ABC de la PCR para detectar mortalidad a los 30 días fue menor que PSI y CURB-65 (Chalmers et al. 2008). Christ-Crain y colaboradores tampoco encuentran buena capacidad para predecir mala evolución que definen como muerte o datos y signos clínicos, analíticos o radiográficos de persistencia de la enfermedad durante el seguimiento. Obtienen un ABC de 0,59 (IC 95%: 0,53-0,65) (Christ-Crain et al. 2006). En el estudio CAPNETZ la capacidad de la PCR para determinar severidad, definida por CRB-65 mayor de un punto, fue baja, con un ABC de 0,57 (IC 95%: 0,54-0,60) (Krüger et al. 2009) y 0,62 (IC 95%: 0,54-0,68) para predecir mortalidad a los 28 días (Krüger et al. 2008). En una cohorte prospectiva de 395 pacientes con NAC, la capacidad de PCR para predecir mortalidad obtuvo un ABC de 0,565 (de Jager et al. 2012). En un reciente estudio retrospectivo realizado en un SUH de nuestro país sobre 75 pacientes, encuentran un ABC de 0,65 (IC 95%: 0,42-0,88) para predecir mortalidad durante el ingreso (Lacoma et al. 2012).

En nuestra muestra la capacidad como herramienta diagnóstica de PCR para predecir mortalidad a los 30 días fue similar a los estudios previos, con ABC de 0,56 (IC: 0,49-0,62), y no encontramos diferencias significativas entre los niveles en supervivientes y fallecidos a los 30 días ($p=0,333$).

6.5.3 Procalcitonina

Uno de los biomarcadores disponibles en los servicios de urgencias y más comúnmente utilizado en NAC como indicador de gravedad de enfermedad y predictor de mortalidad es la PCT (Fernández et al. 2013; Kruger et al. 2010a).

Hay metaanálisis que ponen de manifiesto que la PCT es una mejor herramienta que la PCR para el diagnóstico de los diferentes escalones de la sepsis (Simon et al. 2004; Uzzan et al. 2006).

La PCT está aprobada por la FDA para el uso en pacientes con infección en progresión hacia sepsis grave o shock séptico. Niveles elevados de PCT en una neumonía nos deben hacer pensar en un origen bacteriano y nos servirá para evaluar el riesgo y monitorizar la respuesta al tratamiento (Meisner 2011).

La PCT se eleva en infecciones bacterianas, pero se eleva excepcionalmente en pacientes con neumonías virales o por bacterias atípicas, salvo las producidas por Legionella (Franzin et al. 2005; Hedlund et al. 2000; Jereb et al. 2006).

En NAC hay evidencias de la relación entre los niveles de PCT y la clase de riesgo Fine, pudiendo ser un elemento complementario a las EPG (Menéndez et al. 2009). En un grupo de pacientes ingresados y tratados ambulatoriamente con NAC, los valores de PCT elevados en las primeras 24 horas se asociaron con los grupos de riesgo PSI III-V (Masiá et al. 2005). También Lacoma y colaboradores encuentran niveles más altos de PCT en grupos de riesgo mayores del PSI y pacientes con

bacteriemia (Lacoma et al. 2012). Huang y colaboradores encuentran que los niveles bajos de PCT ocurrieron con mayor frecuencia en las neumonías menos graves con grados I-II de Fine (Huang et al. 2008). En este estudio multicéntrico en 28 urgencias de Pittsburgh sobre 1.651 pacientes con NAC advierten que la verdadera utilidad de la PCT se encuentra en su asociación a los grupos de riesgo altos según PSI. Observan que en los grupos de alto riesgo (PSI IV-V), cuando la PCT era menor a 0,1 ng/ml (23,1%), la mortalidad a los 30 días era muy baja (1,6%) y similar a la mortalidad de los grupos de riesgo bajos de Fine y Lim, con un pronóstico mucho mejor que lo establecido por estas escalas (Huang et al. 2008).

La PCT por aumentar en infecciones bacterianas ayuda a definir la necesidad de tratamiento antibiótico en NAC, así como a decidir cuándo abandonar el mismo. Los días de tratamiento antibiótico se pueden reducir utilizando guías de tratamiento basadas en los niveles de PCT (Christ-Crain et al. 2004; Christ-Crain et al. 2006a; Schuetz et al. 2009). También sirve para determinar posibles complicaciones cuando lo utilizamos seriado (Upadhyay et al. 2013). Boussekey y colaboradores estudian 100 pacientes con NAC ingresados en UCI haciendo mediciones de PCT en los días 1 y 3 del ingreso. Los autores encuentran diferencias entre los pacientes supervivientes y fallecidos (Boussekey et al. 2006).

Los niveles de PCT están en relación con la respuesta inflamatoria sistémica a la neumonía, así que los valores pueden ser muy variados, incluso en neumonías bacterianas (Meisner 2011). Y aunque en los últimos 10 años hay publicaciones en la literatura médica que admiten su utilidad para diagnosticar infecciones bacterianas agudas sistémicas en NAC (Christ-Crain et al. 2010), hay controversia referente a su capacidad para pronosticar mortalidad precoz. En estudios como el de Schuetz y colaboradores no encuentran que la PCT tenga una buena utilidad predictiva de mortalidad a los 30 días con ABC 0,60 (0,52-0,67) (Schuetz et al. 2011b). Lacoma encuentra un ABC de 0,70 (0,44-0,97) para predecir mortalidad (Lacoma et al. 2012). Berg y colaboradores en una revisión sistemática de 30 estudios de NAC en adultos (un metaanálisis, 4 estudios randomizados, 24 prospectivos observacionales, un estudio de casos y controles y un caso clínico) sobre el papel de la procalcitonina en pacientes con NAC, al analizar las curvas ROC de cinco de estos estudios encuentran que la PCT tiene poca rentabilidad para predecir mortalidad precoz con ABC 0,66 (0,56-0,76) (Berg et al. 2012). Sin embargo en el estudio alemán CAPNETZ sobre 1.404 pacientes en el que su objetivo principal era la mortalidad a los 28 días, encuentran un ABC más elevado para predecir mortalidad, de 0,80 (IC 95%: 0,75-0,84) (Krüger et al. 2008). Horie y colaboradores también encuentran un ABC elevado (0,92) de la PCT para predecir mortalidad a los 30 días (Horie et al. 2012), al igual que un estudio coreano prospectivo realizado en el área de urgencias sobre 126 pacientes con ABC de 0,828 (IC 95%: 0,750-0,889) (Park et al. 2012).

En nuestra serie, la capacidad de la PCT para detectar mortalidad a los 30 días fue baja con un ABC igual a la revisión de Berg y colaboradores, de 0,66 (IC: 0,60-0,72). Aunque sí encontramos diferencias entre los pacientes fallecidos y supervivientes a los 30 días ($p=0,007$).

6.5.4 Dímero D

Dímero D son los productos más pequeños de la degradación de la fibrina que se relacionan con el proceso de disolución mediante proteólisis de un trombo por la plasmina y el sistema fibrinolítico, y que fue descrito por primera vez en la década de los años 70. Su vida media es de unas 8 horas y se elimina por excreción urinaria y mediante el sistema retículoendotelial.

Este parámetro de la coagulación ha sido estudiado en NAC, asociándose a riesgo de muerte, particularmente debido a causas cardiovasculares (Yende et al. 2011). El primer estudio realizado sobre D-D en NAC en un servicio de urgencias, fue un pequeño estudio sobre 68 pacientes que concluía que había correlación entre D-D y valores del PSI y mortalidad hospitalaria, con relación entre los niveles al ingreso y la severidad de la NAC (Shilon et al. 2003). Querol-Ribelles y colaboradores realizaron el primer estudio en España. Se trató de un trabajo sobre 302 pacientes con NAC llevado a cabo en el Hospital de Játiva. En este estudio también encuentran relación con la severidad de la NAC, hallando un ABC de 0,78 (IC 95%: 0,71-0,81) para predecir necesidad de ventilación mecánica (Querol-Ribelles et al. 2004). Un estudio realizado en urgencias sobre 314 pacientes que evaluaba la utilidad del D-D para determinar mortalidad a los 30 días, encuentra un ABC de 0,70 (Chalmers et al. 2009). Similares resultados encuentran Snijders y colaboradores en 147 pacientes, con ABC para predecir mortalidad a los 30 días de 0,71 (IC 95%: 0,51-0,91) (Snijders et al. 2012). Salluh y colaboradores determinan una capacidad predictiva del D-D para determinar mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en UCI, de 0,75 (IC 95%: 0,64-0,83) (Salluh et al. 2011). Este marcador, a pesar de ser estudiado en NAC desde hace años, no se ha impuesto como herramienta pronóstica.

Siempre teniendo en cuenta que en nuestro estudio determinamos únicamente el D-D a 32 pacientes, el análisis de pruebas diagnósticas mediante curvas ROC fue similar, prediciendo mortalidad a los 30 días con ABC 0,75 (IC 95%: 0,56-0,88), sin encontrar diferencias significativas entre los valores en supervivientes y fallecidos a los 30 días ($p=0,082$).

6.5.5 Lactato

Las concentraciones de lactato en sangre son un marcador ampliamente estudiado en sepsis (Kjelland et al. 2010) que se relaciona con la mortalidad (Kruse et al. 2011) pero que escasamente ha sido examinado en NAC a pesar de que la neumonía es la causa principal de sepsis.

Un reciente estudio multicéntrico en unidades intensivas relaciona significativamente la presencia de mortalidad por neumonía con lactato sérico elevado (Kim et al. 2013).

En nuestro estudio únicamente realizamos determinación de lactato a 25 pacientes, que posiblemente tenían mal comportamiento inicial, ya que habitualmente es una prueba utilizada por los médicos de urgencias ante potenciales situaciones de sepsis grave y shock séptico, siendo uno de los parámetros



diagnósticos de hipoperfusión periférica en los criterios diagnósticos de sepsis (Dellinger et al. 2008; Dellinger et al. 2013).

En nuestra muestra, encontramos un buen ABC 0,80 (IC 95%: 0,60-0,93), aunque no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de los supervivientes y fallecidos a los 30 días ($p=0,058$). Sin embargo posiblemente si aumentásemos la muestra, el parámetro podría encontrar significación estadística.

Quizá la ausencia de estudios acerca del comportamiento del lactato en la NAC no grave pueda deberse al trastorno a que deben ser sometidos los pacientes y dudas éticas que pueden surgir al tener que hacer una determinación en sangre arterial dolorosa en los pacientes con un comportamiento inicial potencialmente no grave.

6.5.6 Troponina T de alta sensibilidad

La troponina es una proteína globular de los cardiomiocitos que forma parte de los mecanismos de contracción del músculo cardíaco. Tiene tres subunidades polipeptídicas que regulan la función contráctil del sarcómero. La troponina C fijadora de calcio, la troponina I que inhibe la interacción actina-miosina y la troponina T fijadora de tropomiosina. La troponina C puede encontrarse en el músculo esquelético, pero las isoenzimas T e I son exclusivas del miocardio y pueden medirse en sangre periférica mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra los epítomos (Bardají. 2005).

La determinación en sangre de troponinas cardíacas es una herramienta habitual en la detección precoz de daño isquémico en los síndromes coronarios agudos. En el año 2007 se redefinieron los marcadores bioquímicos para detectar necrosis miocárdica gracias al consenso de ECS, ACCF, AHA y WHF, determinando que son datos de posible IAM una determinación de troponinas que supere el percentil 99 de la población de referencia, con una tasa aceptable de falsos positivos del 1% (Thygesen et al. 2007). En el año 2012 se elaboró un documento de consenso desarrollado por ACCF, AACC, ACCP, ACEP, ACP, AHA y SCAI con el motivo de interpretar las elevaciones de troponinas de causas cardíacas y extracardiacas. En este documento se citan múltiples causas de elevación de troponinas de orígenes cardíaco como síndrome coronario agudo, vasoespasma coronario, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, endocarditis, trauma torácico, cirugía cardíaca, cardioversión eléctrica y resucitación cardíaca, procedimientos de ablación e intervencionismo coronario, enfermedades infiltrativas como amiloidosis, desórdenes autonómicos por estrés como Takotsubo y taquiarritmias. La pericarditis y miocarditis se pueden producir por gérmenes responsables de neumonías, como virus (*adenovirus*, *influenza*), bacterias (*neumococo*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Staphylococcus aureus*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*) y hongos (*Cándida*, *Aspergillus*).

Este documento también referencia elevaciones de troponinas de origen no cardíaco confirmadas o en estudio, como tromboembolismo pulmonar, quimioterapia, drogas cardiotóxicas, cirugía no cardíaca, síndromes térmicos, hemorragia subaracnoidea, ictus, neoplasias generalizadas, PTT y microangiopatía trombótica, miopatías cogénitas y distrofias musculares, enfermedades autoinmunes como polimiositis-

dermatomiositis, cetoacidosis, EPOC, VIH, ejercicio extenuante, rhabdomiolisis y disección aórtica. Citan como causas no cardíacas reconocidas de aumento de troponinas a la hipoxemia, síndrome séptico e insuficiencia renal crónica. Mencionan 10 artículos entre 1998 y 2008 en los que hay elevación de troponina T en situaciones de sepsis, sin encontrar una asociación obvia entre la elevación de las troponinas e historia previa de cardiopatía isquémica. Este panel de expertos abogan porque la elevación enzimática que se produce en pacientes sépticos se deba a disfunción miocárdica del ventrículo izquierdo, que se origina en torno al 50% de los pacientes con sepsis grave o shock séptico, originando el fenómeno conocido como “corazón de sepsis” (Newby et al. 2012). Hay estudios en UCI que llegan a detectar un 63% de pacientes con elevación de troponinas en situaciones de sepsis o shock séptico (Ammann et al. 2003).

La asociación entre NAC y complicaciones cardíacas comenzó a estudiarse no hace mucho tiempo (Becker et al. 2007; Musher et al. 2007). Las neumonías se asocian con liberación de troponinas cardíacas (Corrales-Medina et al. 2013). Aún no se sabe con total seguridad si estas elevaciones séricas de troponina se deben a infartos de miocardio originados en el contexto de la neumonía o a lesiones miocárdicas no isquémicas (Corrales-Medina et al. 2013). La elevación de troponina en NAC puede deberse a isquemia miocárdica producida por una oclusión coronaria, espasmo coronario, disfunción microvascular difusa grave coronaria e hipoxemia en pacientes con estenosis coronaria previa (Corrales-Medina et al. 2010). La elevación de troponinas también se podría producir por mecanismos no isquémicos, como lesión miocárdica del tipo miocarditis o por cambios en el volumen sanguíneo y tono vascular que podrían producir estrés cardiovascular (Corrales-Medina et al. 2012).

Teniendo presente la posibilidad de complicaciones cardíacas en NAC, Moammar y colaboradores, partiendo de la base que en las NAC se produce estrés cardíaco demostrado por la elevación de BNP, realizan un estudio retrospectivo en 901 pacientes con NAC y sin evidencias de SCA, analizando la relación entre los niveles séricos de troponina I y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno. Concluyen que la disminución de oxígeno en sangre aumenta el gradiente alveolo-arterial produciendo daño miocárdico y aumento de troponinas (Moammar MQ et al. 2010).

Otro estudio retrospectivo realizado sobre 500 pacientes ingresados con NAC por neumococo, en el Hospital de Veteranos de Louisville (Kentucky), observó IAM en el 5,8% de los pacientes (76% sin elevación del segmento ST pero con movimiento enzimático de troponinas y CK-MB) (Ramírez et al. 2008).

Chang y colaboradores en un estudio de NT-ProBNP y troponina T en NAC observaron que hay correlación entre los niveles de ambos marcadores y se asocian con mortalidad a los 30 días tras ajustar por la edad. Realizaron un análisis multivariante incluyendo los dos biomarcadores y PSI. NT-ProBNP y PSI se mantuvieron como predictores de mortalidad a los 30 días, pero troponina T no. Destaca que a los 30 días muere el 0% de los pacientes que tienen elevadas las troponinas, el 10,5% de los que tienen elevado NT-ProBNP y el 22,6% si tienen elevados ambos (Chang et al. 2013).

En nuestra serie, troponina T ultrasensible fue determinada en 52 pacientes (18,1%). Posiblemente los urgenciólogos solicitaron marcadores de isquemia miocárdica en pacientes en los que sospechaban un síndrome coronario agudo o si

tenían antecedentes de cardiopatía isquémica y presentación clínica de disnea aguda. Alcanzó un ABC para detectar mortalidad a los 30 días de 0,85 (IC 95%: 0,72-0,93). Se encontraron diferencias significativas entre los niveles séricos de troponina en supervivientes y fallecidos a los 30 días ($p < 0,001$). Por tanto nuestros resultados van a favor de que esta proteína podría ser útil desde el punto de vista pronóstico en NAC como biomarcador de estrés cardiovascular.

6.5.7 Péptidos natriuréticos

6.5.7.a Relación entre neumonías y afectación cardiovascular

En los últimos años se está estudiando la relación entre neumonía y afectación cardiovascular.

No hay muchos artículos que relacionen neumonía y este tipo de complicaciones, y casi siempre en subgrupos específicos de pacientes, como diabéticos o ancianos (Becker et al. 2007; Corrales-Medina et al. 2009; Musher et al. 2007; Ramírez et al. 2008). En pacientes con NAC, encuentran una incidencia de insuficiencia cardiaca del 14,7% y 12,3% en subgrupos de pacientes veteranos de guerra americanos ingresados y pacientes diabéticos ingresados (Becker et al. 2007; Musher et al. 2007; Perry et al. 2011).

Perry y colaboradores usando la base de datos del Departamento de Veteranos de USA analizaron la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes mayores de 65 años ingresados por neumonía. Este estudio sobre 50.119 pacientes, determinó una incidencia en los 90 días de seguimiento, de 1,5% para IAM, 10,2% para insuficiencia cardiaca, 9,5% para arritmia cardiaca, 0,8% para angina inestable y 0,2% para ictus (Perry et al. 2011).

Corrales-Medina y colaboradores demuestran una alta incidencia de complicaciones cardiacas durante las NAC, así como relación independiente con aumento de mortalidad a corto plazo (Corrales-Medina et al. 2012). Según Corrales-Medina y colaboradores en una revisión y metaanálisis de 25 estudios sobre pacientes ingresados con NAC, realizada en 2011 sobre 2.176 artículos de las bases de datos Medline, Scopus y Embase hasta junio de 2010, determinan que las complicaciones cardiacas mayores ocurren en una proporción importante de pacientes. Un 14% de pacientes desarrollan insuficiencia cardiaca o la empeoran, 5% desarrollan un SCA y el 5% sufren arritmias cardiacas o las empeoran, en los primeros 30 días tras el diagnóstico (Corrales-Medina et al. 2011). Posteriormente este mismo equipo liderado por el Dr. Vicente F. Corrales-Medina de la Universidad de Ottawa, diseñan un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con NAC. Utilizando la base de datos del estudio PORT, analizan 2.287 pacientes (1.343 ingresados y 944 tratados ambulatoriamente), observando complicaciones definidas como IC, arritmias cardiacas o IAM en el 26,7% de los pacientes ingresados y 2,1% de pacientes dados de alta. Del 26,7% de pacientes ingresados que padecían complicaciones cardiacas, el 66,8% se debieron a insuficiencia cardiaca o empeoramiento de la misma, el 22,1% a arritmias cardiacas, el 3,6% a infartos de miocardio y el 7,5% a causas indeterminadas. Mientras que el 2,1% de los pacientes que se fueron de alta y sufrieron complicaciones cardiacas, se debieron el 65% de las veces a insuficiencia cardiaca y el 35% a arritmias. La gran mayoría de los eventos cardiacos se producían precozmente, durante las primeras 24 horas al

diagnóstico de NAC el 55,2% de las veces, y el 89,1% durante la primera semana. Concluyen que la incidencia de complicaciones cardíacas es frecuente en el curso de las NAC, y son una variable independiente para predecir mortalidad a corto plazo (OR: 3,5 IC 95%: 2,3-5,2, $p < 0,01$) (Corrales-Medina et al. 2012).

En nuestro país, un estudio observacional de una cohorte prospectiva de 3.921 pacientes ingresados con NAC entre 1995 y 2010, realizada en el Hospital Universitario de Bellvitge, el 8% tuvieron complicaciones cardíacas definidas como insuficiencia cardíaca, arritmia e IAM, durante el ingreso (Viasus et al. 2013). En el análisis multivariante los eventos cardíacos se relacionaron con antecedentes de enfermedad cardíaca o renal, shock séptico y neumonía multilobar.

Marrie y colaboradores objetivan que hasta un 3% de pacientes ingresados por NAC sufren un paro cardíaco durante el ingreso (Marrie et al. 2007b).

Aunque los mecanismos fisiopatológicos no están claramente demostrados, en dos recientes revisiones se explican las hipótesis sobre los mecanismos que contribuyen a generar las complicaciones cardíacas en pacientes con neumonía aguda (Corrales-Medina et al. 2013; Singanayagam et al. 2012).

La insuficiencia cardíaca puede generarse por varios mecanismos. La infección puede producir un aumento de secreción/liberación de vasopresina por el hipotálamo/lóbulo posterior de la hipófisis y aumento de la actividad de la ECA en el pulmón. La ADH actúa en la pared de túbulos distales y colectores de la nefrona, haciéndola permeable al agua. La ECA transforma la angiotensina I en II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que además estimula la secreción de la hormona aldosterona que promueve la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Ambos mecanismos causan sobrecarga de volumen, pudiendo producir insuficiencia cardíaca. Además la retención de sodio y agua puede producir insuficiencia renal, que secundariamente podría dar lugar a insuficiencia cardíaca.

Por otro lado, los lipopolisacáridos de las endotoxinas pueden producir alteración de la contractilidad miocárdica, aunque hay autores que sostienen que la disfunción miocárdica se produce por alteración de volumen-presión. Jianhui y colaboradores cateterizan la presión y volumen del ventrículo izquierdo en ratones de laboratorio a los que ponen en contacto con endotoxinas, observando disfunción miocárdica (Jianhui et al. 2010). Por tanto la respuesta inflamatoria sistémica también puede producir disfunción endotelial ocasionada por endotoxinas, mediadores proinflamatorios o lipopolisacáridos bacterianos.

Además, la disfunción del endotelio promueve agregación plaquetaria y adhesión de leucocitos, que al aumentar la permeabilidad vascular, pueden acudir a áreas de infección, siendo de ayuda. Pero a la vez puede producir disfunción del tono vascular con disminución de las resistencias vasculares periféricas y de la postcarga, lo que podría promover fallo ventricular e insuficiencia cardíaca. Al mismo tiempo la activación del endotelio libera óxido nítrico, cuyas altas concentraciones son lesivas para el miocardio de forma directa, y que produce vasodilatación al relajar el músculo liso, lo que podría desencadenar disminución de sangre en los órganos y fallo multiorgánico.



Para definir el mecanismo que produce isquemia miocárdica se han elaborado varias conjeturas. Si la lesión miocárdica se produce por causa isquémica puede deberse a varios fundamentos. La neumonía puede producir alteraciones en el intercambio gaseoso de los alveolos infectados, con aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno e hipoxemia, lo que puede dar lugar a disminución de la aportación de oxígeno al miocardio y necrosis miocárdica.

Además las NAC pueden provocar liberación de catecolaminas y estimulación del sistema nervioso simpático con taquicardia secundaria y probable vasoconstricción coronaria que en sí misma puede producir isquemia miocárdica. La taquiarritmia, además de aumentar los requerimientos de oxígeno por el miocardio y producir isquemia por demanda, acorta la diástole que es cuando se produce la perfusión coronaria. Las arritmias cardíacas también se pueden producir por lesiones del miocardio o pericardio por los mismos gérmenes que originan las NAC.

La respuesta inflamatoria sistémica origina la síntesis de mediadores de origen plasmático y celular como endotelina-1, prostanoídes o citoquinas como IL-1, IL-6, TNF-alfa, que por acción directa sobre el miocardio pueden deprimir su contractilidad con reducción de la presión de perfusión coronaria, alterándose el balance de perfusión coronaria.

Durante la infección se generan mediadores de la inflamación de origen celular, sintetizados por macrófagos, basófilos y otras células sanguíneas, derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y tromboxano originados por la vía de la ciclooxigenasa, y los leucotrienos originados por la vía de la lipooxigenasa. Tanto prostaglandinas como leucotrienos afectan la regulación del tono vascular, así como la permeabilidad vascular. Las prostaglandinas producen vasodilatación sistémica con aumento de las demandas de oxígeno para el miocardio, que podría provocar isquemia miocárdica.

En pacientes con aterosclerosis coronaria previa, la respuesta inflamatoria de la neumonía puede aumentar la actividad inflamatoria local en la placa de ateroma, inestabilizándola. Si la placa se rompe o se erosiona, expone el contenido del núcleo lipídico que es procoagulante. Unido a que la infección produce activación plaquetaria y aumenta la actividad procoagulante de la sangre con aumento de fibrinógeno, factor IX de la coagulación, D-D y complejo trombina-antitrombina, se favorece la formación del trombo coronario (Corrales-Medina et al, 2013; Singanayagam et al, 2012).

La fuente de elevación de los PN en pacientes con neumonía resulta un tema aún sin resolver.

Seguramente se puedan elevar por varios mecanismos, pero la carga y el estiramiento de la pared miocárdica es el principal estímulo para la liberación de BNP (Maeder et al. 2006). La secreción de BNP está regulada por la tensión de la pared sobre los cardiomiocitos y es proporcional al grado de tensión, así que cualquier causa orgánica o funcional de sobrecarga de volumen producirá un aumento de la producción de BNP (Bayés-Genís et al. 2008; Braunwald et al. 2013).

La neumonía es un estresor del sistema cardiovascular a través de la hipoxemia. La secreción de BNP en situaciones de hipoxemia se ha demostrado en animales de laboratorio (cerdos neonatales) (Khan et al. 2008) y en humanos (Hopkins et al. 2004). Un estudio en pacientes con enfermedad cardíaca cianótica

congénita demostró que la hipoxemia como estímulo directo genera secreción de ANP y BNP (Hopkins et al. 2004). Sin embargo, no sabemos demasiado sobre el efecto de la insuficiencia cardíaca derecha sobre la producción de NT-ProBNP (Maeder et al. 2006), aunque posiblemente la hipoxemia genere vasoconstricción de la arteria pulmonar con aumento de las resistencias vasculares pulmonares que al aumentar la presión en el ventrículo derecho generaría el estímulo para la síntesis y liberación de BNP.

Las NAC graves pueden desarrollar sepsis grave o shock séptico. En pacientes con sepsis severa y shock séptico el incremento de niveles de PN ha sido relacionado con disfunción miocárdica. Witthaut y colaboradores comparan un grupo de pacientes con shock séptico con un grupo control, observando que ANP y BNP se incrementan significativamente en los pacientes con shock séptico, y BNP refleja la disfunción ventricular izquierda (Witthaut et al. 2003). Charpentier y colaboradores realizan ecocardiografías y determinaciones seriadas de BNP y troponina I a pacientes sin antecedentes personales cardíacos, respiratorios ni renales y con sepsis grave o shock séptico, al segundo y tercer día de asistencia, hallando correlación entre valores altos de BNP y baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Aprecian que los niveles de BNP son significativamente más altos en no supervivientes respecto a supervivientes (no ocurre con troponina I) y que un 44% de pacientes con BNP elevado presentan disfunción miocárdica sistólica (Charpentier et al. 2004). Post y colaboradores realizan un estudio en pacientes con shock séptico que ingresaban en UCI, dividiéndolos en dos cohortes, según fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor o menor del 50%. También encuentran relación inversa entre los niveles de BNP y la fracción de eyección. Por tanto el BNP en plasma puede ser útil para identificar a los pacientes sépticos que desarrollarán depresión miocárdica (Post et al. 2008). Datos similares se aprecian con NT-ProBNP. Roch y colaboradores encuentran niveles de NT-ProBNP y troponina I más elevados en pacientes sépticos en UCI que fallecen respecto a los que sobreviven. Pero solo NT-ProBNP fue predictor de muerte (Roch et al. 2005).

Hay suposiciones sobre los posibles mecanismos que contribuyen a la elevación de los niveles de NT-ProBNP sérico en sepsis. Por un lado, la disminución del aclaramiento de NT-ProBNP en situaciones de insuficiencia renal, aumentarían sus niveles. Durante las sepsis severas se puede producir sobrecarga de volumen y aumento de presión telediastólica del ventrículo derecho, disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo derecho, lesiones pulmonares y síndrome de distrés respiratorio que producen aumento de resistencias vasculares pulmonares, estimulación del sistema nervioso simpático con taquicardia y vasoconstricción que a su vez distiende el ventrículo izquierdo. Estas situaciones de elongamiento de la pared ventricular derecha e izquierda pueden producir liberación de BNP y secundariamente NT-ProBNP (Maeder et al. 2006; Omland 2008).

La disminución de las resistencias vasculares periféricas y la potenciación de shunts arterio-venosos en áreas de inflamación también parecen estar relacionados con su síntesis (Ince 2005). Mediadores inflamatorios y citoquinas como IL-1Beta, IL-6, TNFalfa, angiotensina II, endotelinas y agonistas adrenérgicos estimulan la producción de BNP y aumentan la permeabilidad de la membrana de los cardiomiocitos, lo que aumenta la liberación de BNP (Lin et al. 2013; Ma et al. 2004; Mair et al. 2008).



Así que hay autores que mantienen que los PN son hormonas vasoactivas que reflejan consistentemente el alcance del estrés cardiaco y sus niveles sugieren la integración de la función ventricular izquierda sistólica y diastólica, la función ventricular derecha y la competencia valvular en NAC (Lin et al. 2013; Nowak et al. 2012).

En resumen, lo mismo que las troponinas nos dan información estructural del miocardio, elevándose si son dañados los cardiomiocitos o se altera la integridad de su membrana celular, los PN nos aportan información funcional del miocardio facilitándonos datos de la tensión a que es sometida su pared. Hay estudios que encuentran correlación entre NT-ProBNP y troponinas, lo que demuestra que hay relación entre el daño miocárdico estructural y funcional. Así que los niveles de PN en sangre podrían ser un indicador de disfunción cardiaca inducida por NAC (Brueckmann et al. 2005; Chang et al. 2013; Xiao et al. 2013).

6.5.7. b Fragmento Amino-Terminal del Propéptido Natriurético Cerebral (NT-ProBNP)

Tabla 65. Principales causas de elevación en plasma de BNP y NT-ProBNP

MECANISMO	Ejemplo
Estrés miocárdico por mala función sistólica y/o diastólica	Insuficiencia cardiaca congestiva aguda Insuficiencia cardiaca congestiva crónica Cor pulmonale agudo Cor pulmonale crónico
Hipoxia	TEP Enfermedad cardiaca cianótica congénita
Taquicardia	FA TV
Estimulación neurohormonal y por citoquinas	Sepsis Shock
Disminución del aclaramiento renal	Insuficiencia renal aguda Insuficiencia renal crónica Edad avanzada
Elevaciones de presión ventricular por expansión de volumen	Insuficiencia renal Insuficiencia hepática
Hipertrofia ventricular	Miocardiopatía hipertensiva
Isquemia miocárdica	IAM Angina inestable
Mujer	

Leyenda: TEP, tromboembolismo pulmonar; FA, fibrilación auricular; TV, taquicardia ventricular; IAM, infarto agudo de miocardio

Modificado de: Omland T. *Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure.* Crit Care Med. 2008 Jan; 36(1 Suppl):S17-27.

BNP y NT-ProBNP se pueden elevar en diferentes enfermedades cardiovasculares como podemos apreciar en la tabla 65.



NT-ProBNP comenzó a utilizarse en los SUH después de publicarse el estudio “PRIDE”, realizado sobre 599 pacientes con disnea aguda en el servicio de urgencias del Hospital General de Boston (Massachusetts), en el que encuentran diferencias significativas entre NT-ProBNP y la valoración clínica (ABC: 0,94 vs 0,90, $p=0,009$) para identificar disnea aguda de causa cardíaca (Januzzi et al. 2005). El estudio prospectivo canadiense “IMPROVE-CHF” (Canadian Multicenter Improved Management of Patients with Congestive Heart Failure study) sobre 501 pacientes valorados en siete servicios de urgencias determina que la medición de NT-ProBNP a la llegada al SUH, mejora el manejo de los pacientes con sospecha de disnea aguda de causa cardíaca y disminuye el costo hospitalario (Moe et al. 2007). Las conclusiones del estudio ICON (International Collaborative of NT-ProBNP) en cuatro servicios de urgencias aglutinando a 1.256 pacientes determinan los puntos de corte óptimos para diagnóstico de insuficiencia cardíaca en función de tramos de edad (Januzzi et al. 2006).

El primer acercamiento a la capacidad pronóstica de NT-ProBNP en NAC lo realizó el equipo coreano de Jeong y colaboradores (Jeong et al. 2011).

En NAC, cuando comparamos péptidos natriuréticos entre sí, concretamente BNP, MR-ProANP y NT-ProBNP, es este último el que sale mejor parado en los análisis de curvas ROC, tanto para la mortalidad a los 30 días en NAC (Nowak et al. 2012) como para predecir insuficiencia renal aguda en las primeras 48 horas del diagnóstico de NAC (Nowak et al. 2013).

Si nos centramos en el PN NT-ProBNP y su capacidad para predecir mortalidad a los 30 días en NAC, nuestro rendimiento diagnóstico es algo mejor a los resultados del Dr. Jeong sobre pacientes ingresados con NAC (Jeong et al. 2011) y Dra. Lin (Lin et al. 2013) en pacientes ingresados en UCI, así como similar a los resultados de la Dra. Nowak en pacientes diagnosticados en urgencias (Nowak et al. 2012) y Dr. Xiao en pacientes ingresados en UCI mayores de 65 años (Xiao et al. 2013), y algo inferior a los del Dra. Chang sobre pacientes hospitalizados (Chang et al. 2013), como podemos apreciar en la tabla 66.

Tabla 66. Evaluación de NT-ProBNP como prueba diagnóstica

ESTUDIOS	ABC*	IC 95%
Jeong	0,712	0,613-0,812
Nowak	0,73	0,67-0,77
Chang	0,88	0,82-0,94
Lin	0,715	0,646-0,783
Xiao	0,774	0,713-0,836
Laredo	0,783	0,731-0,829

Leyenda: ABC, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza

* Según Swets (Swets 1988), todos estos resultados del análisis de curvas ROC otorgan utilidad diagnóstica a NT-ProBNP para detectar mortalidad a los 30 días en NAC

Jeong y colaboradores encontraron que los niveles de NT-ProBNP fueron significativamente más altos en pacientes ingresados por neumonía no supervivientes a los 30 días, respecto a los que sobrevivieron. También objetivan que NT-ProBNP es un potente predictor independiente de mortalidad a los 30 días en pacientes hospitalizados por NAC. Y encuentran un VPN, similar al encontrado en nuestra serie, del 93,6% (95,3% Laredo), para un punto de corte también muy parecido, de 1.795,5 pg/ml (1.769 ng/l Laredo).

El estudio de Jeong metodológicamente es diferente al nuestro. El estudio coreano se trata de un estudio retrospectivo sobre pacientes únicamente ingresados, en los que sólo se analiza NT-ProBNP al 33% de los pacientes (167 pacientes). Además en este estudio no hubo control sobre las Rx y para calcular las EPG consideraron como normales (puntuación cero) las variables que no habían sido recogidas (Jeong et al. 2011).

En el estudio prospectivo taiwanés publicado en agosto de 2013 en la revista *Respirology*, sobre 216 pacientes de 20 o más años con neumonía grave ingresados en UCI, de Lin y colaboradores, también concluyen que las concentraciones de NT-ProBNP son significativamente más altas ($p=0,001$) entre los no supervivientes que entre los supervivientes a los 30 días (11.938 pg/ml DE: 13.121 vs 5.658 pg/ml DE: 9.240), y son un predictor independiente de mortalidad. Observan que el potencial predictivo de NT-ProBNP es independiente a la comorbilidad (incluidas enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad renal de alto grado), presencia de shock y tipo de neumonía. Su punto de corte es superior al nuestro (2.177,5 pg/ml), aunque no especifican los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El perfil de la cohorte de pacientes estudiados es muy diferente al nuestro. Se realiza en UCI, y además de NAC (35%), también recogen NACS (40%) y NIH (25%), por lo que es difícil comparar sus resultados con nuestro trabajo (Lin et al. 2013).

Respecto al trabajo publicado por Chang y colaboradores en mayo de 2013 en la revista *PLoSOne*, se trata de un trabajo prospectivo bicéntrico realizado en dos hospitales de Nueva Zelanda (Christchurch y Waikato) en pacientes ingresados en planta convencional. Estos autores llegan a la conclusión de que NT-ProBNP es un potente predictor de mortalidad a los 30 días, además es un predictor independiente de las EPG. También piensan que los niveles elevados de NT-proBNP son una evidencia bioquímica de disfunción cardiaca aguda en el contexto de neumonía. Respecto a nuestra serie, obtienen mejor sensibilidad (88% vs 67%) y peor especificidad (71% vs 78%) para un punto de corte similar al nuestro (1.860 ng/l vs 1.769 ng/l). A la hora de comparar ambas series, aunque la muestra neozelandesa tiene similar porcentaje de pacientes que ingresan en UCI (3% vs 2,8%) y parecida mediana de días de ingreso (6,7 días vs 7 días), sus pacientes en principio son más graves ya que el 50,8% de los pacientes son del grupo de riesgo Fine IV-V (40,0% en nuestro estudio) y 57,4% de pacientes tenían una puntuación de dos o más puntos en la escala CURB-65 (37,2% en nuestra muestra). Llama la atención que a pesar de estos datos su mortalidad fuera menor (5,7% vs 10,5%), teniendo en cuenta que no parece haber grandes diferencias respecto a la edad con una mediana de 69 años (71 años en el estudio de Laredo) y el 58% de pacientes de 65 o más años (57% en nuestra muestra), y salvo diabetes y hepatopatía crónica, sus pacientes tenían un mayor porcentaje de enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y neoplasia).

Este trabajo tiene dos limitaciones a tener en cuenta. La recogida de muestras se realizó entre julio de 1999 y julio del 2000, para congelar las muestras a -80 grados y realizar las determinaciones en la actualidad. Parece cierto que la molécula es estable después de 10 días a -20 grados centígrados (Yeo et al. 2003), o tras varios meses congelada a -20 grados (Sokoll et al. 2004), y que los ciclos de congelación-descongelación no modifican significativamente las concentraciones de NT-ProBNP (Barnes et al. 2004; Yeo et al. 2003). Pero los autores no aportan en su artículo

ninguna evidencia de la estabilidad del péptido después de tantos años congelado, ya que las determinaciones se hicieron a los 10 años. Incluso al comentar las limitaciones de su estudio, no pueden descartar la posibilidad de degradación durante el almacenaje. El otro inconveniente es que de los 26 pacientes fallecidos, sólo uno era menor de 65 años, por lo cual es difícil generalizar sus resultados en este estrato de pacientes. No obstante sus resultados van en la misma línea que el resto, otorgando una importante capacidad predictiva al NT-ProBNP (Chang et al. 2013).

Recientemente, en octubre de 2013, Xiao y colaboradores han publicado en la revista *Journal of Thoracic Disease*, un estudio retrospectivo unicéntrico de 240 pacientes ingresados en UCI mayores de 65 años con NAC, en el que encuentran que NT-ProBNP es significativamente más alto en pacientes no supervivientes a los 28 días. Indican una alta sensibilidad (98,7%) y ABC de 0,774 para predecir mortalidad con un punto de corte de 1.001,0. Además de tratarse de un perfil de pacientes diferentes a los que componen nuestra serie, en este artículo apreciamos varios aspectos que nos llaman la atención, como que no se indiquen las unidades de medida de NT-ProBNP o que se utilice como sinónimos BNP y NT-ProBNP cuando en ningún momento indican que se realice determinación de BNP (Xiao et al. 2013).

El estudio de la Dra. Nowak publicado en *Chest* 2012, que es el más parecido al nuestro respecto a que también es unicéntrico, realizado en urgencias y tiene una mortalidad muy similar (11% vs 10,45%), obtiene un ABC para determinar mortalidad precoz de 0,73 (0,78 nuestro estudio) y un punto de corte similar (1935 ng/l vs 1769 ng/l) para un VPP del 96% en el estudio suizo. Estos autores concluyen que NT-ProBNP predice la mortalidad a corto plazo con agudeza comparable a los valores de PSI y mejoran el potencial predictivo de CURB-65 y marcadores habituales de infección (leucocitos y PCR) (Nowak et al. 2012).

Los Drs. Fernández y Restrepo, en la editorial del número de agosto de 2013 de la revista *Respirology*, ponen de manifiesto que NT-ProBNP ha demostrado tener una buena correlación con las EPG y ser un importante predictor de mortalidad a corto y largo plazo en los servicios de urgencias y en los pacientes hospitalizados. También afirman que puede predecir significativamente mortalidad, reflejando las complicaciones cardiovasculares en NAC. Abogan porque EPG y biomarcadores sean incorporados por los clínicos en el proceso de toma de decisiones en pacientes que ingresan en UCI con NAC severa (Fernández et al. 2013).

No hemos considerado los estudios en los que la entidad nosológica del objetivo principal era diferente a neumonía. Por ejemplo, Okkonen y colaboradores publican un estudio prospectivo realizado en 25 UCI finlandesas (estudio FINNALI) sobre 602 pacientes críticos, con insuficiencia respiratoria aguda tratados con VMNI o VMI, en el que concluyen que los valores de NT-ProBNP a su llegada están asociados de forma independiente con la mortalidad a los 90 días. Pero como se recogían sólo 62 pacientes con neumonía (10,3%) y no se realizaba un análisis específico de neumonía y NT-ProBNP, no ha sido incluido (Okkonen et al. 2011).

Por tanto, NT-ProBNP es un biomarcador cardiaco que puede predecir significativamente mortalidad en NAC, reflejando la alta frecuencia e importancia de las complicaciones cardiacas en esta patología.

Tabla 67. Artículos publicados sobre NT-ProBNP en NAC a fecha 31-12-2013				
FECHA	TIPO ARTÍCULO	REVISTA	PRIMER AUTOR	FI*
Febrero 2011	Original	EMJ	Jeong	1,712
Abril 2012	Original	Chest	Nowak	6,420
Julio 2012	Carta al director	Chest	Chang	6,420
Octubre 2012	Revisión	EMJ	Hodgson	1,712
Abril 2013	Original	CCA	Nowak	2,669
Mayo 2013	Original	PLosOne	Chang	4,244
Agosto 2013	Original	Respirology	Lin	2,141
Agosto 2013	Editorial	Respirology	Fernández	2,141
Octubre 2013	Original	JTD	Xiao	0

*Factor de impacto en los últimos 5 años según Journal Citation Report (JCR) de Web of Knowledge (Thomson Reuters)

Leyenda: EMJ, Emergency Medical Journal; CCA, Clinica Chimica Acta; JTD, Journal of Thoracic Disease

6.6 CORRELACIÓN ENTRE NT-ProBNP Y LAS ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD

Cuando analizamos la asociación entre los niveles de NT-ProBNP en sangre y las puntuaciones de las EPG como variables cuantitativas, según su puntuación, encontramos correlación entre los niveles de NT-ProBNP en sangre y las EPG tradicionales (PSI y CURB-65) y la primera escala que se utilizó para detectar NAC grave, ATS/IDSA 2007, en sus criterios mayores y menores. Cuando aumentan los valores de NT-ProBNP también lo hacen las puntuaciones de las escalas pronósticas y a la inversa, es decir encontramos interdependencia. Siempre los niveles de NT-ProBNP se correlacionaron significativamente con las EPG. Sin embargo la *r* de Pearson en ningún caso llegó a 0,7. Por tanto podemos considerar que hay correlación, pero no es fuerte. Sin embargo, al tener el PN una distribución que se aleja mucho de la normalidad, así como el CURB-65 y los criterios mayores y menores de la ATS/IDSA, nos pareció adecuado realizar un análisis de correlación empleando el coeficiente de correlación de Spearman. En este caso encontramos alta interdependencia, con asociación intensa entre NT-ProBNP y PSI ($Rho= 0,705$, $p<0,0001$) y correlación media entre NT-ProBNP y CURB-65 ($Rho= 0,650$, $p<0,0001$) y criterios menores ATS/IDSA 2007 ($Rho= 0,479$, $p<0,0001$).

En la presentación gráfica de los resultados hemos utilizado el coeficiente de determinación (r^2) porque es un parámetro más intuitivo que refleja la proporción de la variación de una variable que es explicada por los cambios de la otra. Vemos que en todos los casos r^2 es positiva; 15,3% para PSI, 13,8% para CURB-65, 12,9% para criterios mayores y 8,2% para los criterios menores ATS/IDSA 2007 (figuras 52-55).

De las publicaciones realizadas en NAC sobre NT-ProBNP, sólo hay una que considera la correlación entre el PN y alguna EPG. Se trata del estudio suizo sobre 341 pacientes de Nowak y colaboradores en el que comparan tres péptidos natriuréticos utilizando la misma cohorte de pacientes que para analizar la capacidad de NT-ProBNP para predecir insuficiencia renal precoz, utilizan el método de

Spearman, encontrando correlación significativa entre NT-ProBNP y PSI (Rho=0,532, $p<0,001$), pero no fuerte (Nowak et al. 2012; Nowak et al. 2013).

De esta forma, podemos decir que en nuestra cohorte los niveles de NT-ProBNP se correlacionan significativamente con la severidad de la neumonía determinada por las EPG, encontrando interdependencia importante con las escalas PSI y CURB-65.

6.7 CORRELACIÓN ENTRE NT-ProBNP Y OTROS BIOMARCADORES

Cuando analizamos la correlación entre los niveles de NT-ProBNP en sangre y los valores séricos de los marcadores biológicos PCR, PCT, lactato, troponina T ultrasensible, dímero D, leucocitos y neutrófilos, encontramos correlación estadísticamente significativa respecto a todos los marcadores biológicos excepto con el marcador de hipoperfusión periférica, lactato, que solamente fue determinado en 25 pacientes (figuras 44-51).

Los marcadores inflamatorios y de la coagulación tenían una débil asociación con NT-ProBNP, mientras que troponina T ultrasensible, el único biomarcador cardiovascular que estudiamos además del PN, es el que tiene mayor interdependencia con NT-ProBNP (Rho=0,658, $p<0,0001$).

Pocos trabajos analizan la correlación entre NT-ProBNP y alguno de estos marcadores. Nowak y colaboradores no encuentran correlación entre NT-ProBNP y PCR ni NT-ProBNP y leucocitos (Nowak et al. 2012). El neozelandés Chang y colaboradores (Chang et al. 2013) en una cohorte compuesta por 453 pacientes en los que se analizó NT-ProBNP y troponina T, previamente confirmaron que ambas variables tenían una distribución no gaussiana para utilizar la prueba de Spearman en el análisis de correlación, estableciendo una Rho para troponina T de 0,74 con $p<0,001$, valores no muy lejanos a los obtenidos en nuestra serie (Rho=0,658, $p<0,0001$), a pesar de que en la cohorte de Laredo se determinó únicamente la troponina a 52 pacientes.

Así que podemos decir que en nuestra muestra los niveles de NT-ProBNP se correlacionan significativamente con los niveles en sangre de leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT y troponina T ultrasensible, encontrando la interdependencia más fuerte entre NT-ProBNP y troponina T ultrasensible. Puesto que hay una importante asociación entre neumonía y enfermedades cardíacas secundarias (Corrales-Medina et al. 2009; Corrales-Medina et al. 2011; Corrales-Medina et al. 2012; Fernández et al. 2013; Perry et al. 2011; Ramírez et al. 2008; Viasus et al. 2013), los biomarcadores cardiovasculares quizá proporcionen información más discriminativa acerca del pronóstico de la NAC que los marcadores inflamatorios

6.8 NT-ProBNP COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA PREDECIR MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

En nuestro trabajo las potenciales variables de confusión fueron introducidas en un modelo univariante crudo y las variables con p menor a 0,25 que fueron edad, antecedente de cardiopatía isquémica, niveles séricos de creatinina y las tres escalas pronósticas PSI, CURB-65 y ATS/IDSA, se introdujeron en un modelo multivariante de regresión. También forzamos los antecedentes personales de insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal al análisis de regresión logística, al tratarse de variables que tienen relación fundada con NT-ProBNP y puede tratarse de potenciales factores confusores (Anwaruddin et al. 2006; McMurray et al. 2012; Nowak et al. 2013).

Solo NT-ProBNP ($p < 0,0001$) y ATS/IDSA 2007 ($p < 0,001$) mantuvieron significación estadística. Dado que la edad se encuentra incluida en las escalas de Fine y Lim, repetimos el análisis de regresión logística excluyendo las EPG, observando que se conservaba la significación estadística para la edad ($p = 0,002$) y los niveles de NT-ProBNP en sangre ($p < 0,001$). NT-ProBNP fue identificado como factor pronóstico independiente para predecir mortalidad a los 30 días en pacientes con NAC diagnosticados en el Servicio de Urgencias, con OR ajustada 1,0001 (IC 95% 1,0000-1,0001, $p < 0,001$).

Jeong y colaboradores también identifican NT-ProBNP como factor pronóstico independiente para predecir mortalidad a los 30 días en pacientes con NAC hospitalizados (OR ajustada 1,53 IC95% 1,13-2,06, $p = 0,006$) sin determinar para cada cuántos pg/ml (ng/l) de aumento de NT-ProBNP se producía este aumento de riesgo (Jeong et al. 2011).

En el estudio de la Dra. Catherina L. Chang de 2013, los niveles de NT-ProBNP y troponina T elevados según los valores de referencia de sus hospitales, se asociaron con mortalidad a los 30 días ajustando por la edad con una OR mayor del PN de 7,6 (IC 95%: 2,1-27,1) vs 2,6 (IC 95%: 1,1-6,3). En este estudio ajustando por historia clínica de insuficiencia cardiaca y PSI, NT-ProBNP se sostuvo como predictor de mortalidad a los 30 días, mientras que troponina T no. También concluyen que NT-ProBNP es un fuerte e independiente predictor de mortalidad en el subgrupo de mayores de 65 años (Chang et al. 2013).

Nowak y colaboradores determinan a NT-ProBNP y la escala PSI como predictores independientes de mortalidad precoz a los 30 días. NT-ProBNP tuvo una Hazard Ratio de 1,01 (IC 95%: 1,00-1,01, $p < 0,001$) por cada incremento de 300 pg/ml (Nowak et al. 2012).

Shih-Chang Lin y colaboradores en su estudio de 2013 en pacientes que ingresan en UCI y sobre un 35% de pacientes con NAC, 40% de NACS y 25% de NIH, tras utilizar un modelo de regresión de Cox, incluyen los niveles en plasma de NT-ProBNP como factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días junto con valores elevados para la escala APACHE II y presencia de shock al ingreso en UCI (Lin et al. 2013).



Nowak y colaboradores en otro artículo publicado en 2013 en el que su objetivo principal era estudiar la capacidad de los PN (BNP, NT-ProBNP y MR-ProANP) para predecir desarrollo de insuficiencia renal aguda en las primeras horas en pacientes con NAC, determinan que todos estos PN tienen potencial predictivo independiente de los niveles de creatinina sérica, y que persiste al excluir a los pacientes que tienen historia de ICC (Nowak et al. 2013).

En nuestro trabajo el aumento de riesgo es estudiado por cada aumento de 1 ng/l, por lo cual alcanzamos una OR muy baja. Buscando utilidad práctica, analizamos el riesgo de aumentos de 300, 500, 1000 y 2000 ng/l en los valores de NT-ProBNP, encontrando un aumento de riesgo respectivo de 3%, 5,1%, 10,5% y 22% (tabla 32). Así que según los resultados obtenidos, en nuestra muestra consideramos que NT-ProBNP se comporta como un factor de riesgo independiente para predecir mortalidad a los 30 días en las NAC diagnosticadas en el SUH.

Por tanto, en todos los estudio realizados hasta la fecha, incluido el nuestro, NT-ProBNP fue identificado como factor pronóstico independiente para predecir mortalidad precoz en pacientes con NAC.

6.9 MEJORÍA DIAGNÓSTICA CON LA ASOCIACIÓN DE NT-ProBNP A LAS EPG

Múltiples estudios van en la dirección de añadir un biomarcador a las escalas pronósticas para mejorar la capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días y ausencia de complicaciones graves (Torres et al. 2012).

Varios marcadores bioquímicos aumentan la predicción de mortalidad a los 30 días de las EPG en pacientes hospitalizados, como vitamina D al PSI (Remmelts et al. 2012), PCR a PSI, CURB-65 y CRB-65 (Menéndez et al. 2009), PCR y PCT a CURB-65 (España et al. 2012), cortisol a CRB-65 (Kolditz et al. 2012), albúmina a PSI y CURB-65 (Viasus et al. 2013).

Diversos estudios cuyo trabajo de campo se realizó en servicios de urgencias también encuentran que la adición de EPG y biomarcadores mejoran la capacidad predictiva. Un estudio unicéntrico de 302 pacientes que evalúa un modelo con PSI y Pro-ADM determina que predice mala evolución mejor que PSI sólo (Christ-Crain et al. 2006). Otro estudio multicéntrico de 923 pacientes también determina que Pro-ADM si se une a las escalas PSI o CURB-65, mejora significativamente su ABC de 0,69 a 0,75 y de 0,66 a 0,73 respectivamente (Schuetz et al. 2010). Albrich y colaboradores en un estudio multicéntrico sobre infecciones respiratorias de vías bajas demuestran que Pro-ADM sumada a CURB-65 mejora la capacidad para predecir complicaciones importantes, que si solo se usa CURB-65 (Albrich et al. 2011). Torres y colaboradores están de acuerdo con que la Pro-ADM es probablemente el marcador biológico que se correlaciona con más fuerza con la predicción de mortalidad y mejora las escalas pronósticas para predecir mortalidad a los 30 días (Torres et al. 2012). PCT también mejora la predicción de mortalidad a los 28 días de PSI, CURB-65 y ATS/IDSA en la sala de urgencias (Park et al. 2012).

En UCI, Renaud y colaboradores en un estudio multicéntrico sobre 80 pacientes con NAC severa, observan que pro-ADM mejora la escala REA-ICU (Renaud et al. 2012).

Son pocos los estudios que no apoyan esta tesis, aunque también depende del tipo de biomarcador y la escala a la que se asociaba. Huang y colaboradores no encuentran que Pro-ADM mejore a PSI o CURB-65 para predecir mortalidad a los 30 días en el servicio de urgencias (Huang et al. 2009). En dos estudios sobre D-D tampoco encuentran que mejore el potencial para predecir mortalidad de las EPG (Brogly et al. 2007; Snijders et al. 2012).

Respecto a los PN, BNP junto con PSI tiene mejor rentabilidad pronóstica que PSI sólo (Christ-Crain et al. 2008). Al revisar NT-ProBNP, Jeong y colaboradores no encontraron mejoría para predecir mortalidad al añadir NT-ProBNP a PSI y CURB-65. No se encontraron incrementos significativos en el ABC (Jeong et al. 2011). Sin embargo Nowak y colaboradores consideran que asociar NT-ProBNP al valor categórico de PSI (por encima o por debajo del punto de corte) aporta información adicional para la estratificación del riesgo de los pacientes. Encuentran que PSI y NT-ProBNP ofrecen información adicional cuando se utilizan combinados. Determinan que PSI bajos están asociados poderosamente con supervivencia a los 30 días independientemente de los niveles de NT-ProBNP. Pero NT-ProBNP ayuda a diferenciar pacientes de riesgo alto o intermedio, cuando el PSI individualmente los etiquetó de alto riesgo (Nowak et al. 2012). Lin y colaboradores encuentran que añadiendo NT-ProBNP a la EPG APACHE II, el ABC pasó de 0,754 a 0,794 (IC 95%: 0,729-0,858, $p=0,048$), pero no ocurrió lo mismo con los criterios menores de ATS/IDSA 2007 (Lin et al. 2013).

En nuestra estudio, el NT-ProBNP y las EPG (PSI, CURB-65 y ATS/IDSA 2007) obtienen diferencias significativas entre pacientes fallecidos y supervivientes a los 30 días. NT-ProBNP mantiene la significación estadística cuando se incorpora en modelos con las tres EPG por separado. Además en un modelo que incluía el PN con las tres EPG, es el único que conserva la significación estadística (tabla 33). Al asociar NT-ProBNP a las EPG (tabla 34), mejora el porcentaje de clasificación correcta del PSI en un 2,44% y de la escala ATS/IDSA 2007 en un 3,14%, pero no mejora la clasificación de la escala CURB-65. NT-ProBNP individualmente es el que mayor porcentaje de clasificación correcta consigue (91,64%), imponiéndose al biomarcador asociado a cualquiera de las escalas en solitario o a varias a la vez (PSI 86,76%, CURB-65 90,24%, ATS/IDSA 87,46%). También alcanza la mayor especificidad (98,05%) individualmente, pero con una sensibilidad muy baja (36,67%). Por tanto individualmente, podría ser útil en AP utilizando la prueba rápida de NT-ProBNP, para detectar pacientes de riesgo elevado que deban ser trasladados al SUH.

Por otra parte, el modelo que alcanza mayor sensibilidad (80%) fue el que asoció NT-ProBNP sobre el punto de corte de 1.769 ng/l y la escala ATS/IDSA 2007. Así que NT-ProBNP y la escala ATS/IDSA 2007 podrían ser rentables para detectar pacientes de bajo riesgo de mortalidad a los 30 días, pudiendo ser utilizable para dar altas con seguridad en los SUH.

Por tanto, NT-ProBNP podría ser útil utilizada individualmente en los SUAP, mientras que en los SUH podría ser rentable empleada junto con la escala ATS/IDSA 2007.

Cuando estudiamos las EPG y nuestro PN como pruebas diagnósticas (tabla 35), observamos que las tres EPG mejoran significativamente al añadir NT-ProBNP. Aunque NT-ProBNP junto con las tres escalas consigue un ABC de 0,936, no parece una opción operativa en urgencias, y más cuando PSI solo logra un ABC de 0,875. El modelo que otorga mayor mejoría predictiva y es más sencillo, es también NT-ProBNP con ATS/IDSA 2007 (ABC: 0,926).

6.10 MEJORÍA DIAGNÓSTICA CON LA ASOCIACIÓN DE NT-ProBNP CON OTROS BIOMARCADORES

La combinación de varios biomarcadores puede reflejar los diferentes mecanismos fisiopatológicos que producen el mal pronóstico en las NAC (Krüger et al. 2011). El utilizar varios marcadores biológicos puede ser una alternativa de acercamiento a la neumonía en el futuro.

En nuestro conocimiento no hay ningún trabajo que utilizando la evaluación de pruebas diagnósticas, valore la mejoría predictiva que puede aportar al presagio de mortalidad, el añadir NT-ProBNP a otro biomarcador. Chang y colaboradores examinan a los pacientes con elevación de NT-ProBNP y/o troponina T sobre los puntos de corte, apreciando que de los pacientes que tienen normal NT-ProBNP y troponina T mueren el 1,1% a los 30 días. No fallece ninguno de los que tienen elevadas solo las troponinas, pero mueren el 10,5% si tienen elevado únicamente el NT-ProBNP y el 22,6% de los que tienen elevados NT-ProBNP y troponina T. Estos autores encuentran diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes que tienen elevados los niveles de NT-ProBNP respecto a los que tienen elevadas las troponinas ($p=0,049$). Cuando ajustan por la edad NT-ProBNP y troponina T se asocian con mortalidad a los 30 días significativamente, sin embargo al ajustar por el PSI, NT-ProBNP mantiene la significación estadística para predecir mortalidad pero troponina T no (Chang et al. 2013).

En nuestra serie destaca la alta capacidad de la troponina T ultrasensible para detectar mortalidad a los 30 días en NAC, así que podemos pensar que pudiera ser productivo asociado a otro biomarcador, aunque el bajo número muestral hace recomendable estudios más amplios que corroboren estos hallazgos.

En nuestro estudio dado que NT-ProBNP, PCR y PCT tenían un número muestral elevado y éstos dos últimos son los biomarcadores inflamatorios más utilizados en NAC en los últimos 10 años, realizamos un análisis crudo de estas variables, no encontrando diferencias significativas entre pacientes fallecidos y supervivientes a los 30 días, respecto a la PCR, aunque sí para PCT (marcador biológico más utilizado en situaciones de sepsis) y NT-ProBNP, por separado (tabla 36).

Posteriormente y al confeccionar todos los modelos de regresión logística posibles entre estos tres biomarcadores, observamos que exclusivamente NT-ProBNP mantiene la diferencia significativa entre supervivientes y fallecidos a los 30

días, en todos los casos. Todas las variantes experimentales tienen una muy baja sensibilidad (menor al 40%), aunque PCR con PCT y NT-ProBNP tiene una especificidad del 97,8% con un 92,5% de pacientes correctamente clasificados (tabla 37). Esta combinación podría ser utilizada para detectar neumonías potencialmente graves. Así que esta combinación podría ser útil en los SUAP.

Desde el punto de vista del coste-eficiencia, posiblemente el mejor modelo sea PCT junto con NT-ProBNP ya que mantiene una especificidad del 97,5% con el 92% de los pacientes correctamente clasificados, además es el modelo que tiene una mejor curva de rendimiento diagnóstico (0,847), incluso mejor que PCR con PCT y NT-ProBNP (ABC: 0,819) (tabla 39).

6.11 MEJORÍA DIAGNÓSTICA CON LA ASOCIACIÓN DE NT-ProBNP, VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y BIOMARCADORES

De todos los modelos de regresión logística propuestos que incluían edad junto con biomarcadores y EPG (tabla 38,40), la variante más simple y con mejores resultados es la que utiliza la escala ATS/IDSA 2007 junto con PCT y NT-ProBNP. Obtiene un 79,2% de sensibilidad, 92,4% de especificidad, clasifica correctamente al 91,2% de los pacientes y tiene una curva de rendimiento diagnóstico de 0,940. Si a este mismo modelo le incluimos la edad mejora, pero la mejoría es muy escasa y sólo respecto a la especificidad (92,9%) y ABC (0,946), obteniendo el mismo porcentaje de pacientes bien clasificados, y empeorando su sensibilidad (75%). Si al modelo ATS/IDSA 2007 con PCT y NT-ProBNP le quitamos el biomarcador infeccioso, los resultados casi no varían, obteniendo sensibilidad del 80%, especificidad del 91,8%, 90,6% de pacientes bien clasificados y curva de rendimiento diagnóstico con ABC de 0,926.

Por tanto desde nuestro punto de vista, la combinación más sencilla y rentable para ser utilizada en los SUH puede ser la que emplea la escala pronóstica de gravedad ATS/IDSA 2007 con el biomarcador NT-ProBNP.

6.12 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier basadas en el punto de corte óptimo de NT-ProBNP (1.769 ng/l) (figura 57). De los 30 fallecimientos por NAC, el 50% ocurrió en los primeros 5 días, el 36,7% en las primeras 72 horas y el 20% en las primeras 48 horas. Los pacientes que mueren rápido, lo hacen en las primeras horas-días, por lo cual es probable que el paciente se encuentre en el servicio de urgencias, unidad de observación o de corta estancia, lo que nos reafirma la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado a su llegada al SUH. Corrales-Medina y colaboradores detectan la mayoría de las complicaciones cardiovasculares en las primeras 24 horas (55,2%) y en la primera semana (89,1%) (Corrales-Medina et al. 2012).



Al comparar las curvas de supervivencia entre los pacientes que fallecen con valores mayores y menores a 1.769 ng/l (figura 58), encontramos diferencias significativas ($p < 0,0001$). Lo mismo ocurre en el estudio de Lin y colaboradores al realizar un análisis de supervivencia utilizando las curvas de Kaplan-Meier basada en un punto de corte óptimo para la EPG APACHE II y NT-ProBNP. Los pacientes con resultados más altos tuvieron una tasa de mortalidad significativamente más alta, al compararlo con los valores bajos de NT-ProBNP y APACHE II ($p < 0,001$). Además entre los pacientes con resultados APACHE II mayores o iguales a 25,5 puntos, los que tenían niveles mayores o iguales a 2.177,5 pg/ml, tuvieron más alta mortalidad en comparación con los que tenían NT-ProBNP menores a 2.177,5 pg/ml. De forma similar, entre los pacientes con resultados menores de 25,5 en la escala APACHE II, se observó mayor mortalidad entre los que tenían NT-ProBNP sobre el punto de corte (Lin et al, 2013).

Aparentemente los pacientes que fallecen y tienen valores séricos de NT-ProBNP superiores al punto de corte, tienen una supervivencia menor.

En nuestro estudio de entre todas las variables dicotómicas y potencialmente confusoras como sexo, antecedentes de insuficiencia cardiaca, renal, cardiopatía isquémica y creatinina (punto de corte de 1,2 mg/dl) (figuras 59-63), sólo en esta última se encontraron diferencias significativas en las curvas de supervivencia. Quizá esté en relación con que el incremento de creatinina es un marcador clásico de fallo orgánico como se ratifica en la última guía internacional del manejo de la sepsis severa y shock séptico donde una creatinina mayor de 2 mg/dl o un aumento de 0,5 mg/dl de creatinina se determina como variable de disfunción orgánica renal (Dellinger et al. 2013).

6.13 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En nuestra opinión las posibles limitaciones de este estudio pueden ser:

1. Como en la mayoría de los estudios de seguimiento monocéntrico, se obtiene un número muestral relativamente bajo.
2. Hay muy pocos estudios similares al nuestro, por lo que la validez de nuestros resultados está por establecer en otras poblaciones diferentes.
3. Perdemos los pacientes en los que hay sospecha de NAC en atención primaria y son tratados, no llegando a ser valorados en el hospital. Seguramente se trate de NAC leves en personas jóvenes y sin comorbilidad.
4. No hay en el hospital un protocolo de ingreso y tratamiento definido. Así que la asistencia por parte de los profesionales puede resultar heterogénea.
5. No se recoge la hora en la que se instaura el tratamiento inicial, por lo cual no podemos analizar el impacto de un tratamiento temprano o retardado.
6. No estudiamos si los pacientes cumplían criterios de neumonía asociada a cuidados sociosanitarios.

7. Conocemos si los pacientes tienen antecedentes de insuficiencia cardiaca, renal o cardiopatía isquémica, pero no valoramos pruebas objetivas de función renal o cardiaca previas al comienzo de la neumonía.
8. Analizamos la saturación de oxígeno y la presión parcial arterial de oxígeno, pero no así la P_{O2}/F_{iO2} por problemas logísticos.
9. Las variables NT-ProBNP, PCT y PCR se recogen en un alto tanto por ciento (100%, 94% y 97%), pero de otros biomarcadores se recopilaron sólo el 9% de lactato, 10% de dímero D y 17% de troponina T ultrasensible.
10. No comparamos NT-ProBNP con otros péptidos natriuréticos. Aunque sí con otros marcadores cardiovasculares como troponina T ultrasensible.
11. No podemos descartar que hubiese NAC de origen vírico no gripal, ya que no realizamos cultivos de virus ni serología de forma sistemática. Tampoco realizamos serología de bacterias atípicas de forma sistemática.
12. El contacto mensual no se realiza en persona, sino a través del teléfono o a través de la historia electrónica.
13. No hicimos control analítico de NT-ProBNP ni otros biomarcadores de los pacientes durante el mes de seguimiento.
14. Alcanzamos un punto de corte sin diferenciar edades. Quizá se debiese dividir a los pacientes por grupos de edades.
15. El porcentaje de pacientes fallecidos menores de 65 años fue de un 10% (3/30), así que no sabemos si estos resultados son extrapolables a este grupo de pacientes.

Aunque los datos existentes en la actualidad obtenidos en pacientes con NAC en el SUH, planta convencional o en UCI van en la misma dirección que nuestro estudio, identificando al biomarcador NT-ProBNP como un potente predictor de mortalidad precoz en NAC, son necesarios nuevos trabajos que confirmen estos resultados. Mientras tanto, estos biomarcadores pueden incorporarse como herramienta de ayuda a las EPG, y de ser corroborada su utilidad pronóstica, podrían ayudar a diseñar estrategias de intervención.

7. Conclusiones



CONCLUSIONES

1. Los niveles séricos de NT-ProBNP de los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias hospitalario, determinados en el momento del diagnóstico, son significativamente más altos entre los pacientes que fallecen respecto a los que sobreviven en los primeros 30 días.

2. Los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad en el Servicio de Urgencias del Hospital de Laredo durante el periodo comprendido entre el 6 de febrero de 2012 y el 24 de febrero de 2013, son mayoritariamente varones (58%) con una media de edad de 66 años, cuyas comorbilidades principales fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica y demencia, siendo ingresados el 70,4% y falleciendo en los primeros 30 días el 10,45%.

3. El punto de corte 1.769 ng/l para NT-ProBNP con un valor predictivo positivo del 26,3%, puede ayudar al juicio clínico en los Servicios de Urgencia Hospitalaria a detectar las neumonías adquiridas en la comunidad más graves que precisen una mayor intensidad y celeridad en los cuidados.

4. El punto de corte 232 ng/l para NT-ProBNP con un valor predictivo negativo del 98,1%, pudiera ser una buena herramienta en los Servicios de Urgencia Hospitalaria para ayudar al juicio clínico a detectar las neumonías adquiridas en la comunidad más leves que puedan ser dadas de alta con seguridad.

5. El punto de corte 10.808 ng/l para NT-ProBNP con un valor predictivo positivo del 73,3%, podría ser una buena herramienta de ayuda en Atención Primaria de Salud para detectar las neumonías adquiridas en la comunidad más graves que precisen traslado urgente para recibir cuidados hospitalarios.

6. El análisis de la curva de rendimiento diagnóstico otorga utilidad a la prueba NT-ProBNP con área bajo la curva del 78%, para detectar mortalidad en los primeros 30 días en las neumonías adquiridas en la comunidad diagnosticadas en el servicio de urgencias hospitalario.

7. En nuestra cohorte los niveles de NT-ProBNP se correlacionan significativamente con la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, determinada por las EPG, PSI, CURB-65 y ATS/IDSA 2007, encontrando interdependencia fuerte con la escala pronóstica de Fine.

8. El análisis de la curva de rendimiento diagnóstico otorga una utilidad similar a la prueba NT-ProBNP que a las escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65 para detectar mortalidad a los 30 días en neumonías adquiridas en la comunidad diagnosticadas en urgencias hospitalaria.

9. En nuestra cohorte los niveles de NT-ProBNP se correlacionan significativamente con los niveles en sangre de leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT y troponina T ultrasensible. Encontramos asociación débil con leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT. Hallamos interdependencia media-alta entre los dos biomarcadores cardiovasculares NT-ProBNP y troponina T ultrasensible.

10. En nuestra serie el análisis de la curva de rendimiento diagnóstico otorga menor capacidad a leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT y D-D para detectar mortalidad a los 30 días en neumonías adquiridas en la comunidad diagnosticadas en urgencias hospitalaria respecto a NT-ProBNP.

11. En nuestra serie el análisis de la curva de rendimiento diagnóstico otorga una buena utilidad a la troponina T ultrasensible para detectar mortalidad a los 30 días en neumonías adquiridas en la comunidad diagnosticadas en urgencias hospitalaria.

12. NT-ProBNP se comporta como un factor de riesgo independiente para predecir mortalidad a los 30 días en neumonías adquiridas en la comunidad.

13. La edad y la escala ATS/IDSA 2007 se comportan como factores de riesgo independiente para predecir mortalidad a los 30 días en neumonías adquiridas en la comunidad.

14. El modelo que agrupa NT-ProBNP con la escala pronóstica de gravedad ATS/IDSA 2007 alcanza una sensibilidad del 80%, con especificidad del 91,8%, área bajo la curva del 92,6% y clasifica correctamente a un 90,6% de los pacientes de nuestra muestra, así que NT-ProBNP empleado junto con la escala ATS/IDSA 2007 podría ser la combinación más sencilla y rentable para ser utilizada en los Servicios de Urgencias Hospitalarios.

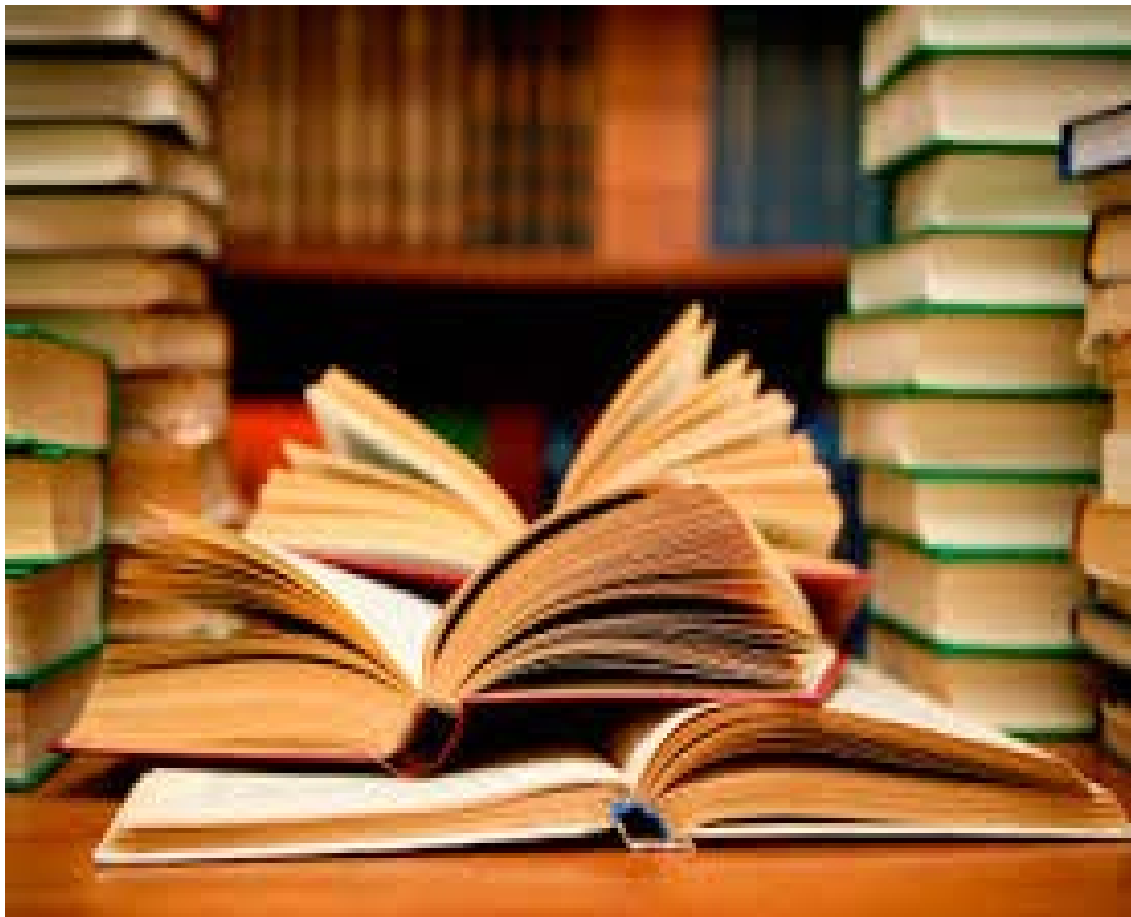
15. El modelo que agrupa NT-ProBNP con procalcitonina alcanza una sensibilidad del 37,5%, especificidad del 97,5%, área bajo la curva del 84,7% y clasifica correctamente al 92% de los pacientes de nuestra muestra.

16. El aumento de 300, 500, 1.000 y 2.000 ng/l en los valores de NT-ProBNP genera un aumento de riesgo relativo de fallecer en los primeros 30 días del 3%, 5,1%, 10,5% y 22% respectivamente.

17. Utilizando el punto de corte 1.769 ng/l entre los pacientes fallecidos, observamos diferencias significativas respecto a los días de supervivencia tras el diagnóstico.



8. Bibliografía





Agapakis DI, Tsantilas D, Psarris P, Massa EV, Kotsaftis P, Tziomalos K, et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2010 Jul;15(5):796-803. Epub 2010 May 20.

Albert CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and sudden cardiac death risk: implications for primary prevention of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2011 Feb;8(2):234-5. Epub 2010 Dec 8.

Almirall 2007a. Almirall J, Boixeda R, Bolívar I, Bassa J, Sauca G, Vidal J et al.; GEMPAC Study Group. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: a population-based study. *Respir Med*. 2007 Oct;101(10):2168-75. Epub 2007 Jul 12.

Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E; Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1274-84. Epub 2008 Jan 23.

Almirall J, Bolívar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al; Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution 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 et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000 Apr;15(4):757-63.

Almirall 2007b. Almirall J, Cabré M, Clavé P. Aspiration pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2007 Sept 29; 129(11):424-32.

Ambrosino N, Armaganidis A, Beurskens H. Pneumonia. In: European Respiratory/European Lung Foundation. *European Lung White Book. The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe*. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, eds. Sheffield, UK, ERSJ, 2003; pp.55–65.

American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388-416.

Ammann P, Maggiorioni M, Bertel O, Haenseler E, Soller-Jemelka HL, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4; 41(11):2004-9.

Ananda-Rajah MR, Charles PG, Melvani S, Burrell LL, Johnson PD, Grayson ML. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(4):293-300.

Andersen CU, Mellekjær S, Nielsen-Kudsk JE, Sønderskov LD, Laursen BE. Echocardiographic Screening for Pulmonary Hypertension in Stable COPD Out-Patients and NT-proBNP as a Rule-Out Test. *COPD*. 2012 Aug;9(5):505-12. doi: 10.3109/15412555.2012.695818. Epub 2012 Jun 18.

Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of



American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:717-23.

Angus DC, Yang L, Kong L, Kellum JA, Delude RL, Tracey KJ, et al; GenIMS Investigators. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007 Apr;35(4):1061-7.

Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):91-7. Epub 2005 Dec 9.

Apple FS, Wu AH, Jaffe AS, Panteghini M, Christenson RH, Cannon CP, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of markers of cardiac damage Laboratory Medicine practice guidelines: analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation* 2007 Jul (31); 116(5):e95-8.

Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jul;162(1):154-60.

Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA.* 1999 Jan 6;281(1):61-6.

Arnold FW, Brock GN, Peyrani P, Rodríguez EL, Díaz AA, Rossi P, et al; CAPO authors. Predictive accuracy of the pneumonia severity index vs CRB-65 for time to clinical stability: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med.* 2010 Nov;104(11):1736-43. Epub 2010 Jun 23.

Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27; 341(8844):515-8.

Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LM, Bornham DC, Metlay JP. Safety increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1350-6

Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005 Apr;118(4):384-92.

Aujesky D, Fine JM. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008; 47(Suppl 3):S133-9.

Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine JM. Reasons why emergency department providers do not rely on the pneumonia severity index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:e100-108.

Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, Isakson SR, Beede J, Clopton P, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal



fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(4):506–12.

Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión.* 2005; 22(9):353-62.

Bardají A. El papel de las troponinas en el diagnóstico y pronóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 5(Supl C):19-25.

Barlow G, Nathwani D, Myers E, Sullivan F, Stevens N, Duffy R et al. Identifying barriers to the rapid administration of appropriate antibiotics in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:442-51.

Barnes SC, Collinson PO, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Evaluation of N-terminal pro-B type natriuretic peptide analysis on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:459-63.

Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortún V, Bassa J et al; Maresme Community-Acquired Pneumonia Study Group (GEMPAC). A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2004 Apr;23(4):610-6.

Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, the CAPNETZ study group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101.

Bauer TT, Welte T, Ernen C, Schlosser BM, Thate-Waschke I, de Zeeuw J, et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005; 128: 2238–2246.

Bayés-Genís A. NT-ProBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:1142-4.

Bayés-Genís A, Januzzi JL. NT-ProBNP biomarcador en las enfermedades cardiovasculares. 2008 Prous Science. Provenza 388, 08025 Barcelona, España. Depósito legal: B-17637-08.

Bayés-Genís A, Santaló-Bel M, Zapico-Muñiz E, López L, Cotes C, Bellido J et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004 Mar 15; 6(3):301-8.

Becker T, Moldoveanu A, Cukierman T, Gerstein HC. Clinical outcomes associated with the use of subcutaneous insulin by glucoSA sliding scales to manage hyperglycemia in hospitalized patients with pneumonia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78:392-97.

Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J.* 2012 May;39(5):1144-55. Epub 2011 Nov 10.

Berg P, Lindhardt BO. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia. A systematic review. *Dan Med J.* 2012 Mar; 59(3):A4357.



Blanquer J, Sanz F. Neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol. 2010; 46(Suppl 7):26-30.

Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Granacho J, Blanquer J, et al. Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: Impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. Clin Infect Dis. 2005;41:1709–16.

Bonafede MM, Suaya JA, Wilson KL, Mannino DM, Polsky D. Incidence and cost of CAP in a large working-age population. Am J Manag Care. 2012 Jul;18(7):380-7.

Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2006; 32:469-72.

Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Tratado de cardiología. 2013 Elsevier España, SL. Travessera de Gràcia, 17-21. 08021 Barcelona, España. ISBN: B-6506-2013.

British Thoracic Society, Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. Age Ageing. 2006 May;35(3):286-91.

British Thoracic Society Research Committee. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology mortality, prognostic factors and outcomes. Q J Med. 1987; 62:195-220.

British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax. 2001 Dec;56 Suppl 4:IV1-64.

Brito V, Niederman M. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22:316-25.

Brogly N, Devos P, Boussekey N. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. J Infect 2007. 55:136-40.

Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2009; 37:3010-6.

Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C et al. Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis. Circulation 2005;112:527-34.

Bruneau BG, de Bold AJ. Selective changes in natriuretic peptide and early response gene expression in isolated rat atria following stimulation by stretch or endothelin-1. Cardiovasc Res 1994; 28:1519-25.



Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61:419-24.

Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, et al. Identifying severe community-acquired pneumonia in the emergency department: a simple clinical prediction tool. *Emerg Med Australas.* 2007 Oct;19(5):418-26.

Cabré M, Serra-Prat M, Bolívar I, Pallarés R. Factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en ancianos. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(6):201-5. doi:10.1157/13091011.

Calvillo-King L, Arnold D, Eubank KJ, Lo M, Yunyongying P, Stieglitz H, et al. Impact of Social Factors on Risk of Readmission or Mortality in Pneumonia and Heart Failure: Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2012 Oct 6.

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

Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al; Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. *J Infect.* 2010 Nov;61(5):364-71. Epub 2010 Aug 6.

Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al; on behalf of Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012 Jun 12;12(1):134.

Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I et al. Improvement of process of care and outcomes after implementing a guidelines for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before and after design study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:955-63.

Carratalá J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:165-72.

Carratalá J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007 Jul 9;167(13):1393-9.

Cillóniz C, Ewing S, Poverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarras A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax.* 2011; 66:340-6.

Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, Grabar S, Jegou D, Batard E, et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010 May;36(5):799-809. Epub 2010 Mar 16.



Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care*. 2007;11(4):R92.

Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):R53. doi: 10.1186/cc11291.

Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2140-5.

Collini P, Beadsworth M, Anson J, Neal T, Burnham P, Deegan P et al. Community-acquired pneumonia: doctors do not follow national guidelines. *Postgrad Med J*. 2007 Aug; 83(982):552-5.

Collinson PO. Biología del NT-ProBNP: ¿cómo se produce, cuánto circula y qué medimos exactamente? Bayés-Genís A, Januzzi JL, editores. NT-ProBNP biomarcador en las enfermedades cardiovasculares. Barcelona: Prous Science, 2008; p.1-8.

Connolly AM, Salmon RL, Lervy B, Williams DH. What are the complications of influenza and can they be prevented? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice. *BMJ* 1993 May (29); 306 (6890):1452-4.

Corrales-Medina VF, Musher DM, Madjid M, Chirinos JA. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:83-92.

Corrales-Medina VF, Musher DM, Schachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):496-505.

Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012; 125:773-81.

Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, Giordano TP, Bozkurt B, Madjid M, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:154-9.

Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS Med* 2011 Jun; 8(6):e1001048.

Courtais C, Kuster N, Dupuy AM, Folschveiller M, Jreige R, Bargnoux AS, et al. Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2012 Sep 20. pii: S0735-6757(12)00376-2. doi: 10.1016/j.ajem.2012.07.017.

Chacón García A, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en la cohorte poblacional de la base de datos en Atención Primaria (BIFAP). *Aten Primaria*. 2010; 42:543-51.



Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):878-83. doi: 10.1136/thx.2009.133280. Epub 2010 Aug 20.

Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219-25.

Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2009; 53:633-638.

Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR et al. Validation of the the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:503-11.

Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 2;49(1):109-16. Epub 2006 Nov 13.

Chang CL, Hancox RJ. Natriuretic peptides and mortality in community-acquired pneumonia. *Chest* 2012 Jul; 142(1):264.

Chang CL, Mills GD, Karalus NC, Jennings LC, Laing R, Murdoch DR, et al. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS One*. 2013 May 7; 8(5):e62612.

Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011 Sep;66(9):764-8. Epub 2011 Apr 7.

Chang YL, Mi KB, Jin GL, Kwan-Wook K, In KP, Kyung YC. N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Is Useful to Predict Cardiac Complications Following Lung Resection Surgery. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 February; 44(1): 44–50. Published online 2011 February 12. doi: 10.5090/kjtcs.2011.44.1.44

Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART- COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47: 375–84.

Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide : a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32:660-5.

Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Oct;12(5):446-51.

Chen HH, Burnett JC Jr. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999 Sep-Oct;111(5):406-16.

Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in



patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta*. 2005 Nov;361(1-2):167-75.

Chenevier-Gobeaux C, Guillot D, Ursulet J, Paul JL, Ekindjian OG, Desmoulins D, et al. The N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) assay with the Stratus CS analyzer. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007 Jan-Feb; 65(1):77-82.

Chi SY, Kim EY, Ban HJ, Oh IJ, Kwon YS, Kim KS et al. Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide: A Prognostic Marker in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2012 Jun;190(3):271-6. Epub 2012 Jan 14.

Choi HS, Kim KH, Yoon HJ, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, et al. Usefulness of cardiac biomarkers in the prediction of right ventricular dysfunction before echocardiography in acute pulmonary embolism. *J Cardiol*. 2012 Aug 16.

Choi JH, Cho DK, Song YB, Hahn JY, Choi S, Gwon HC, et al. Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery. *Heart*. 2010 Jan;96(1):56-62. Epub 2009 Oct 26.

Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2008;264: 166–76.

Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections : cluster randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 Feb 21; 363(9409):600-7.

Christ-Crain 2006b. Christ-Crain M, Mogenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R Harbath S. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2006; 10:R96.

Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007 Sept;30(3): 556-73.

Christ-Crain 2006a. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin-guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 147:84-93

Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2010;14(1):203. Epub 2010 Feb 8.

Christenson E, Christenson RH. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome. *Ann Lab Med*. 2013 Sep; 33(5):309-18.

Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:1409-17.



Das SR, Abdullah SM, Leonard D, Drazner MH, Khera A, McGuire DK, et al. Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol.* 2008 Nov 15;102(10):1394-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.07.018. Epub 2008 Sep 11.

Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005 Oct 4;112(14):2163-8.

Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994 Feb 19; 343(8895):440-4.

Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest.* 2006; 130:794-9.

Dean NC, Jones JP, Aronsky D, Brown S, Vines CG, Jones BE, et al. Hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia: variability among physicians in an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2012 Jan;59(1):35-41. Epub 2011 Sep 9.

Debellis HF, Jones MC, Kincaid SE. An Update for Community-Acquired Bacterial Pneumonia Pharmacotherapy: What's New and Where Does It Fit?. *J Pharm Pract.* 2012 Dec; 25(6): 569-75.

de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981 Jan 5; 28(1):89-94.

de Frances CJ, Cullen KA, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13 2007; 165: 1-209.

de Frances CJ, Podgornik MN. 2004 National Hospital Discharge Survey. *Adv Data.* 2006;(371):1-19.

de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2012; 7(10):e46561.

Delgado M, Álvarez MM, Carrascosa I, Rodríguez-Velasco M, Barrios JL, Canut A. Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efectos sobre los indicadores de proceso y resultado en neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.012>.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving sepsis campaign: internacional guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008 Jan; 36(1):296-327.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013 Feb; 41(2):580-637.



Depuydt P, Brun-Buisson C. Healthcare-associated pneumonia : another nail in the coffin? *Intensive Care Med.* 2014 Apr; 40(4):600-2.

de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, Mensa J, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2006 May;129(5):1219-25.

de Roux A, Marcos MA, García E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125:1343-51.

Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet.* 1998 Jan 3;351(9095):4.

Di Serio F, Ruggieri V, Varraso L, De Sario R, Mastrorilli A, Pansini N. Analytical evaluation of the Dade behring Dimension RxL automated N-terminal proBNP (NT-ProBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. *Clin Chem Lab* 2005; 43:1263-73.

Dokainish H. Combining tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular filling pressures: review of the literature and clinical recommendations. *Can J Cardiol* Oct; 23(12):983-9.

Eldika N, Sethi S. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:118-24.

El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jun 15; 167(12):1650-4.

El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:645-51.

Emdin M, Passino C, Del Ry S, Prontera C, Galetta F, Clerico A. Influence of gender on circulating cardiac natriuretic hormones in patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2003 May;41(5):686-92.

Endeman H, Meijvis SC, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, van Moorsel CH, Grutters JC, et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011 Jun;37(6):1431-8. Epub 2010 Sep 30.

Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJ, Atlas SA. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest.* 1987 Mar;79(3):738-45.

Escobar GJ, Fireman BH, Palen TE, Gardner MN, Lee JY, Clark MP, et al. Risk adjusting community-acquired pneumonia hospital outcomes using automated databases. *Am J Manag Care.* 2008 Mar;14(3):158-66.

España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Díez R, Izquierdo F, López de Goicoetxea MJ, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec; 31(12):3397-405.



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

Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides: cardiovascular function. In: Samson WK, Levin ER, eds. *Natriuretic peptides in health and disease*. Totowa, NJ.:Humana Press 1997; 123-147.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Equipo EARSS-Net-España ECDC. Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III. Memoria 2010.

European Respiratory Society. Pneumonia. *European Lung White Book*. 2003:55-65.

Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009 Dec; 64(12):1062-9.

Ewig S, Torres A, Woodhead M. Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur Respir J*. 2006;27:6-8.

Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:279-87.

Ewig S, Welte T, Torres A. Is healthcare-associated pneumonia a distinct entity needing specific therapy?. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Apr;25(2):166-75.

Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013; 50(1):23-36.

Falguera M, Carratalá J, Ruiz-González A, García-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, et al. Risk factors and outcomes of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology*. 2009; 14:105-11.

Fang GD, Fine MJ, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(5):307-16.

Fang WF, Yang KY, Wu CL, Yu CJ, Chen CW, Tu CY. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care* 2011; 15:R32.

Feil R, Lohmann SM, de Jonge H, Walter U, Hofmann F. Cyclic GMP-dependent protein kinases and the cardiovascular system: insights from genetically modified mice. *Circ Res* 2003; 93:907-16.

Fernandez JF, Restrepo MI. Is N-terminal pro-B-type natriuretic peptide ready for 'prime time' in severe pneumonia? *Respirology*. 2013 Aug;18(6):889-90. doi: 10.1111/resp.12134

Fernández-Sabé N, Carratalá J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003 May; 82(3):159-69.



Ferré C, Jacob J, Llopis F, Juan A, Alonso G. Neumonía adquirida en la comunidad en un servicio de urgencias: experiencia de 608 casos. *Emergencias* 2010; 22:312-3.

File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* 2010 Mar;122(2):130-41.

File TM Jr, Monje SV, Schentag JJ, Paladino JA, Klugman KP, Lavin B, et al. A disease model predictive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33:58-64.

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

Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS, Lave JR, McIntosh LJ, Singer DE, et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2000; 109: 378-85.

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

Fonseca AC, Matias JS, Pinho e Melo T, Falcão F, Canhão P, Ferro JM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of cardioembolic stroke. *Int J Stroke.* 2011 Oct;6(5):398-403. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00606.x. Epub 2011 Jun 6.

Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know?. *Chest.* 2013 Jul; 144(1):274-83.

Forte LR, Currie MG. Guanylin: a peptide regulator of epithelial transport. *FASEB J.* 1995 May;9(8):643-50.

Fouda OM, Elatar SL. The association of serum total cortisol and pneumonia severity index. *Saudi Med J.* 2010 Aug;31(8):887-90.

Franzin L, Cabodi D. Legionella pneumonia and serum Procalcitonin. *Current Microbiology* 2005; 50:43-6.

Franco-Álvarez de Luna F, Causse del Río M, Ibarra González A, Rodríguez López FC, Casal Román M. Streptococcus pneumoniae: resistencia antibiótica y serotipos en un periodo de dos años. *Rev Esp Quimioter.* 2005 Sep; 18 (3): 217-221.

Froes F. Pneumonia in the adult population in continental Portugal. Incidence and mortality in hospitalized patients from 1998 to 2000. *Rev Port Pneumol.* 2003 May-Jun;9(3):187-94.

Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J.* 2013; 41(5): 1141-6.

Fry BG, Wickramaratana JC, Lemme S, Beuve A, Garbers D, Hodgson WC, et al. Novel natriuretic peptides from the venom of the island taipan (*Oxyuranus*



microlepidotus): isolation chemical and biological characterisation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 327:1011-5.

Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest.* 2011 Apr;139(4):909-19.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and others systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 340:448-54.

Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, Pousset F, Carayon A, Montalescot G, et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2004 Oct; 25(20):1788-96.

Galiè N, Hoeper MH, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009 Oct; 30(20):2493-537.

García-Vázquez E, Soto S, Hernández-Torres A, Herrero JA, Gómez J. Estudio de una cohorte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo ingresados en un hospital universitario. *Emergencias* 2010; 22:275-81.

García-Vidal C, Carratalà J, Díaz V, Dorca J, Verdagué R, Manresa F, et al. Factors associated with prolonged hospital stay in community-acquired pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 Mar;27(3):160-4. Epub 2009 Feb 11.

Giannakoulas G, Hatzitolios A, Karvounis H, Koliakos G, Charitandi A, Dimitroulas T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke. *Angiology.* 2005 Nov-Dec;56(6):723-30.

Giannessi D, Andreassi MG, Del Ry S, Clerico A, Colombo MG, Dini N. Possibility of age regulation of the natriuretic peptide C-receptor in human platelets. *J Endocrinol Invest.* 2001 Jan;24(1):8-16.

Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350(5):451-8.

Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of pneumonia hospitalizations in Spain, 1995-1998. *J Infect.* 2002 Feb;44(2):84-7.

Goldbart AD, Levitas A, Greenberg-Dotan S, Ben Shimol S, Broides A, Puterman M, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2010 Sep;138(3):528-35. Epub 2010 Jun 17.

González-Moraleja J, Sesma P, González C, López ME, García JF, Álvarez-Sala JL. What is the cost of inappropriate admission of pneumonia patients?. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 312-6.

Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J.* 1997 Jul;10(7):1530-4.



Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.

Gunning M, Brenner BM. Urodilatin: a potent natriuretic peptide of renal origin. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993 Nov;2(6):857-62.

Gutiérrez F, Masiá A, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st Century: prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect* 2005 Oct;11(10):788-800.

Gutin LS, Bakalov VK, Rosing DR, Arai AE, Gharib AM, Bondy CA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and aortic diameters. *Am Heart J.* 2012 Sep; 164(3):419-24.

Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004 Mar 15;6(3):257-60.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011 dec: 32(23):2999-3054.

Hartemink KJ, Twisk JW, Groeneveld AB. High circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with greater systolic cardiac dysfunction and nonresponsiveness to fluids in septic vs nonseptic critically ill patients. *J Crit Care.* 2011 Feb;26(1):108.e1-8. Epub 2010 Jun 19.

Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with aetiology and prognosis. *Infection* 2000; 28:68-73.

Henkel DM, Glockner J, Miller WL. Association of myocardial fibrosis, B-type natriuretic peptide, and cardiac magnetic resonance parameters of remodeling in chronic ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 1;109(3):390-4. Epub 2011 Nov 10.

Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol.* 1956 Mar 28;131(3):572-85.

Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):919-26. Epub 2011 Sep 29.

Herrero FS, Olivas JB. Microbiology and risk factors for community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Jun;33(3):220-31. doi: 10.1055/s-0032-1315634. Epub 2012 Jun 20.

Herzog NS, Bratzler DW, Houck PM, Jiang H, Nsa W, Shook C, et al. Effects of previous influenza vaccination on subsequent readmission and mortality in elderly patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med.* 2003 Oct 15;115(6):454-61.



Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Clin Esp.* 2011; 211(4):179-86.

Hodgson D, Nee P, Sultan L. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: Prognostic value of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in community-acquired pneumonia. *Emerg Med J.* 2012 Oct;29(10):856-7. doi: 10.1136/emered-2012-201872.5.

Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, Hall C, Know HJ, LeWinter MM. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxemia and natriuretic peptide secretion. *Circulation* 2004; 109:2872-7.

Horie M, Ugajin M, Suzuki M, Noguchi S, Tanaka W, Yoshihara H, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci.* 2012 Jan;343(1):30-5.

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; 22;164:637-44.

Houck PM. Antibiotics and pneumonia: is timing everything or just a cause of more problems? *Chest* 2006;130:1-3.

Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2009 Sep;136(3):823-31. Epub 2009 Apr 10.

Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008; 52:48-58.

Hunter 2012a. Hunter B, Wilbur L. How accurately do pneumonia severity scores predict mortality in patients with community-acquired pneumonia?. *Ann Emerg Med.* 2012 Jan; 59(1):51-2.

Hunter 2012b. Hunter B, Wilbur L. Can emergency physicians safely increase the proportion of patients with community-acquired pneumonia who are treated in the outpatient setting?. *Ann Emerg Med.* 2012 Jul; 60(1):106-7.

Ittumur K, Yavavli A, Apak I, Ariturk Z, Toprak N. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J.* 2006 May; 151(5):1115-22.

Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005; 9(suppl 4):S13-S19.

Izquierdo C, Oviedo M, Ruiz L, Sintés X, Vera I, Nebot M, et al; Working Group for the Study of the Prevention of CAP in the Elderly. Influence of socioeconomic status on community-acquired pneumonia outcomes in elderly patients requiring hospitalization: a multicenter observational study. *BMC Public Health.* 2010 Jul 15;10:421.



James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):275-81. Epub 2003 Jul 7.

Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-Terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95(8):948-54.

Januzzi JL, Lewandrowski KB, Bashirians G, Jackson S, Freyler D, Smith K, et al. Analytical and clinical performance of the Ortho-Clinical Diagnostics Vitros amino-terminal pro-B type natriuretic peptide assay. *Clin Chim Acta* 2008 Jan; 387(1-2):48-54.

Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330-7. Epub 2005 Nov 17.

Jarva H, Janulczyk R, Hellwage J, Zipfel PF, Björck L, Meri S. *Streptococcus pneumoniae* evades complement attack and opsonophagocytosis by expressing the *pspC* locus-encoded Hic protein that binds to short consensus repeats 8-11 of factor H. *J Immunol* 2002; 168(4): 1886-94.

Jasti H, Mortensen EM, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):550-6.

Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Ped Infect Dis* 1997; 16:735-8.

Jennings LC, Anderson TTP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008; 63:42-8.

Jeong KY, Kim K, Kim TY, Lee CC, Jo SO, Rhee JE et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2011 Feb;28(2):122-7.

Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118:170-74.

Jianhui L, Rosenblatt-Velin N, Loukili N, Pacher P, Feihl F, Waeber B, et al. Endotoxin impairs cardiac hemodynamics by affecting loading conditions but not by reducing cardiac inotropism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Aug; 299(2):H492-501.

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola S, Kuorpi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993;137:977-88.

Julián Jiménez 2011a. Julián Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias* 2011; 23:161-163.



Julián Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: Manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografía de Emergencias 2009; 3:1-21.

Julián Jiménez 2011b. Julián Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. Recomendaciones grupo NAC-INFURG-SEMES. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: INFURG-SEMES; 2011. Disponible en: http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2012/10/manejo_de_la_neumonia_adquirida_en_la_comunidad_en_lo_servicios_de_urgencias_formato_lectura.htm.

Julián Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. Neumonía adquirida en la comunidad. González del Castillo J, Julián Jiménez A, Candel González FJ, coordinadores. Manejo de infecciones en urgencias. Madrid: Edicomplet, 2012; p.291-307.

Julián Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. Disponible en: <http://www.infurg-semes.org/noticias/archivos/9508243085512473.pdf>

Julián Jiménez A, Palomo Reyes MJ, Parejo Minués R, Laín Terrés N, Cuenca Boy R, Lozano Ancín R. Improved management of community-acquired pneumonia in the emergency department. Arch Bronconeumol. 2013; 49(6):230-40.

Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G, et al. Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. Ann Emerg Med. 2009; 53:358-65.

Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Mar 15;165(6):766-72.

Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss Med Wkly. 2010 Sept 24; 140:w13101.doi: 10.4414/smw.2010.13101.

Katan M, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. Crit Care. 2008;12(2):117. Epub 2008 Mar 6.

Khan AR, Birbach M, Cohen MS, Ittenbach RF, Spray TL, Levy RJ, et al. Chronic hypoxemia increases ventricular brain natriuretic peptide precursors in neonatal swine. Ann Thorac Surg 2008; 85:618-23.

Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. Guinea pig. Exp Med Surg. 1956;14(2-3):99-112.

Kelly J, Rudde A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med. 2002; 162(7):747-56.

Kenny AJ, Bourne A, Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. Biochem J. 1993 Apr 1;291 (Pt 1):83-8.



Kim WY, Lee YJ, Lim SY, Koh SO, Choi WI, Kim SC, et al. Clinical characteristics and prognosis of pneumonia and sepsis: multicenter study. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Dec; 28(6): 942-6.

Kjelland CB, Djogovic D. The role of serum lactate in the acute care setting. *J Intensive Care Med.* 2010 Sep; 25(5):286-300.

Kolditz 2012a. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Bergmann S, Albrecht S, Höffken G. Copeptin predicts clinical deterioration and persistent instability in community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2012 Sep;106(9):1320-8. Epub 2012 Jun 23.

Kolditz 2012b. Kolditz M, Höffken G, Martus P, Rohde G, Schütte H, Bals R, et al.; CAPNETZ study group. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012 Apr 13;12:90.

Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest.* 2005 Dec;128(6):3854-62.

Koller JK, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86:1081-8.

Korngold EC, Januzzi JL Jr, Gantzer ML, Moorthy MV, Cook NR, Albert CM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circulation.* 2009 Jun 9;119(22):2868-76. Epub 2009 May 26.

Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K; Competence Network for Community-Acquired Pneumonia study group. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008;32:139-46.

Kozma CM, Dickson M, Raut MK, Mody S, Fisher AC, Schein JR, et al. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia(CAP). *J Med Econ.* 2010;13(4):719-27. Epub 2010 Nov 22.

Kroll MH, Twomey PJ, Srisawasdi P. Using the single-compartment ratio model to calculate half-life, NT-proBNP as an example. *Clin. Chim Acta* 2007;380(1-2):197-202.

Krüger 2010a. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T; German Competence Network for the Study of Community AcquiredPneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Dec 1;182(11):1426-34. Epub 2010 Jul 16.

Krüger 2010b. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax.* 2010 Mar;65(3):208-14.



Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):349-55. Epub 2007 Oct 24.

Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009. Jul(12); 10:65.

Krüger 2012a. Krüger S, Frechen D. Another brick in the wall: adrenomedullin and prognosis in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2012 May;39(5):1060-1.

Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H, et al.; CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med*. 2007 Dec;33(12):2069-78. Epub 2007 Oct 16.

Krüger S, Pletz MW, Rohde G. Biomarkers in community-acquired pneumonia- what did we learn from the CAPNETZ study?. *Pneumologie*. 2011 Feb; 65(2):110-3.

Krüger 2012b. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012 Apr; 6(2):203-14.

Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011 Dec 28; 19:74.

Labarère J, Schuetz P, Renaud B, Claessens YE, Albrich W, Mueller B. Validation of a clinical prediction model for early admission to the intensive care unit of patients with pneumonia. *Acad Emerg Med*. 2012 Sep; 19(9):993-1003.

Lacoma A, Bas A, Tudela P, Giménez M, Módol JM, Pérez M, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.07.006>

Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 May;31(5):825-33. Epub 2011 Aug 26.

Latour-Pérez J, Cobres-Orts FJ, Abad-Terrado C, Abraira V, Zamora J. Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2006 Jun; 8(4):390-9.

Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, et al. 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.

Lee MH, Chang CL, Davies AR, Davis M, Hancox RJ. Cardiac dysfunction and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2013 May; 43(5):595-8.



Lee YL, Chen W, Chen LY, Chen CH, Lin YC, Liang SJ, et al. Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2010 Mar;25(1):176.e7-13. Epub 2009 Jul 9.

Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL, Green SM, Tannous B, Wu AH, Smith A, et al. Multi-center validation of the Response Biomedical Corporation RAMP NT-ProBNP assay with comparison to the Roche Diagnostics GmbH Elecsys proBNP assay. *Clin Chim Acta* 2007 Nov-Dec; 386(1-2):20-4.

Leli C. Utility of brain natriuretic peptide as prognostic marker in community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbation patients presenting to the emergency department. *Le Infezioni in Medicina*. 2011; 4:235-40.

Leow L, Simpson T, Cursons R, Karalus N, Hancox RJ. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011 May; 16(4):611-6.

Lepper PM, Ott S, Nüesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al; German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*. 2012 May 28;344:e3397. doi: 10.1136/bmj.e3397.

Leroy O, Vanderbussche C, Coffinier C, Bosquet C, Georges H, Guery B, et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Dec; 156(6):1922-9.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339(5):321-8.

Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Disease 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, et al; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009 Oct; 64 Suppl 3:iii1-55.

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

Lim 2001b. Lim WS, MacFarlane JT, Boswell TC, Harrison T, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296-301.

Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.

Lin SC, Tsai YJ, Huang CT, Kuo YW, Ruan SY, Chuang Yc, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology* 2013; 18:933-41.



Liu S, He LR, Wang W, Wang GH, He ZY. Prognostic Value of Plasma HBD-2 Level on Short-Term Clinical Outcomes in Patients With Community Acquired Pneumonia: A Preliminary Study. *Respir Care*. 2013 Apr; 58(4):655-61.

Logroscino CD, Penza O, Locicero S. Community-acquired pneumonia in adults: a multicentric observational AIPO study. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:11-7.

Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail*. 2003 Oct;5(5):599-606.

Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):884-90.

López AD, Murray CC: The global burden of disease. *Nat Med*.1998; 4: 1241–3.

López A, Amaro R, Polverino E. Does healthcare associated pneumonia really exist? *Eur J Inter Med*. 2012 Jul; 23(5):407-11.

Llorens P, Murcia J, Laghzaoui F, Martínez-Beloqui E, Pastor R, Marquina V, et al. Estudio epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad diagnosticada en un servicio de urgencias: ¿influye el índice de Fine en la toma de decisiones?. *Emergencias* 2009; 21: 247-54.

Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sánchez-Payá J, Laghzaoui F, Reus S, Catarralá-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo multidisciplinar de hospitalización alternativa a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias* 2011; 23: 167-74.

Ma KK, Ogawa T, de Bolt AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP Kinase. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36:505-13.

Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129:1349-66.

Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide-Where are we now? *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:1507-14.

Maisel AS. The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements. *Heart Fail Rev*. 2003;8(4):327–34.

Maisel AS, Hollander J, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatients trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 1334-6.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCard J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.



Maisel AS, Mueller C, Nowak R, Peacock F, Landsberg JW, Ponikowski P. Mid-regional pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:2062-76.

Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, Mak P, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax.* 2007 Apr;62(4):348-53. Epub 2006 Nov 22.

Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Summary of Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-acquired Pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can J Infect Dis.* 2000;11:237-48.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.

Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22:143-7.

Marcun R, Sustic A, Brguljan PM, Kadivec S, Farkas J, Kosnik M, et al. Cardiac biomarkers predict outcome after hospitalisation for an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol.* 2012 Nov 29; 161(3): 156-9.

Márquez Cabeza JJ, Domínguez Quintero B, Méndez Sánchez J, Gómez Álvarez B, Toronjo Romero S, Del Río Morales E, et al. Diferencias en los motivos de consulta entre pacientes que acuden derivados y por iniciativa propia a un Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias de un hospital general. *Emergencias* 2007;19:70-6.

Marrie TJ. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992; 24:247-55.

Marrie TJ, Fine MJ, Kapoor WN, Coley C, Singer DE, Obrosky DS. Community-acquired pneumonia and do not resuscitate orders. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:290-9.

Marrie TJ, Fine MJ, Obrosky DS, Coley C, Singer DE, Kapoor WN. Community-acquired pneumonia due to *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 1998. Feb; 4(12):717-23.

Marrie 2007a. Marrie TJ, Huang JQ. Admission is not always necessary for patients with community-acquired pneumonia in risk classes IV and V diagnosed in the emergency room. *Can Respir J.* 2007 May-Jun; 14(4):212-6.

Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA.* 2000;283:749-55.

Marrie 2007b. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:103-11.



Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest*. 2005;127:1260-70.

Martí C, Garin N, Grosгурin O, Poncet A, Combescure, Carballo S et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012 Jul 27; 16(4):R141.

Martín Sánchez FJ, Julián Jiménez A. Neumonía en el paciente anciano y con cuidados sociosanitarios. González del Castillo J, Julián Jiménez A, Candel González FJ, coordinadores. *Manejo de infecciones en urgencias*. Madrid: Edicomplet, 2012; p.291-307.

Martínez R, Menéndez R, Reyes S, Polverino E, Cillóniz C, Martínez A, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011 Feb;37(2):393-9. Epub 2010 Jul 1.

Martínez Moragón E, García Ferrer L, Serra Sanchos B, Fernández Fabrellas E, Gómez Belda A, Julve Pardo R. La neumonía adquirida en la comunidad de los ancianos: diferencias entre los que viven en residencias y en domicilios particulares. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:547-52.

Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25:368-78.

Maruyama T, Niederman MS, Kobayashi T. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in non-intubated elderly. *Respir Med*. 2008; 102:1287-95.

Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2223-9.

Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernández I, Shum C, Gutiérrez F. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem*. 2007 Dec;53(12):2193-201. Epub 2007 Oct 19.

Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Barabesi L, Guerrini M, Forconi S. Length of hospitalization in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:35-41.

Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52: 1528-38.

Mathers CD, Bernard C, Iburg MK, Inoue M, Fat DM, Shibuya K, et al. Global burden of diseases in 2002: data sources, methods and results. *Global Programme on Evidence for Health Policy*. Discussion Paper No. 54. World Health Organization December 2003 (revised February 2004). <http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>



Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, Tiede H, Felix J, Eilers P, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 1;108(11):1645-50. Epub 2011 Sep 3.

Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx.* 2004 Apr;1(2):182-8.

McCullough 2003a. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41(3):571-9.

McCullough 2003b. McCullough PA, Omland T, Maisel AS.: B-Type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ECS. *Eur J Heart.* 2012 Jul; 33(14):1787-847.

Medina AM, Marteles MS, Sáiz EB, Martínez SS, Laiglesia FR, Rodríguez JA, et al. Prognostic utility of NT-proBNP in acute exacerbations of chronic pulmonary diseases. *Eur J Intern Med.* 2011 Apr;22(2):167-71. Epub 2011 Jan 5.

Meisner M. Procalcitonina. Diagnóstico bioquímico y clínico. 2011 Uni-Med Science. Verlag AG, D-28323 Bremen, 01129 Dresde, Alemania. ISBN: 978-3-8374-1257-4.

Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, Schmidt J, Hüller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:79-87.

Meisner M, Schmidt J, Huettner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 1999; 26(suppl.); 212:212-6.

Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009 Jul;64(7):587-91. Epub 2009 Jan 8.

Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2010 Oct;46(10):543-58. Epub 2010 Sep 15.

Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Rajas O, et al. Compliance with guidelines-recommended processes in pneumonia: impact of health status and initial signs. *PLoS One.* 2012;7(5):e37570. Epub 2012 May 22.

Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al; Neumofail Group. Risk factors of treatment failure



in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004 Nov;59(11):960-5.

Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Healthcare associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3568-73. Epub 2007 Aug 6.

Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K, Matsuo H. Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Aug 30;179(1):535-42.

Minogue MF, Coley CM, Fine MJ, Marrie TJ, Kapoor WN, Singer DE. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 1998 Mar;31(3):376-80.

Mira JP, Max A, Burgel PR. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 6:S5. doi: 10.1186/cc7028. Epub 2008 Nov 26.

Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.

Mirete Ferrer JC, Gutiérrez Rodero F, Hernández Aguado I, Masiá Canuto MM, Rodríguez Díaz JC, Royo García G. Community-acquired pneumonia associated with influenza virus. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(16):622-6.

Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010 Feb;137(2):416-20. doi: 10.1378/chest.09-0998. Epub 2009 Oct 16.

Moammar MQ, Ali MI, Mahmood NA, DeBari VA, Khan MA. Cardiac troponin I levels and alveolar-arterial oxygen gradient in patients with community-acquired pneumonia. *Heart Lung Circ*. 2010 Feb; 19(2):90-2.

Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H; Canadian Multicenter Improved Management of Patients with Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) study investigators. *Circulation*. 2007 Jun 19; 115(24):3103-10.

Monge 2001a. Monge V, González A. Hospital admissions for pneumonia in Spain. *Infection*. 2001 Jan-Feb;29(1):3-6.

Monge 2001b. Monge V, San-Martín VM, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health*. 2001 Dec;11(4):362-4.

Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infections by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002; 48:263-70.

Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* 2001;184:1029-34.



Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007 Feb 27;115(8):949-52.

Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1059-64.

Moya F, Nieto A, R-Candela JR. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55:407-13.

Moya Mir MS, Jiménez Murillo L, Mensa Puedo J, Álvarez J; Grupo para el Estudio de la Neumonía en Urgencias. Neumonía que requiere ingreso. Análisis de 582 casos atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias* 2001;13:160-8.

Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Perruchoud AP. B-type natriuretic peptide for risk stratification in community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2005;258: 391–3.

Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350:647-54.

Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007 Feb;37(2):145-52.

Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med* 2006; 260: 568–76.

Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmedi W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010; 138:121-9.

Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007; 45:158-65.

Myint PK, Kwok CS, Majumdar SR, Eurich DT, Clark AB, España PP, et al; The International Community-Acquired Pneumonia (CAP) Collaboration Cohort (ICCC) study: rationale, design and description of study cohorts and patients. *BMJ Open*. 2012 May 21;2(3). pii: e001030. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001030. Print 2012.

Myint PK, Musonda P, Sankaran P, Subramanian DN, Ruffell H, Smith AC, et al. Confusion, Urea, Respiratory Rate and Shock Index or Adjusted Shock Index (CURSI or CURASI) criteria predict mortality in community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2010 Oct;21(5):429-33. Epub 2010 Aug 1.

Myint PK, Sankaran P, Musonda P, Subramanian DN, Ruffell H, Smith AC, et al. Performance of CURB-65 and CURB-age in community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2009 Sep;63(9):1345-50.

Narvaez-Rivera RM, Rendon A, Salinas-Carmona MC, Rosas-Taraco AG. Soluble RAGE as a severity marker in community acquired pneumonia associated sepsis. *BMC Infect Dis*. 2012 Jan 20;12:15. doi: 10.1186/1471-2334-12-15.



Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2003 Sep;3(5):525-9.

Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ, et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax.* 1996 Oct; 51(10):1010-6.

Neuman MI, Ting SA, Meydani A, Mansbach JM, Camargo CA Jr. National study of antibiotic use in emergency department visits for pneumonia, 1993 through 2008. *Acad Emerg Med.* 2012 May;19(5):562-8. doi: 10.1111/j.1553-2712.2012.01342.x.

Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 11; 60(23):2427-63.

Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al; Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med.* 2006 Jul;48(1):28-54. Epub 2006 May 2.

Niederman MS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Current recommendations and antibiotic selection issues. *Med Clin North Am.* 2001 Nov;85(6):1493-509.

Niederman MS. Making sense of scoring systems in community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2009 Apr; 14(3):327-35.

Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combining information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of all worlds. *Eur Respir J.* 2006;27:9-11.

Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kuman A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clinical Therapeutics.* 1998;20(4):820-37.

Novo G, Corrado E, Tortorici E, Novo A, Agrusa A, Saladino V, et al. Cardiac risk stratification in elective non-cardiac surgery: role of NT-proBNP. *Int Angiol.* 2011 Jun;30(3):242-6.

Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain H, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short and long-term mortality in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2012 Apr;141(4):974-82. Epub 2011 Dec 1.

Nowak A, Breidhardt T, Dejung S, Christ-Crain M, Bingisser R, Drexler B, et al. Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. *Clin Chim Acta.* 2013 Apr 18;419:67-72. doi: 10.1016/j.cca.2013.01.014. Epub 2013 Feb 13.

Núñez Fernández MJ, Ojea de Castro R, Lueiro Lores F, Pulian Morais MV, Hernández Blanco M, Núñez Fernández M, et al. Pneumococcal pneumonia with bacteremia in adults: a descriptive study from north-west of Spain. *An Med Interna.* 2002 Dic; 19(12):12-22.



Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Piersantelli MN, Manso E, Leoni P. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2006 Aug;14(8):874-7. Epub 2006 Feb 15.

Okkonen M, Varpula M, Linko R, Perttilä J, Varpula T, Perttilä V ; FINNALI Study Group. N-terminal-pro-BNP in critically ill patients with acute respiratory failure: a prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Jul; 55(6):749-57.

Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008 Jan; 36(1 Suppl):S17-27.

Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart*. 1996 Sep; 76(3):232-7.

Ortqvist 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.

Ouanes I, Jalloul F, Ayed S, Dachraoui F, Ouanes-Besbes L, Fekih Hassen M, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels aid the diagnosis of left ventricular dysfunction in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and renal dysfunction. *Respirology*. 2012 May;17(4):660-6. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02153.x.

Pachón J, Alcántara JD, Cordero E, Lama C, Rivero A. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. Documento de consenso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(7):350-7.

Pachón J, Cordero E, Caballero FJ. Importancia de otros patógenos piógenos clásicos (*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos y otros) en la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl1):65-70.

Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012 Sep;30(7):1248-54. Epub 2011 Oct 24.

Patton KK, Sotoodehnia N, DeFilippi C, Siscovick DS, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2011 Feb;8(2):228-33. Epub 2010 Oct 30.

Pauriah M, Khan F, Lim TK, Elder DH, Godfrey V, Kennedy G, et al. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Sep;123(5):307-12.

Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*. 2000 Sep;36(3):355-9.

Perry TW, Pugh MJ, Waterer GW, Nakashima B, Orihuela CJ, Copeland LA, et al. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia. *Am J Med*. 2011; 124:244-51.



Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872. Epub 2010 Feb 9.

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 Oct;37(3):335-40. Epub 2009 Aug 31.

Piran S, Le Gal G, Wells PS, Gandara E, Righini M, Rodger MA, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2013 Nov; 132(5):515-9.

Polsky D, Bonafede M, Suaya JA. Comorbidities as a driver of the excess costs of community-acquired pneumonia in U.S. commercially-insured working age adults. *BMC Health Serv Res*. 2012 Oct 31;12(1):379.

Polverino E, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Feb; 77(2):196-211.

Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning C, Münzel T. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008 Nov; 36(11):3030-7.

Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002 Mar;28(3):235-43. Epub 2002 Feb 6.

Prat C, Lacoma A, Dominguez J, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Andreo F et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect*. 2007 Nov;55(5):400-7.

Phua J See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerng WJ et al. Validation and clinical implications of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64:598-603.

Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borrás JM, Climent JL, Gomez E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004 Oct;126(4): 1087-92.

Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, Peyrani P, Filardo G, Amir A et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15; 47(2):182-7.

Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2011 Oct;39(10):2211-7.

Raut M, Schein J, Mody S, Grant R, Benson C, Olson W. Estimating the economic impact of a half-day reduction in length of hospital stay among patients with community-acquired pneumonia in the US. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2151-7.



Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Sep 4;40(5):976-82.

Rello 2009a. Rello J, Lisboa T, Lujan M, Gallego M, Kee C, Kay I, et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest.* 2009;136:832-40.

Rello 2009b. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2009 Feb;37(2):456-62.

Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;28:262-3.

Rommelts 2012a. Rommelts HH, Meijvis SC, Kovaleva A, Biesma DH, Rijkers GT, Heijligenberg R. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: the influence of dexamethasone. *Respir Med.* 2012 Jun;106(6):905-8. Epub 2012 Mar 6.

Rommelts 2012b. Rommelts HH, van der Garde EM, Meijvis SC, Peelen EL, Damoiseaux JG, Grutters JC, et al. Addition of vitamin D status to prognostic scores improves the prediction of outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012 Dec; 55(11):1488-94.

Renaud B, Coma E, Labarère J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the Pneumonia Severity Index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007;44:41-9.

Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37:2867-74.

Renaud B, Schuetz P, Claessens YE, Labarère J, Albrich W, Mueller B. Proadrenomedullin improves risk of early admission to ICU for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2012 Dec; 142((6):1447-54.

Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest* 2010; 137:552-7.

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.

Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:1450-5.



Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel JM, Barrau K, et al. NH2-Terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1001-7.

Rodriguez A, Lisboa T, Blot S, Martin-Loeches I, Solé-Violan J, De Mendoza D, et al; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med.* 2009 Mar;35(3):430-8. Epub 2008 Dec 10.

Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Blanco M, de la Ossa NP, Brea D, Rodríguez-González R, et al. High serum levels of pro-brain natriuretic peptide (pro BNP) identify cardioembolic origin in undetermined stroke. *Dis Markers.* 2009;26(4):189-95. doi: 10.3233/DMA-2009-0630.

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. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 8;164(5):502-8.

Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Mar; 32(3):305-16.

Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med.* 2006 Aug;34(8):2140-4.

Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):397-405.

Ruiz de Oña JM, Gómez Fernández M, Celdrán J, Puente-Maestu L. Neumonía en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. *Arch Bronconeumol* 2003;39(3):101-5.

Ruiz-González A, Esquerda A, Falguera M, Abdulghani N, Cabezas P, Bielsa S, et al. Triggering receptor (TREM-1) expressed on myeloid cells predicts bacteremia better than clinical variables in community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2011 Feb; 16(2):321-5.

Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cabezas P, Geijo P, et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2010 Dec;21(6):548-52. doi: 10.1016/j.ejim.2010.09.006.

Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.* 2003;24(3):341-56.

Russwurm S, Stonans I, Stonans E, Wiederholt M, Lubber A, Zipfel PF, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16:109-12.



Ruwald MH, Goetze JP, Bech J, Nielsen OW, Madsen BK, Nielsen LB, et al. NT-ProBNP Independently Predicts Long-Term Mortality in Patients Admitted for Coronary Angiography. *Angiology*. 2012 Oct 15.

Sabatier C, Peredo R, Villagr a A, Bacelar N, Mariscal D, Ferrer R et al. Community-acquired pneumonia: a 7-years descriptive study. Usefulness of the IDSA/ATS 2007 in the assessment of ICU admission. *Med Intensiva* 2010 May; 34(4):237-45.

Salive ME, Satterfield S, Ostfeld AM, Wallace RB, Havlik RJ. Disability and cognitive impairment are risk factors for pneumonia-related mortality in older adults. *Public Health Rep*. 1993;108:314-22.

Salluh JI, Rabello LS, Rosolem MM, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, et al. The impact of coagulation parameters on the outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia requiring intensive care unit admission. *J Crit Care*. 2011 Oct;26(5):496-501. Epub 2011 Mar 30.

Salluh JI, Shinotsuka CR, Soares M, Bozza FA, Lapa e Silva JR, Tura BR, et al. Cortisol levels and adrenal response in severe community-acquired pneumonia: a systematic review of the literature. *J Crit Care*. 2010 Sep;25(3):541.e1-8.

Sawada Y, Suda M, Yokohama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997; 272:20545-54.

Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, Lisy O, Jougasaki M, Wennberg PW, et al. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc*. 1999 Feb;74(2):126-30.

Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):651-62. doi: 10.1093/cid/cis464. Epub 2012 May 9.

Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections. *JAMA*. 2009 Sep 9;302(10):1059-66. doi: 10.1001/jama.2009.1297.

Schuetz 2011a. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, B Mueller. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcomes in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2011 Jun;37(6): 970-80.

Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Apr; 26(2): 159-67.

Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2008 Feb 28;8:22.

Schuetz 2011b. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B; Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients



with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):384-92. Epub 2010 Jul 1.

Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care.* 2010; 14(3):R106.

Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem.* 1992 Jul 15;267(20):13928-32.

Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, de Lemos JL, Braunwald E, et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Eur Heart J.* 2011 Mar;32(6):697-705. Epub 2010 Dec 22.

Seymann G, Barger K, Choo S, Sawhney S, Davis D. Clinical judgment versus the Pneumonia Severity Index in making the admission decision. *J Emerg Med.* 2008 Apr;34(3):261-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.05.050. Epub 2008 Jan 4.

Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 15;47(6):735-43.

Shepelenko AF, Khatskevich VL, Lishcheniuk OA, Korshunov GV, Dolmashkina MA. The role of humoral markers of inflammation activity in the evaluation of adequacy of antibacterial chemotherapy for community acquired pneumonia. *Voen Med Zh.* 2005 Jan; 236(1):25-30, 80.

Shilon Y, Shitrit AB, Rudensky B, Yinnon AM, Margalit M, Sulkes J et al. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community-acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003; 14(8):745-8.

Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest.* 2009 Mar;135(3):633-40. doi: 10.1378/chest.08-1357. Epub 2008 Nov 18.

Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, et al. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2008 Sep;13(5):731-5.

Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2008. 168; 2205-10.

Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 1;12(1):283.

Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2004; 39(2):206-217.



Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM* 2009; 102(6):379-88.

Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur Respir J* 2012; 39:187-96.

Smith JL, Fratamico PM, Gunther NW. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Foodborne Patholog Dis.* 2007 Summer; 4(2):134-63.

Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995 Nov;108(5):1288-91.

Snijders D, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med.* 2012 Jul;23(5):436-41. Epub 2011 Nov 21.

Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, Janata K, Thalmann M, Ehrlich MP, et al. Pre-operative N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome in type A aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 18;51(11):1092-7.

Sogaard M, Norgaard M, Pedersen L, Sorensen HT, Schonheyder HC. Blood culture status and mortality among patients with suspected community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:139.

Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, Gurr E, Haass M, Luthe H, et al. Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(8):965-72.

Souza R, Jardim C, Carvalho C, Rubinfeld G. The role of NT-proBNP as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006 Nov;130(5):1627.

Specifications Manual for National Hospital Inpatient Quality Measures: Centers for Medicare & Medicaid Services and the Joint Commission. http://www.jointcommission.org/specifications_manual_for_national_hospital_inpatient_quality_measures.aspx

Spindler C, Stralin K, Eriksson L, Hjerdt-Goscinski G, Holmberg H, Lidman C, et al. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Swedish Society of Infectious Diseases* 2012. *Scand J Infect Dis.* 2012 Dec; 44(12):885-902.

Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914.

Steinberg DI. ACP Journal Club. Review: Risk prediction scales have different strengths and weaknesses for predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154(8):JC4-12.

Stelianides S, Golmard JL, Carbon C, Fantin B. Influence of socioeconomic status on features and outcome of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999 Oct;18(10):704-8.



Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2012 Mar 19;142:w13542. doi: 10.4414/smw.2012.13542.

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988 Mar 3;332(6159):78-81.

Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Mar 31;159(3):1427-34.

Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992 Jan;130(1):229-39.

Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:675753. doi: 10.1155/2009/675753.

Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240:85-1293.

Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Itoh H, Saito Y, Nakao K. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol*. 1996 Aug;28(8):1811-5.

Tazón M, Acha M, Arnedo J, Corbacho B, Pérez A, Rodríguez M. Adecuación de los ingresos por Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en urgencias de un Hospital Comarcal. Mención honorífica del jurado de los IV premios de investigación en Atención Primaria Convocatoria año 2001. Gerencia de Atención Primaria Santander-Laredo.

Tejera A, Santolaria F, Diez ML, Alemán-Valls MR, González-Reimers E, Martínez-Riera A, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine*. 2007 Jun;38(3):117-23. Epub 2007 Jul 30.

The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospital in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med*. 1987; 62:195-220.

Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stückle C, Heppner HJ, Endres HG, et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing*. 2009 Nov;38(6):693-7. doi: 10.1093/ageing/afp164. Epub 2009 Sep 3.

Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the Joint ECS/ACCF/AHA/WHF. Task Force3 for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2173-95.

Tintinger GR, van der Merwe JJ, Fickl H, Rheeder P, Feldman C, Anderson R. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in sputum of patients with community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jan; 31(1):73-6.



Tobicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315. Epub 2008 Aug 30.

Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Multidisciplinary guidelines for management of community-acquired pneumonia. *Med Clin (Barc.)*. 2013; 140(5):233.e1-223.e19.

Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov;154(5):1456-61.

Torres A, Ramirez P, Montull B, Menéndez R. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Jun;33(3):266-71. doi: 10.1055/s-0032-1315638. Epub 2012 Jun 20.

Tremblay J, Desjardins R, Hum D, Gutkowska J, Hame P. Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases. *Mol Cell Biochem* 2002; 230:31-47.

Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008 May;14(5):727-33.

Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res*. 2002 Dec 13;91(12):1127-34.

Tudela P, Lacoma A, Prat C, Modol J, Gimenez M, Barallat J, et al. Prediction of bacteremia in patients with suspicion of infection in emergency room. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685-90.

Tudela P, Prat C, Lacoma A, Módol JM, Domínguez J, Giménez M et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012; 24:348-56.

Tung RH, Camargo CA Jr, Krauser D, Anwaruddin S, Baggish A, Chen A, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann Emerg Med*. 2006 Jul;48(1):66-74. Epub 2006 Feb 17.

Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1008-15. Epub 2006 Feb 2.

Ugajin M, Yamaki K, Iwamura M, Yagi T, Asano T. Blood urea nitrogen to serum albumin independently predicts mortality and severity of community-acquired pneumonia. *Int J Gen Med*. 2012; 5:583-9.

Upadhyay S, Niederman MS. Biomarkers: what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia?



Infect Dis Clin North Am. 2013 Mar;27(1):19-31. doi: 10.1016/j.idc.2012.11.003. Epub 2012 Dec 6.

US Department of Health and Human Services. Centers for disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Charbook on Trends in the Health of Americans, 2005. DHHS publication No. 2005-1232. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2005.

Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34(7):1-8.

Valente S, Lazzeri C, Chiostrì M, Giglioli C, Sori A, Tigli S, et al. NT-proBNP on admission for early risk stratification in STEMI patients submitted to PCI. Relation with extension of STEMI and inflammatory markers. *Int J Cardiol.* 2009 Feb 6;132(1):84-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.10.045. Epub 2008 Jan 22.

Vallés J, Martín-Loeches I, Torres A, Díez E, Seijas I, López MJ, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a spanish cohort study. *Intensive Care Med.* 2014 Apr; 40(4):572-81.

Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and others natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:261-268.

Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005 Jul 2;331(7507):26. Epub 2005 Jun 24.

Van Scoy RE. Bacterial sputum cultures. A clinican`s viewpoint. *Mayo Clinic.* 1977; 52:39-41.

Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V; FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1277-83.

Vazquez M, Jockers K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Müller B, Schuetz P. MR-pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) predicts short- and long-term outcomes in respiratory tract infections: a prospective validation study. *Int J Cardiol.* 2012 Apr 5;156(1):16-23. Epub 2010 Nov 19.

Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P; Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2009 Jan 6;150(1):19-26.

Ventura A, Kawakoshi A, Inoue K, Takei Y. Multiple natriuretic peptides coexist in the most primitive extant ray-finned fish, bichir *Polypterus endlicheri*. *Gen Comp Endocrinol.* 2006 May 1;146(3):251-6. Epub 2006 Jan 19.

Verouden NJ, Haeck JD, Kuijt WJ, van Geloven N, Koch KT, Henriques JP, et al. Comparison of the usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to other serum biomarkers as an early predictor of ST-segment recovery after primary



percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010 Apr 15;105(8):1047-52. Epub 2010 Feb 20.

Viasus 2013a. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalá J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2013 Jan; 66(1):27-33.

Viasus 2013b. Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti A, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, et al. Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2013 May; 66(5):415-23.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004 Feb 10;109(5):594-600.

Welisch E, Norozi K, Rauch R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level as a screening tool for cardiac involvement in paediatric diseases of extracardiac origin. *Clin Res Cardiol.* 2011 Sep; 100(9):723-30.

Welte T, Suttrop N, Marre R. CAPNETZ-community-acquired pneumonia competence network. *Infection.* 2004 Aug;32(4):234-8.

Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012 Jan;67(1):71-9. Epub 2010 Aug 20.

Wen D, Zhou XL, Li JJ, Hui RT. Biomarkers in aortic dissection. *Clin Chim Acta.* 2011 Apr 11; 412(9-10):688-95.

Wenzel RP. The antibiotic pipeline-challenges, costs, and values. *N Engl J Med.* 2004 Aug 5;351(6):523-6.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1917-24.

Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt S, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102:3074-9.

Winkler BE, Schuetz W, Froeba G, Muth CM. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide: a useful tool for the detection of acute pulmonary artery embolism in post-surgical patients. *Br J Anaesth.* 2012 Dec; 109(6): 907-10.

Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003; 29:1696-702.

Wolff B, Haase D, Lazarus P, Machill K, Graf B, Lestin HG, et al. Severe septic inflammation as a strong stimulus of myocardial NT-pro-brain natriuretic peptide release. *Int J Cardiol.* 2007 Nov 15;122(2):131-6. Epub 2007 Jan 26.



Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl.* 2002 Jul;36:20s-27s.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-summary. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17Suppl 6:1-24.

Woodhead M, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet.* 1987 Mar 21;1(8534):671-4.

Woodhead M, Welch C, Harrison D, Bellingan G, Ayres JGL. Community-acquired pneumonia on the invasive care unit: secondary analysis of 17.869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care.* 2006; 10:S1.

Woolfrey KG. Pneumonia in adults: the practical emergency department perspective. *Emerg Med Clin North Am.* 2012 May;30(2):249-70, vii. Epub 2012 Feb 22.

World Health Organization. Who Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Database. 2005. <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/>

Wu L, Zhang L, Ai Z, Zou L, Zhu Y, Bao Y, et al. Association between risk factors and left ventricular remodeling in middle-aged and aged population: a community-based study. *J Hypertens.* 2012 Sep;30(9):1862-73. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283563418.

Xiao K, Su LX, Han BC, Yan P, Yuan N, Deng J et al. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *Thorac Dis* 2013;5(5):626-33. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.10.

Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:8525-9.

Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest.* 2004;126:1330-6.

Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? *Infect Dis Clin North Am.* 2013 Mar;27(1):1-18. doi: 10.1016/j.idc.2012.11.002. Epub 2012 Dec 25.

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994 Jul;90(1):195-203.

Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:881-94.

Yende S, D'Angelo G, Mayr F, Kellum JA, Weissfeld L, Murat A et al. Elevated homeostasis markers after pneumonia increases one-year risk of all cause and cardiovascular deaths. *PLoS One.* 2011; 6(8):e22847.



Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta*. 2003 Dec;338(1-2):107-15.

Zeng X, Li L, Su Q. The prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Apr;50(4):731-9.

Zobel K, Martus P, Pletz MW, Ewig S, Prediger M, Welte T, et al.; CAPNETZ study group. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med*. 2012 Feb 20;12:6.

Zugck C, Nelles M, Katus HA, Collinson PO, Gaze DC, Dikkeschei B, et al. Multicentre evaluation of a new point-of-care test for the determination of NT-ProBNP in whole blood. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(10):1269-77.



Anexos



**RADIOGRAFÍA DE TORAX****Localización neumonía:**

Creatinina:

 Derrame pleuralInfiltrado lobar **PCR:** CavitaciónInfiltrado intersticial **PCT:**

Lactato:

 Afectación unilobarBilateral **NT-ProBNP:** Afectación multilobarParcheada

Bilirrubina total:

 Infiltrado segmentarioPneumotórax

Bilirrubina directa:

Bilirrubina indirecta

GRIPE A por electroinmunoanálisis **STREPTOCOCO PYOGENES** por electroinmunoanálisis: **ANTIGENURIA:** Neumococo Legionella **¿Realizados HEMOCULTIVOS?:** Si No **¿Realizado CULTIVO DE ESPUTO?:** Si No **¿ESTÁ SÉPTICO?(anexo 2):** Sepsis grave Shock séptico**PUNTUACIÓN PSI "Fine"(anexo 3):****PUNTUACIÓN CURB-65(anexo 4):****PUNTUACIÓN ATS/IDSA(anexo 5):** UCI No UCI**ACTITUD:**

Urgencias Hospital Alta (a AP) Ingreso Remisión C.Externas Alta voluntaria
 Traslado a otro Hospital(): necesidad UCI
 Fallecimiento n° de horas desde la captación al éxitus:

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INICIAL**Principio activo:****Vía administración:****Dosis/intervalo:****Días de tratamiento:**



ANEXO 2: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO “CONCENTRACIÓN DEL FRAGMENTO AMINOTERMINAL DEL PRO-PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PLASMA COMO MARCADOR BIOLÓGICO PREDICTIVO EN LAS NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD”

Responsable del estudio: Dr. Tazón Varela Servicio de Urgencias Hospital de Laredo

El objetivo del estudio es evaluar la relación entre la concentración plasmática del fragmento aminoterminal del Pro-péptido natriurético cerebral en el momento del diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, y la severidad de la misma determinada como mortalidad a los 30 días.

Los pacientes incluidos en el estudio serán pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad, siendo tratados según los estándares clínicos habituales. Sólo diferirá respecto a los pacientes no incluidos, la petición del péptido natriurético, NT-ProBNP, en la bioquímica de rutina. La determinación se realizará de muestras obtenidas para el diagnóstico convencional, y no se extraerán muestras adicionales con el propósito del estudio ni se conservarán para otros fines.

NO SE REALIZAR NINGUNA INTERVENCIÓN INVASIVA NI TRATAMIENTO CON FÁRMACOS NO HABITUALES como resultado de la inclusión en el estudio, y se velará solícitamente y ante todo por la salud del paciente, protegiendo sus derechos individuales incluida la intimidad y confidencialidad.

A los 30 días se CONTACTARÁ TELEFÓNICAMENTE con el paciente para interesarnos por su evolución.

Esta investigación **NO TENDRÁ NINGUNA REPERCUSIÓN SOBRE LA INTEGRIDAD FÍSICA NI MENTAL DEL PACIENTE, NO HABIENDO RIESGOS DERIVADOS DE LA MISMA.**

Se recogerán datos de la historia clínica del paciente respetándose la **LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.**

Yo

con D.N.I.

y Teléfono 1..... Teléfono 2.....

consiento voluntariamente participar en este estudio una vez informado,

teniendo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento.

Laredo ade.....de.....

Firma del paciente

Firma del familiar o representante

Firma del investigador



ANEXO 3: PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE CALIDAD SEQC. PRIMER SEMESTRE DE 2012

CÓDIGO LABORATORIO: 0160.CAR



**PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE LA CALIDAD
MARCADORES CARDÍACOS
Informe correspondiente al Semestre 1 de 2012**

Participación: 6 procesos de 6 posibles.

MAGNITUD	RESULTADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ENTRE				NO VALORABLES	COMENTARIO
		0-0,5 s	0,5-1 s	1-2 s	> 2 s		
Creatina quinasa Isoenzima CK-MB (masa)	6	1	3	2	0	0	ACEPTABLE
NT-proBNP	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Troponina T (cuantitativo)	6	2	3	1	0	0	ACEPTABLE

Total resultados	18	100,00 %
Excelentes	0 - 0,5 s : 6	33,33 %
Buenos	0,5 - 1 s : 8	44,44 %
Satisfactorios	1 - 2 s : 4	22,22 %
A revisar	> 2 s : 0	0,00 %
No valorables	: 0	0 %

JOSEFINA MARTÍNEZ
LABORATORIO BIOQUÍMICA
HOSPITAL COMARCAL DE LAREDO
AVDA. DERECHOS HUMANOS, S/N
39770 LAREDO
CANTABRIA

La SEQC es ajena a cualquier enmienda o borradura de los datos contenidos en este informe

Fecha de impresión : 23/07/2012

Página
1 / 1



ANEXO 4: PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE CALIDAD SEQC. SEGUNDO SEMESTRE DE 2012

CÓDIGO LABORATORIO: 0160.CAR



PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE LA CALIDAD
MARCADORES CARDÍACOS
Informe correspondiente al Semestre 2 de 2012

Participación: 6 procesos de 6 posibles.

MAGNITUD	RESULTADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ENTRE				NO VALORABLES	COMENTARIO
		0-0,5 s	0,5-1 s	1-2 s	> 2 s		
Creatina quinasa Isoenzima CK-MB (masa)	6	1	5	0	0	0	ACEPTABLE
NT-proBNP	6	4	1	1	0	0	ACEPTABLE
Troponina T (cuantitativo)	6	2	4	0	0	0	ACEPTABLE

Total resultados	18	100,00 %
Excelentes 0 - 0,5 s	7	38,89 %
Buenos 0,5 - 1 s	10	55,56 %
Satisfactorios 1 - 2 s	1	5,56 %
A revisar > 2 s	0	0,00 %
No valorables	0	0 %

JOSEFINA MARTÍNEZ
LABORATORIO BIOQUÍMICA
HOSPITAL COMARCAL DE LAREDO
AVDA. DERECHOS HUMANOS, S/N
39770 LAREDO
CANTABRIA

La SEQC es ajena a cualquier enmienda o borradura de los datos contenidos en este informe



ANEXO 5: PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE CALIDAD SEQC. PRIMER SEMESTRE DE 2013

CÓDIGO LABORATORIO: 0160.CAR



PROGRAMA DE GARANTÍA EXTERNA DE LA CALIDAD
MARCADORES CARDÍACOS
Informe correspondiente al Semestre 1 de 2013

Participación: 6 procesos de 6 posibles.

MAGNITUD	RESULTADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ENTRE				NO VALORABLES	COMENTARIO
		0-0,5 s	0,5-1 s	1-2 s	> 2 s		
Creatina quinasa Isoenzima CK-MB (masa)	6	2	1	3	0	0	ACEPTABLE
NT-proBNP	6	3	2	1	0	0	ACEPTABLE
Troponina T (cuantitativo)	6	0	4	2	0	0	ACEPTABLE

Total resultados	18	100,00 %
Excelentes	0 - 0,5 s : 5	27,78 %
Buenos	0,5 - 1 s : 7	38,89 %
Satisfactorios	1 - 2 s : 6	33,33 %
A revisar	> 2 s : 0	0,00 %
No valorables	: 0	0 %

JOSEFINA MARTÍNEZ
LABORATORIO BIOQUÍMICA
HOSPITAL COMARCAL DE LAREDO
AVDA. DERECHOS HUMANOS, S/N
38770 LAREDO
CANTABRIA

La SEQC es ajena a cualquier enmienda o borradura de los datos contenidos en este informe

Fecha de impresión : 26/07/2013

Página
1 / 1



ANEXO 6: ENTREVISTA TELEFÓNICA A LOS 30 DÍAS

Fecha:

Identificación del paciente:

Hola soy el doctor..... del servicio de urgencias del hospital de Laredo. Podría hablar con don.....

El día.....fue atendido en nuestro servicio siendo diagnosticado de neumonía, llamamos para interesarnos por su estado.



ANEXO 7: INFORME FAVORABLE DEL CEIC (COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA) PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO



FUNDACIÓN MARQUÉS DE VALDECILLA
IFIMAV



M^a BLANCA SÁNCHEZ SANTIAGO, Secretario/a del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Concentración del fragmento aminoterminal del pro-péptido natriurético cerebral en plasma como marcador biológico predictivo en las neumonías adquiridas en la comunidad

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL DE LAREDO**, actuando como investigador principal el Dr./Dra. **MANUEL TAZÓN VARELA**

Como queda reflejado en el Acta: 8/2012.

Lo que firmo en Santander, a **16 de marzo de 2012**

M^a BLANCA SÁNCHEZ SANTIAGO
Secretario/a del CEIC





ANEXO 8: CRITERIOS DE SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

SEPSIS: Cualquier infección documentada o sospechada con dos o más de los siguientes:

- Fiebre o hipotermia
- Taquicardia
- Taquipnea >30 rpm
- Alteración de la consciencia
- Hiperglucemia sin ser diabético
- Leucocitosis >12.000 o leucopenia <4.000
- Elevación de PCR o PCT
- SvcO₂>70% (sat.O₂ en sangre venosa central) o Índice cardiaco >3,5 l/min/m²

SEPSIS GRAVE: Sepsis con disfunción de un órgano, hipoperfusión periférica o hipotensión atribuible a sepsis.

DISFUNCIÓN DE UN ORGANO:

- Hipoxemia con PaO₂/FiO₂ <300mmHg
- Oliguria (diuresis <0,5 ml/Kg/h al menos dos horas)
- Creatinina incrementada >0,5 mg/dl o >2mg/dl
- INR >1,5 o TTPa >60 segundos
- Trombocitopenia <100.000/mm³
- Bilirrubina >2mg/dl
- Hiperlactacidemia >24mg/dl

HIPOTENSIÓN:

- TAS <90 mmHg
- TAM <70 mmHg
- Descenso de TAS >40 mmHg

SHOCK SÉPTICO: Hipotensión arterial persistente debido a la sepsis que no puede ser explicada por otras causas y que no se recupera a pesar de la aportación adecuada de volumen, vasopresores e inotrópicos



Publicaciones



Concentración del fragmento aminoterminal del NT-proBNP en plasma: ¿un nuevo marcador biológico predictivo en las neumonías adquiridas en la comunidad?

M. Tazón Varela, H. Alonso Valle, P. Muñoz Cacho, L. F. Colomo Mármol, J. Gallo Terán, M. Hernández Herrero

Revista Emergencias Abril 2014 [Vol.26, nº2](#)

Nt-pro BNP as a prognostic marker in community acquired pneumonia

H. Alonso Valle, M. Andrés Gomez, L. F. Colomo Mármol, P. Muñoz Cacho, M. Tazón Varela

[EuSEM 2012](#) . **Congreso Europeo de Urgencias y Emergencias**. Comunicación oral. G31:8

Concentración del fragmento aminoterminal del pro-péptido en plasma como marcador biológico predictivo en las neumonías adquiridas en la comunidad

M. Tazón Varela, P. Muñoz Cacho, H. Alonso Valle, J. Gallo Terán, L. A. Pérez Mier L. F. Colomo Mármol,

Congreso Nacional de Urgencias y Emergencias 2013. Comunicación oral. 39A



Publicación Original

Revista Emergencias Abril 2014 Vol.26, nº2

REVISTA EMERGENCIAS FACTOR DE IMPACTO SEGÚN WOK (Web of Knowledge) JOURNAL CITATION REPORTS (JCR) de THOMSON REUTERS

Año 2010.....3,085

Año 2011.....2,486

Año 2012.....2,578



Revista Científica de la
Sociedad Española de
Medicina de Urgencias y
Emergencias

Volumen 26 - Número 2 - Abril 2014

EMERGENCIAS

Factor de impacto
2012

2,578

1^{er} cuartil (3 de 24)
Emergency Medicine

emergencias.semes.org

EDITORIAL

81 Lean Healthcare en los servicios de urgencias hospitalarios. ¿Ha venido para quedarse?
Sánchez Sánchez M.

ORIGINALES

84 Mejora del proceso de un servicio de urgencias de un hospital mediante la metodología Lean
Tejedor-Panchón F, Montero-Pérez FJ, Tejedor-Fernández M, Jiménez-Murillo L, Calderón de la Barca-Gázquez JM, Quero-Espinosa FB.

94 Concentración del fragmento aminoterminal del NT-proBNP en plasma: ¿un nuevo marcador biológico predictivo en las neumonías adquiridas en la comunidad?
Tazón Varela M, Alonso Valle H, Muñoz Cacho P, Colomo Mármlon LF, Gallo Terán J, Hernández Herrero M.

101 Diferencias en los resultados de la atención a los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) en función del acceso inicial a hospitales con o sin sala de hemodinámica en Andalucía
Reina Toral A, Colmenero Ruiz M, García Pérez C, Expósito Ruiz M, De Antonio Martín E, Bermúdez Tamayo C, et al.

109 Características demográficas de la mortalidad en los servicios de urgencias hospitalarios de Andalucía
Ruiz-Ramos M, García-León FJ, López-Campos JL.

114 Impacto de una unidad de atención e información a la familia y los acompañantes del paciente en los servicios de urgencias hospitalarios en la mejora del grado de satisfacción
Gamella Pizarro C, Sánchez Martos J, González Armengol JJ, Fernández Pérez C.

ORIGINALES BREVES

121 Análisis de la solicitud de radiografías en las luxaciones de hombro atendidas en un hospital comarcal
Ortells Abuyé N.

125 Diferencias epidemiológicas entre las paradas cardiorrespiratorias asistidas en el domicilio y en la vía pública en el País Vasco
Ballesteros Peña S.

129 La transferencia (*turfing*) en el servicio de urgencias
Martin Schilling U.

NOTA CLÍNICA

133 Aproximación al manejo diagnóstico y terapéutico del síndrome de Charles Bonnet en un servicio de urgencias: una serie de 10 casos
Guisado Vasco P, Trueba Vicente A, Barrancos Julián C, Cano Megías M.

REVISIONES

138 Hipotermia inducida en el tratamiento del ictus isquémico. Revisión sistemática y metanálisis
Llanos Méndez A, Prieto Uceda M.

147 Aplicabilidad de los sistemas de triaje prehospitalarios en los incidentes con múltiples víctimas: de la teoría a la práctica
Cuartas Álvarez T, Castro Delgado R, Arcos González P.

IMÁGENES

155 Picadura por medusa cuboidea en aguas tailandesas
Fernández-Riestra A, et al.

CARTAS AL DIRECTOR

156 Rotura testicular tras traumatismo escrotal
Pérez López C, et al.

156 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
Mateos Rodríguez A.

157 Tomografía computerizada tridimensional en la valoración de urgencias por *body packers*
Dueñas Laita A, et al.

158 Neumodiastino asociado a latigazo cervical
Gómez Torrado FJ, et al.

158 Síndrome confusional agudo iatrogénico en un niño
González Piñero Y, et al.

159 Anisakis: una patología infradiagnosticada por falta de sospecha clínica
Navarro Suárez EC, et al.

160 Seguridad de un vehículo híbrido en caso de accidente
González Rodríguez J, et al.

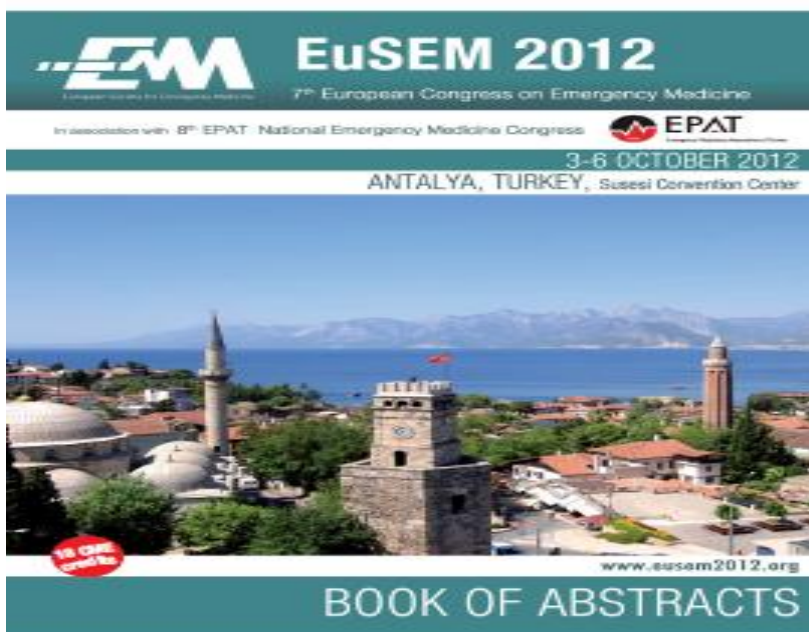


La metodología Lean puede ser útil en un servicio de urgencias hospitalario de alta complejidad para la detección de procesos inefectivos que comportan tiempos de espera evitables.



Comunicación oral

Congreso Europeo de Urgencias y Emergencias 2012



G31:8

Biomarkers I

NT-PRO BNP AS A PROGNOSTIC MARKER IN COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

H Alonso Valle (1), M Andres Gomez (1), LF Colomo Mármol (2), P Muñoz Cacho (3), M Tazón Varela (4)

1. Emergency Department, Hospital Marques de Valdecilla, Santander, Spain
2. Biochemistry department, Laredo Hospital, Laredo, Spain
3. Preventive Medicine, Laredo Hospital, Laredo, Spain
4. Emergency department, Laredo Hospital, Laredo, Spain

Corresponding author: urpgr@humv.es

Key-words: NT-proBNP ; community-acquired pneumonia (CAP) ; Prognosis

Objective: To evaluate the relationship between plasma amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in an emergency department at the time of diagnosis of community acquired pneumonia (CAP) and the severity of it determined as mortality at 30 days.

Methods: A prospective observational cohort analytical study, which divides patients according to NT-proBNP as a factor exposure monitoring is performed for 30 days and analyzed the mortality rate.

Inclusion of subjects 14 years or more dynamically from February to April 2012, with clinical and radiographic diagnosis of CAP and extraction of NT-proBNP as they are seen consecutively in the emergency department of a hospital that provides coverage to a population of 94,743 people.

The assessment was performed by at least two doctors, and retrospective review was performed of the radiographs by a radiology expert external to the field.

In a second phase, followed up within 30 days to determine poor outcome, defined as death.

The result was a predictor of blood levels of NT-proBNP, while the dependent variable was mortality at 30 days.

Results: 110 patients were collected consecutively, being included in the study 96 (87.27%). The value of NT-proBNP half in survivors



Comunicación oral

Congreso Nacional de Urgencias y Emergencias 2013

