



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Utilidad de la procalcitonina como un marcador de gravedad y
su uso en el desescalamiento antimicrobiano en pacientes
mayores de 50 años de edad hospitalizados con neumonía
adquirida en la comunidad

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA

PRESENTA
DR. MARIO GONZALEZ GAMEZ

DIRECTOR DE TESIS
DRA. MARIA DE LOURDES GUERRERO ALMEIDA
DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO DE 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. GUILLERMO RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

Profesor Titular del Curso de Infectología y Asesor de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DRA. MARIA DE LOURDES GUERRERO ALMEIDA

Asesora de Tesis

Jefe de la Unidad de Epidemiología y Bioestadística

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

INDICE

Agradecimientos -----	4
Introducción y marco teórico -----	5
Justificación -----	17
Hipótesis del estudio -----	17
Objetivos del estudio -----	18
Material y métodos -----	19
Resultados -----	21
Discusión -----	38
Referencias -----	44

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mi asesora de tesis la Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida, por su atención, su amabilidad, su excelente disposición siempre que la requería. Durante todo el proceso no dejo de ayudarme en todo lo necesario, y lo que considero más importante no “descarriarme” en el proceso. Muchas gracias doctora.

Agradezco a mis maestros, que me han dado las herramientas para mi adecuado desarrollo como especialista en medicina. A todos los doctores que me han ayudado a formarme muchas gracias.

A mis compañeros y amigos de infectología que siempre me han ayudado a salir adelante y que han hecho más ameno este camino

Por último, pero son los más importantes, agradezco a mi familia que siempre me han apoyado en las buenas y en las malas. En los momentos difíciles y complicados a lo largo de esta carrera. En especial, agradezco mucho a mi esposa Ary y a mi hijo Luis Mario, que son lo más preciado en mi vida y de donde vienen y a donde van todos mis logros, que me han esperado en esos tiempos de trabajo duro y llegar noche a la casa. También a mi madre, padre y hermanos que siempre me han apoyado y nunca me han dejado caer en esta carrera.

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad es responsable de una gran mortalidad y morbilidad, asociada a altos costos para el sistema de salud. La OMS estima que la infección de vías respiratorias bajas, es la causa más común de muerte por enfermedades infecciosas, provocando la muerte de aproximadamente 3.46 millones de personas por año (1,2).

El estudio de la Carga Mundial de Enfermedad (3), reportó que las infecciones del tracto respiratorio inferior, continúan ocupando el segundo lugar como causa de mortalidad y años de vida perdidos en el 2013. La tasa de mortalidad ajustada a la edad fue de 41.7 (IC 95% 37.1 – 44.1) por 100,000 personas (5,6). Su incidencia se estimó entre 1.5 a 14 casos por 1000 persona-años. Esta tasa varía de acuerdo a la región, estación y características de la población.

En términos de edad, la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad es más común en niños menores de 5 años y en adultos mayores de 65 años. La incidencia también es más alta en hombres que en mujeres (5,6).

En el año 2010, en México se reportaron 156,636 casos de neumonía, con una incidencia de 144.5 por 100,000 habitantes (7). La mortalidad atribuida a neumonía ha disminuido progresivamente de 8.9% a 4.1% desde 1984 al 2010 (8). Esto se ha relacionado con la mejoría de la atención sanitaria, mayor cobertura de salud y vacunación contra influenza y neumococo.

Los costos relacionados a la neumonía adquirida en la comunidad son altos y pocas intervenciones, como la reducción de la estancia intra-hospitalaria, el uso adecuado de antibióticos y la introducción de vacunas, han logrado reducir estos costos.

Existen más de 100 microorganismos involucrados en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad; estos microorganismos incluyen bacterias, virus, hongos y parásitos. (1,2,9) La mayoría de los casos son provocados por *Streptococcus pneumoniae*, siendo identificado como la principal etiología en varias series. Otros microorganismos

involucrados, incluyen bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y virus como Influenza, Virus Sincicial Respiratorio, Rinovirus y Coronavirus (16,17).

Sin embargo, el diagnóstico microbiológico se logra en pocas ocasiones. En series donde se usaron estudios especializados para detectar varios patógenos, la tasa de diagnóstico microbiológico varió del 38 al 87% de los casos. Esta tasa es mucho menor en estudios donde no se usaron estudios especializados y aún menor en la práctica clínica, en esta última se ha calculado una tasa de diagnóstico microbiológico de solo el 7.6% de los casos (1,2,9).

La neumonía adquirida en la comunidad se define como aquella que se desarrolla en una persona que no ha estado hospitalizada en los últimos 90 días previos al inicio de los síntomas o en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, en el contexto de un cuadro clínico compatible (9,10,11,12).

El diagnóstico se sospecha por la presencia de síntomas agudos y de signos de infección de vías respiratorias bajas sin otra causa obvia, mientras que un nuevo infiltrado pulmonar en la imagen de tórax confirma el diagnóstico. Los signos y síntomas más comunes son disnea, tos, fiebre y signos torácicos focales de nueva aparición. En otros grupos etarios la presentación clínica puede ser atípica.

El pronóstico de la neumonía depende de varios factores. Se ha documentado que entre los pacientes que no ameritan admisión hospitalaria la tasa de mortalidad es menor del 1%. La mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados varía de 4 al 18.0%. Sin embargo, en pacientes que ameritan estancia en Unidad de Terapia Intensiva, la mortalidad puede llegar hasta al 50% (14,15).

La decisión del lugar de atención del paciente depende de una adecuada estratificación de la gravedad de la enfermedad; tradicionalmente el juicio clínico es el principal determinante del sitio de atención del paciente, sin embargo se han validado varias “escalas” con múltiples variables relacionadas con mortalidad, entre estas edad, sexo, comorbilidades,

datos clínicos al ingreso como taquicardia, taquipnea, fiebre, alteración en el estado de alerta y estudios de laboratorio como sodio sérico, saturación arterial de oxígeno y pH sanguíneo, así como imágenes radiológicas como infiltrados múltiples en radiografía de tórax o presencia de derrame pleural. Entre las escalas validadas con mayor aceptación y uso se encuentran el Índice de Gravedad de Neumonía (PSI por sus siglas en inglés) y el CURB-65 (confusión, nitrógeno ureico plasmático igual o mayor a 20 mg/dL, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o diastólica menor a 60 mmHg, edad mayor a 65 años) (1,2,24,25).

Como se ha planteado previamente una de las estrategias para reducir el costo de atención de esta enfermedad es el adecuado uso de antibiótico y la disminución de la estancia intrahospitalaria. Una de las estrategias que se han investigado para lograr este fin es la validación de biomarcadores para determinar la gravedad de la enfermedad y su pronóstico (26).

Generalidades de procalcitonina

Uno de los biomarcadores más estudiados es la procalcitonina, marcador que ha mostrado mayor especificidad, comparado con marcadores tradicionales como los leucocitos en sangre y la proteína C reactiva (29).

La procalcitonina, descrita por primera vez en 1993 en episodios de sepsis, es un péptido de 116 aminoácidos, precursor de la hormona calcitonina, sintetizado principalmente por las células "C" tiroideas y codificado por el gen CACL-1 localizado en el cromosoma 11. En la última década, se ha estudiado su utilidad como marcador de infecciones bacterianas, debido a que se observó su síntesis en múltiples tejidos en respuesta a este tipo de infecciones, interviniendo en la estimulación de citocinas, como interleucina-1 beta, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6. Además se observó que la regulación de procalcitonina se relaciona con la gravedad y extensión de las infecciones bacterianas. Por el contrario, las citocinas típicamente liberadas en respuesta a una infección viral (interferón-gamma principalmente) no estimulan la producción de la procalcitonina (33).

Como marcador diagnóstico, la procalcitonina tiene varias ventajas sobre otros marcadores, por lo general se incrementa dentro de las primeras 6 a 12 horas de iniciada la respuesta inflamatoria y disminuye rápidamente, aproximadamente 50% de su concentración al día, con una evolución clínica satisfactoria (1,2).

Se correlaciona con la gravedad de la infección y por lo tanto tiene implicaciones en pronóstico. Además su producción no se ve afectada por otros factores como anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos (29).

Procalcitonina como auxiliar en el diagnóstico de neumonía

No existe un “estándar de oro” para el diagnóstico de infecciones respiratorias. Además como ya se había comentado, la tasa de diagnóstico microbiológico es sumamente baja. En este contexto se ha estudiado la utilidad de la procalcitonina, como una opción para mejorar el diagnóstico de infecciones bacterianas, en las cuales el tratamiento antimicrobiano pudiera ser útil.

Müller et al en el 2010 (30), evaluaron el papel de la procalcitonina en 925 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. De estos pacientes, el 7.9% presentó una neumonía bacteriémica con patógenos típicos, principalmente *Streptococcus pneumoniae*. Se observó que la procalcitonina se incrementaba significativamente en pacientes bacteriémicos en comparación con pacientes donde no se identificó patógeno bacteriano. Se observó también, que menos del 1% de los pacientes tuvieron un hemocultivo positivo cuando el nivel de procalcitonina inicial era menor a 0.25 mcg/L, el cual se incrementó a más del 20% cuando el nivel de procalcitonina fue mayor a 2.5 mcg/L.

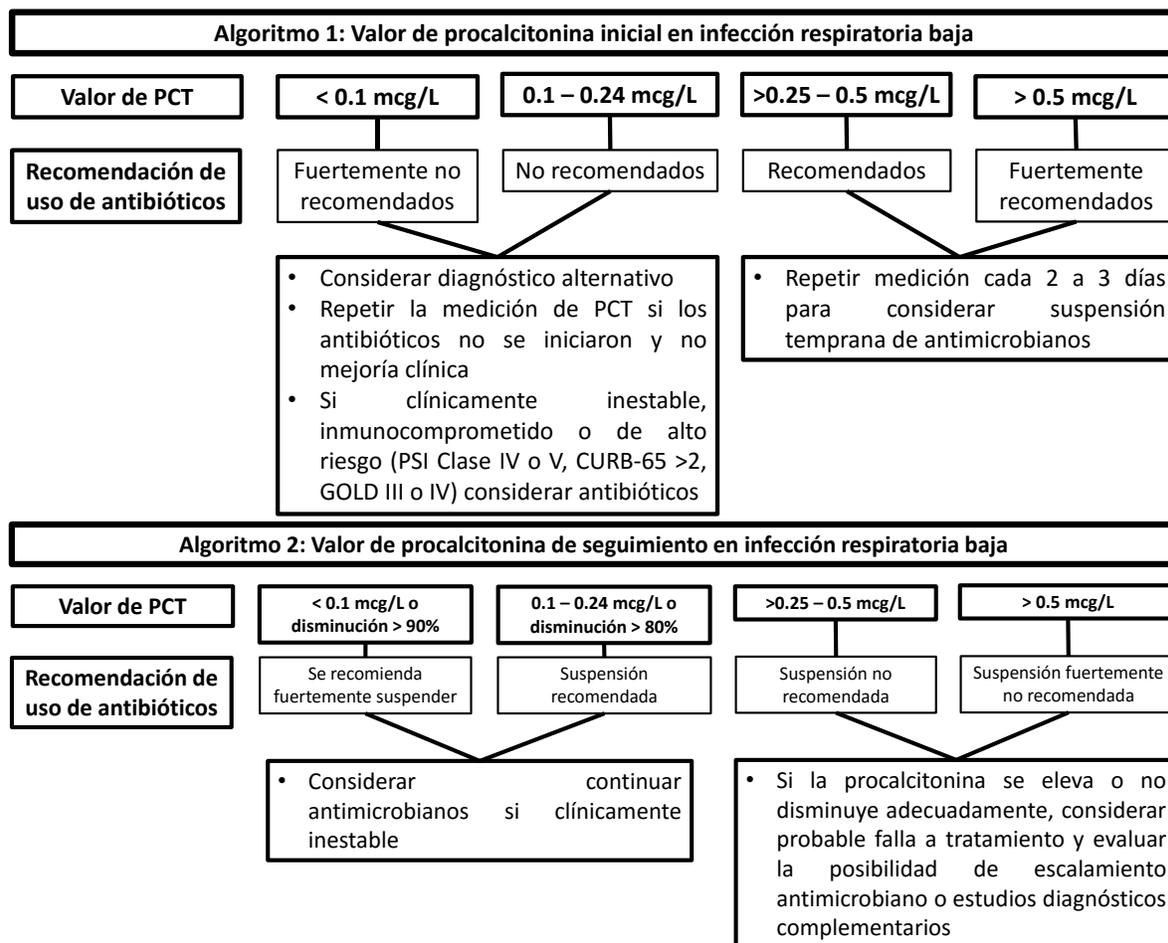
Se ha investigado si la procalcitonina puede predecir la etiología específica de la infección respiratoria. Se ha observado que la infección por *Legionella spp*, induce la producción de niveles altos de procalcitonina; mientras que infecciones por organismos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* no parecen inducir una gran respuesta.

En general, los datos muestran que la procalcitonina no debe ser usada como una prueba diagnóstica tradicional, debido a que no identifica con precisión la causa; sin embargo, su

importancia reside en identificar con mayor probabilidad la infección bacteriana relevante, probabilidad que se incrementa a mayores niveles de procalcitonina y, de manera inversa, disminuye cuando los niveles son bajos (29,30,31).

No ha sido posible determinar con exactitud las concentraciones de procalcitonina que pudieran ser diagnósticas, ya que éstas varían de acuerdo a la gravedad de la presentación y la situación clínica, y dependen también de las características del patógeno y del tratamiento antibiótico previo. Durante los estudios de validación diagnóstica de la procalcitonina, los puntos de corte han variado de acuerdo a la situación clínica pero también de acuerdo a los protocolos y herramientas de medición de la misma. Actualmente se utilizan, principalmente, ensayos cuantitativos automatizados para medición de procalcitonina como el sistema VIDAS (bioMérieux, Francia), el Liaison BRAHMS PCT (DiaSorin, Italia) y el Elecsys BRAHMS PCT (Roche Diagnostics, Suiza) (30,31,32,38,39).

Figura. Algoritmos para el uso de procalcitonina en el diagnóstico y seguimiento



En la mayoría de los estudios publicados, sobre el uso apropiado de los antimicrobianos, se recomendó o no el tratamiento antimicrobiano de acuerdo a la concentración de procalcitonina, utilizando algoritmos similares. Así con una concentración mayor de 0.5 o 0.25 mcg/L se recomendaba el antimicrobiano y, por el contrario, una concentración menor de 0.25 o 0.1 mcg/L sugería el no iniciar antimicrobianos (40,41). En caso de que no se iniciaran antimicrobianos, se recomendaba una nueva medición de procalcitonina a las 6 - 24 horas si no mejoraba espontáneamente la condición clínica del paciente. Si los valores de procalcitonina se elevaban se iniciaba tratamiento antimicrobiano. También se hicieron mediciones repetidas de procalcitonina después de 2 a 3 días de la medición inicial, y los antibióticos se suspendían usando los mismos valores de corte. En los pacientes con valores muy altos de procalcitonina al momento del ingreso (mayores de 10 mcg/L), se recomendaba la discontinuación de los antimicrobianos si los niveles descendían por lo menos 80 a 90% del valor inicial (31,32,36,37).

Para otras infecciones respiratorias, como neumonía asociada a ventilador e infección por tuberculosis, se han reportado datos mezclados y la utilidad clínica de la procalcitonina como prueba diagnóstica no se ha establecido.

Procalcitonina para la suspensión de antimicrobianos

Otro aspecto donde se ha estudiado la procalcitonina es en la decisión acerca de la duración de antibióticos. El sobreuso de antimicrobianos se ha asociado a eventos adversos graves como infección por *Clostridium difficile*, desarrollo de resistencia bacteriana y altos costos. El sobreuso puede resultar del uso inapropiado en pacientes que no lo ameritan y en tratamientos antimicrobianos inapropiadamente largos.

La mayoría de los médicos usan signos clínicos como defervescencia de la fiebre, disminución de la producción de esputo y tos, o mejoría de la condición general para guiar la duración de antimicrobianos. Sin embargo, la interpretación de la respuesta clínica carece de estandarización y validación, además de que es susceptible a variabilidad interobservador (40,41).

En este contexto, el contar con un marcador sensible y de medición rápida, que prediga la gravedad y extensión de la infección bacteriana sería de gran utilidad. Es por esto que se ha estudiado la medición de procalcitonina.

El primer estudio de intervención en probar esta hipótesis (ensayo ProRESP) (40), de que la procalcitonina puede ser usada para guiar el tratamiento antimicrobiano en pacientes con neumonía en el departamento de urgencias, incluyó 243 pacientes con diferentes infecciones del tracto respiratorio bajo (Neumonía adquirida en la comunidad = 87, exacerbación de EPOC = 69, bronquitis aguda = 59, asma = 13, otras = 24). Los desenlaces clínicos para ambos grupos fueron similares pero el grupo guiado por procalcitonina, tuvo marcadamente menor tasa de prescripción de antibióticos (44 contra 83%), particularmente en pacientes con exacerbación de EPOC y bronquitis aguda. En pacientes con evidencia radiológica de neumonía adquirida en la comunidad, el 90% de los pacientes en el grupo guiado por procalcitonina recibió antibióticos principalmente debido a niveles altos de procalcitonina.

Basándose en estos hallazgos, dos ensayos clínicos aleatorizados fueron realizados para evaluar el efecto de la discontinuación de antimicrobianos basados en niveles de procalcitonina en pacientes con neumonía y para monitorizar la seguridad en un periodo de 6 meses de seguimiento en pacientes con EPOC.

El primer estudio, llamado ProCAP (41), incluyó 302 pacientes con neumonía radiológicamente confirmada y en su mayoría grave, con más del 60% de los pacientes con Índice de Gravedad de Neumonía en clase IV y V. La guía basada en procalcitonina solo disminuyó la tasa de prescripción de antimicrobianos inicial cerca del 10%, pero disminuyó en la duración del tratamiento antimicrobiano en un 65%, con un desenlace similar en todos los grupos de gravedad de neumonía. Un hallazgo importante en este estudio fue que solo en el grupo guiado por procalcitonina, y no en el grupo control, la duración del curso antibiótico fue adecuadamente adaptada a la gravedad de la enfermedad, siendo mayor para pacientes en grupos más altos de gravedad según el Índice de Gravedad de Neumonía y en pacientes con hemocultivos positivos.

El segundo estudio, el estudio ProCOLD (46) incluyó 208 pacientes con exacerbación de EPOC, los pacientes fueron seguidos durante la hospitalización, en una visita de seguimiento y durante los siguientes 6 meses. La guía basada en procalcitonina redujo la prescripción de antimicrobianos de 72 a 40% en la primera exacerbación y el efecto fue sostenido durante el seguimiento a 6 meses (RR 0.76, IC 95%: 0.64-0.92).

Posteriormente se inició un estudio importante, el estudio multicentrico ProHOSP (47), el cual incluyó 1381 pacientes en seis hospitales suizos, con poder para no-inferioridad de desenlaces adversos graves. Para mejorar la adherencia a las guías en el grupo control, se les exigió a los médicos tratantes seguir guías clínicas para cada paciente incluido. Los resultados confirmaron los previos: La exposición a antimicrobianos se redujo en 32.4% en neumonía adquirida en la comunidad, en 50.4% en exacerbación de EPOC y en 65% en bronquitis aguda. Esto principalmente, reduciendo la iniciación de antimicrobianos (EPOC y bronquitis aguda) y reduciendo el tiempo de exposición a antimicrobianos mediante tratamiento acortado (neumonía adquirida en la comunidad). Además se tradujo en una reducción de eventos adversos asociados a antimicrobianos en el grupo guiado por procalcitonina del 30%. El apego a guías clínicas también mostró un efecto moderado en la disminución de la terapia antimicrobiana, de 12 a 10 días en pacientes controlados con neumonía. La tasa general de eventos adversos durante el seguimiento fue similar en ambos grupos.

Procalcitonina como auxiliar en el pronóstico de los pacientes con neumonía

Un aspecto importante en el cuidado del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en donde se ha estudiado la utilidad de los niveles de procalcitonina, es en el pronóstico del curso clínico del paciente. Es importante este punto, ya que ayuda a la toma de decisiones para el cuidado clínico subsecuente del paciente en el que se realiza el diagnóstico (48).

Tradicionalmente se ha realizado este pronóstico, mediante el uso de scores validados (como ya se habían mencionado previamente, principalmente CURB-65 e Índice de Gravedad de Neumonía). Sin embargo, la utilidad de estos scores está limitada por su practicidad de aplicación y el riesgo de calibración inadecuada cuando se usa en poblaciones

distintas a la que fue validado originalmente. Por esta razón surgió el interés en marcadores que puedan predecir de manera objetiva y rápida el curso clínico del paciente.

Diversos estudios (48,49,50) han evaluado el potencial pronóstico de la procalcitonina en especial en los pacientes con infecciones respiratorias, principalmente neumonía adquirida en la comunidad.

La mayoría de los estudios han encontrado que los pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad presentaban niveles más altos de procalcitonina en comparación de aquellos que sobrevivieron. El mayor beneficio de la procalcitonina se ha encontrado en pacientes clasificados como de alto riesgo por el Índice de Gravedad de Neumonía. Donde se ha encontrado que valores de procalcitonina < 0.1 mcg/L, prácticamente excluyen la mortalidad de este grupo de pacientes (43,50).

Se ha estudiado la utilidad de las mediciones repetidas de procalcitonina en esta población, encontrando que los valores en descenso, se asociaban con mejor pronóstico. Además se ha encontrado utilidad como predictor de eventos adversos graves (como admisión a la UTI o complicaciones asociadas a la neumonía).

Basados en estos estudios, la utilidad de las concentraciones de procalcitonina en pacientes con infecciones respiratorias en los cuales se ha evaluado su riesgo clínico, se puede sintetizar como sigue: En pacientes de bajo riesgo con infecciones respiratorias, los niveles de procalcitonina menores a 0.25 mcg/L identifican a los pacientes con el menor riesgo de una causa bacteriana de neumonía adquirida en la comunidad y por tanto una menor mortalidad; en pacientes de bajo riesgo con infecciones respiratorias los niveles de procalcitonina mayores de 0.25 mcg/L, identifican a los pacientes con mayor riesgo de causa bacteriana de neumonía y, posiblemente, mayor mortalidad; en la población de alto riesgo, valores de procalcitonina < 0.1 mcg/L, disminuyen la probabilidad de mortalidad por causa bacteriana y se deben buscar otras causas etiológicas; además en pacientes de riesgo moderado y alto pueden ser de mayor utilidad valores seriados que los iniciales. Los niveles que no disminuyen o aumentan durante el seguimiento inicial identifican a los pacientes que no responden a tratamiento.

Por otro lado, varios estudios han mostrado que la tasa de mortalidad en pacientes en Unidad de Terapia Intensiva, se incrementa con valores en ascenso de niveles de procalcitonina. Se ha propuesto el uso de procalcitonina para la identificación de pacientes con riesgo de complicaciones, falla al tratamiento y mortalidad asociada en etapas tempranas de la enfermedad. El estudio Procalcitonin and Survival (estudio PASS) fue iniciado para probar la hipótesis de que la medición diaria de procalcitonina puede monitorizar de manera precisa el curso o la emergencia de una infección seria en pacientes en UTI, y mediante cambios rápidos en el diagnóstico y terapéutica se puede incrementar la tasa de supervivencia de los pacientes. Los autores encontraron que la guía basada en la procalcitonina no mejoró la supervivencia, pero aumentó la duración en UTI y la duración de falla respiratoria. Con base en este ensayo, aunque los niveles que no disminuyen o en ascenso de procalcitonina identificaron correctamente a los pacientes con alto riesgo de complicaciones, la escalación de antimicrobianos no se traduce en mejores desenlaces para los pacientes (48,49,50).

Procalcitonina asociada a PCR múltiple de virus respiratorios

También se ha estudiado el uso de procalcitonina junto con estudios de PCR múltiple para la detección de virus respiratorios, con la intención de evitar el uso de antimicrobianos en infecciones francamente virales. Se ha demostrado en previos estudios, que las infecciones virales son comunes, y que aproximadamente el 60% de los pacientes no tuvo evidencia de infecciones bacterianas, aunque la mayoría de los pacientes recibió antimicrobianos (51,52,54).

Por esta razón se ha explorado la estrategia del uso combinado de procalcitonina negativa y prueba para virus respiratorios positiva para la suspensión de antimicrobianos. Aunque esta estrategia ha tenido un impacto limitado, ya que la mayoría de los pacientes continúa recibiendo antimicrobianos, a pesar de la amplia disponibilidad y velocidad de la PCR para virus respiratorios (51-54).

En un estudio prospectivo aleatorizado no controlado publicado en el 2015 (52), 300 pacientes hospitalizados con infección respiratoria baja no neumónica durante Octubre

2013 a Abril del 2014, fueron aleatoriamente asignados a recibir terapia estándar o terapia guiada por procalcitonina y prueba de PCR múltiple para búsqueda de virus respiratorios. El objetivo primario fue la exposición antimicrobiana, la seguridad fue valorada al primero y al tercer mes. Dentro de los 151 pacientes del grupo de intervención, se identificaron virus en 63 (42%) y 126 (83%) tuvieron niveles de procalcitonina < 0.25 mcg/L. No hubo diferencias significativas en el uso de antibióticos o los eventos adversos entre ambos grupos. El análisis por subgrupos reveló una menor cantidad de pacientes con prueba PCR para virus positiva y niveles de procalcitonina bajos, egresados recibiendo antimicrobianos (20% contra 45%) y menor duración de uso de antimicrobianos dentro del grupo de intervención contra el no intervenido (2.0 contra 4.0 días).

En otro estudio retrospectivo (52), se analizaron 2031 pacientes donde se realizaron procalcitonina en las primeras 72 horas de presentación y/o PCR múltiple para detección de virus respiratorios. Se evaluaron las ordenes de tratamiento para discontinuación de antimicrobianos dentro de 48 horas si el nivel de procalcitonina fue menor a 0.25 mcg/L, un resultado de PCR viral positivo o ambos. Se obtuvieron procalcitonina en 503 pacientes y PCR para virus respiratorios en 1823, con 295 pacientes contando con ambos. Los resultados de ambas pruebas sugirieron que 789 pacientes fueron candidatos potenciales para evitar antimicrobianos (219 con PCT < 0.25 mcg/L, 601 con PCR viral positiva y 31 con ambas). Se administraron antimicrobianos en 307 pacientes (39%) en las primeras 72 horas. En estos, en 60 (19.5%) se discontinuaron los antimicrobianos en las primeras 48 horas una vez que se contara con los estudios de laboratorio. En conclusión, las tasas de discontinuación de antimicrobianos de acuerdo a las pruebas fue baja (del 17-20%), incluso en los pacientes en los que se contaba con ambas pruebas (aproximadamente 10%).

Otro estudio, realizado en un solo centro (54), mostró resultados similares con tasas de discontinuación de antimicrobianos bajas a pesar de contar con niveles de procalcitonina en niveles bajos asociados a PCR viral positiva.

Aunque ha mostrado potencial esta estrategia, principalmente para el desescalamiento y el buen uso de antimicrobianos, aun no se encuentra extendida en la mayoría de los centros y es necesario llevar a cabo mayores estudios para concluir su utilidad.

JUSTIFICACIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad es una causa mayor de morbilidad y mortalidad, además de alto costo para el sistema de salud.

La identificación de nuevos marcadores biológicos permitirá llevar a cabo un diagnóstico más oportuno y contar con una herramienta del estatus de gravedad del paciente que facilite la toma de decisiones para el inicio de una terapia antimicrobiana empírica.

Se ha estudiado el uso de procalcitonina como auxiliar en el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y como apoyo para el pronóstico, suspensión de antimicrobianas temprana y desescalamiento antimicrobiano. En este último punto asociada a pruebas diagnósticas complementarias para búsqueda de etiología de infección respiratoria. En nuestro medio, contamos con pocas publicaciones en relación a la utilidad de procalcitonina, en especial en adultos mayores, por lo que justifica la realización de este estudio en población en riesgo de esta enfermedad, como lo son los pacientes mayores de 50 años.

HIPOTESIS DEL ESTUDIO

- ¿Es la procalcitonina una herramienta útil para predecir la mortalidad en pacientes mayores de 50 años con neumonía adquirida en la comunidad?
- La medición de la procalcitonina al inicio y a las 72 horas de la medición inicial, es una herramienta útil para predecir la mortalidad en pacientes ≥ 50 años con neumonía adquirida en la comunidad
- La procalcitonina asociada al panel del virus respiratorios, puede ser una estrategia adecuada para la suspensión de antimicrobianos en nuestro medio

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general

- Demostrar la utilidad de la procalcitonina como un predictor inicial de gravedad en una cohorte de pacientes ≥ 50 años de edad con neumonía adquirida en la comunidad

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de la población de pacientes atendidos en el Instituto con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad durante el periodo comprendido entre noviembre 2014 – marzo del 2016, identificando posibles factores de riesgo para gravedad (hospitalización en UTI, requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad).
- Evaluar el papel de las escalas de medición CURB-65/PSI y de marcadores de inflamación ya establecidos como la procalcitonina en la población en estudio
- Describir el desenlace final del paciente a los 30 días: alta de hospitalización, recaída o muerte.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, llevado a cabo durante 14 meses, de noviembre 2014 a marzo 2016, periodo durante el cual se evaluó a todos los pacientes mayores de 50 años de edad con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad que acudieron al departamento de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Se recolectaron datos clínicos, de gabinete y de laboratorio de los pacientes durante el periodo del estudio. Se llevó a cabo la recolección de muestras respiratorias para cultivo de patógenos bacterianos y se tomó una muestra de sangre para medir la procalcitonina sérica de manera sistemática en todos los pacientes el primero y al tercer día de ingreso durante este periodo. Se realizó seguimiento en 5 visitas durante 30 días para valorar desenlaces principalmente estancia en unidad de terapia intensiva, requerimiento de ventilación mecánica invasiva y muerte. Se llevó a cabo la revisión de los expedientes de los pacientes para obtener su información clínica de base.

Criterios de inclusión y exclusión

El período de la implementación y evaluación fue de catorce meses (noviembre del 2014 - marzo del 2016). Se incluyó a todos los adultos de 50 años de edad o mayores que acudieron a urgencias con sintomatología sugestiva de neumonía adquirida en la comunidad y que contaban con una placa de tórax confirmatoria. No se excluyó a los sujetos con antecedentes de inmunosupresión congénita o adquirida, trasplantados, con quimioterapia o tratamiento a largo plazo con prednisona (10 mg/día o más). Se excluyó a los pacientes con neumonía en los 14 días previos, con neumonía intrahospitalaria (≥ 48 horas después de su ingreso) o neumonía asociada a cuidados de la salud, mujeres embarazadas o que estuviesen lactando, residentes de asilos y sujetos con tuberculosis o cáncer de pulmón no resecaado.

Pruebas de laboratorio y de gabinete

La toma de muestras sanguíneas y de secreciones respiratorias para cultivo de bacterias y tinción de Gram, así como la toma de una placa de tórax para confirmar el diagnóstico de neumonía, forman parte del cuidado estándar del paciente. En este estudio se solicitó la

autorización del paciente para la toma de una muestra de exudado nasofaríngeo (hisopadando ambas narinas) para la identificación de virus respiratorios utilizando el método de Respifinder®22 (PathoFinder), la cual es una prueba basada en reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR-multiplex) y que detecta 15 RNA virales, 2 DNA virales y 4 bacterias en una sola prueba: adenovirus, bocavirus, coronavirus (229E, NL63, OC43, HKU1), metapneumovirus humano, influenza (A, A/H1N1, B), parainfluenza (PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4), Virus sincitial respiratorio (A y B), Rinovirus, *Bordetella pertussis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Así mismo, se solicitó también una muestra de orina para la detección de antígeno de *S. pneumoniae* utilizando el kit BinaxNOW® (Medical Inverness). Esta prueba de escrutinio detecta la presencia de antígenos polisacáridos C (C-PS por sus siglas en inglés) del neumococo en orina utilizando un kit con una membrana inmunocromatográfica.

Análisis de los datos

El análisis estadístico incluyó la descripción de variables utilizando medidas de tendencia central (media, mediana), dispersión (desviación estándar, rango) y porcentajes. Se utilizó la prueba de Xi cuadrada y prueba exacta de Fisher para la evaluación de los posibles factores de riesgo para mortalidad. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la validación de las escalas pronósticas PSI/PORT, CURB-65 y procalcitonina, así como su descripción a través de curvas ROC. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $P \leq 0.05$ de dos colas.

RESULTADOS

Descripción de población

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 168 pacientes mayores de 50 años de edad que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con neumonía adquirida en la comunidad y con radiografía de tórax confirmatoria.

En la tabla 1, se resumen las características demográficas de la población. La edad media de la población fue de 73 años, con 81 pacientes del sexo masculino y 87 de sexo femenino, sin predominio de género. Casi en su totalidad de raza mestizo hispanoamericano y solo un paciente reportó ser de raza caucásica. En cuanto a escolaridad, la mayoría de la población completó el nivel licenciatura, aunque el 6.5% era población analfabeta. En cuanto a ocupación, la mayoría se dedican actualmente a actividades del hogar (30.95%) o ya se retiraron/jubilieron (32.14%). Por otro lado, se recabo información somatométrica, encontrando un peso promedio de 67.23 kg, con un índice de masa corporal promedio de 25.51 kg/m², encontrando 22 pacientes con IMC mayor a 30 kg/m².

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada	
Número total de pacientes	168
Número total de episodios	168
Distribución de genero	n (%)
Masculino	81 (48.21)
Femenino	87 (51.79)
Edad (media)	73.0 años (+/- 12.2 años)
Raza	n (%)
Mestizo	167 (99.4)
Otra (Caucásico)	1 (0.6)
Escolaridad	n (%)
Primaria completa	79 (47.02)
Secundaria completa	18 (10.71)
Preparatoria completa	25 (14.88)
Licenciatura	31 (18.45)
Posgrado	4 (2.38)
No asistió a la escuela	11 (6.55)
Ocupación	n (%)
Empleado de tiempo completo	17 (10.12)

Trabaja por su cuenta	19 (11.31)
Se dedica al hogar	52 (30.95)
Desempleado	26 (15.48)
Jubilado/retirado	54 (32.14)
Somatometría	n (DE)
Peso (media)	67.23 kg (+/- 16.7 kg)
Estatura (media)	162 cm (+/- 10 cm)
Índice de masa corporal (media)	25.51 kg/m ² (+/- 6.08 kg/m ²)

En cuanto a otros antecedentes de importancia dentro de la población, se describió el antecedente de vacunación (tabla 2) y comorbilidades al ingreso (tabla 3). Solo el 23.8% de los pacientes reportaron haber recibido la vacuna trivalente contra Influenza en el último año; solo el 6.55% de los pacientes refiere haberse aplicado en algún momento la vacuna contra neumococo en cualquiera de sus formas (polisacárida o conjugada).

Tabla 2. Antecedente de vacunación	
Total de pacientes con antecedente de vacunación	60
Vacuna aplicada	n (%)
Vacunación trivalente contra influenza	40 (23.81%)
Vacunación anti-Influenza A (H1N1pdm 2009)	7 (4.17%)
Vacunación anti-neumocócica (cualquier presentación)	11 (6.55%)
• Anti-neumocócica conjugada	4 (2.38%)
• Anti-neumocócica polisacárida	2 (1.19%)
• Anti-neumocócica no especificada	5 (2.98%)

En cuanto a la presencia de comorbilidades, estas fueron muy diversas, debido a que el instituto es un centro de referencia de enfermedades de tercer nivel de atención y la mayoría de los pacientes tenían situaciones complejas con múltiples comorbilidades, siendo la comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial sistémica (61.9%) y la diabetes mellitus tipo 2 (43.4%).

Tabla 3. Comorbilidades en los pacientes del estudio	
Comorbilidad	n (%)
Hipertensión arterial sistémica	104 (61.9)
Diabetes mellitus tipo 2	73 (43.4)
Enfermedades cardiovasculares crónicas	39 (23.2)

Enfermedad renal crónica	41 (24.4)
Enfermedades pulmonares crónicas	28 (16.7)
Enfermedades del tejido conectivo	22 (13.1)
Neoplasias sólidas	22 (13.1)
Enfermedades hepáticas	11 (6.5)
Enfermedades neurológicas	25 (14.9)
Neoplasias hematológicas	10 (5.9)
Otros (infección por VIH/SIDA, trasplante de órgano sólido)	7 (4.2)
*Diagnósticos: -Enfermedades cardiovasculares crónicas: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia arterial periférica, hipertensión arterial pulmonar, aneurisma abdominal. -Enfermedad renal crónica: enfermedad renal por causa desconocida, nefritis o glomerulonefritis por cualquier causa, urolitiasis, paciente monorreno. -Enfermedades pulmonares crónicas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, neumopatías intersticiales, bronquiectasias. -Enfermedades del tejido conectivo: artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, vasculitis de pequeño o mediano vaso, polimialgia reumática. -Neoplasias sólidas: cáncer de mama, pancreático, tubo digestivo, tiroides. -Enfermedades hepáticas: cirrosis hepática por cualquier causa, infección por VHC, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria). -Enfermedades neurológicas: enfermedad de Parkinson, evento vascular cerebral actual o antecedente, ataque isquémico transitorio, miastenia gravis, epilepsia. -Neoplasias hematológicas: leucemia de cualquier tipo y linfomas.	

En cuanto al momento de ingreso al servicio de urgencias del instituto, en las tablas 4 y 5 se exponen las características clínicas (tabla 4) y de laboratorio (tabla 5) de los pacientes a su ingreso.

Tabla 4. Características clínicas al ingreso	
Sintomatología al ingreso	n (%)
Duración de síntomas antes del ingreso (media)	5.54 días
Tos productiva o seca	98 (58.3)
Fiebre no cuantificada	66 (39.2)
Disnea	78 (46.4)
Dificultad respiratoria	9 (5.3)
Dolor torácico	18 (10.7)
Alteración en el estado de alerta	7 (4.1)
Malestar general	35 (20.8)
Mialgias o artralgias	9 (5.4)
Escalofríos	22 (13.1)
Odinofagia	14 (8.3)
Rinorrea	19 (11.3)
Signos vitales al ingreso	n (%)
Temperatura (media)	36.8 °C
Fiebre (temperatura mayor a 37.8 °C)	25 (14.9)
Frecuencia respiratoria (media)	22.9 rpm
Taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm)	21 (12.5)
Frecuencia cardiaca (media)	90.6 lpm
Taquicardia (frecuencia cardiaca mayor a 100 lpm)	55 (32.7)

Tensión arterial sistólica (media)	118.5 mmHg
Tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg	17 (10.1)
Tensión arterial diastólica (media)	68.9 mmHg
Tensión arterial diastólica menor a 60 mmHg	33 (19.6)
Saturación de oxígeno por pulsometría (media)	86.5%
Saturación de oxígeno por pulsometría menor a 90%	83 (49.4)

A grandes rasgos, el síntoma más frecuente fue la tos productiva o seca reportada por el 58.3% de los pacientes, seguido de disnea (46.4%) y fiebre no cuantificada (39.2%). La media del número de días previos a la búsqueda de atención médica fue de 5.54 días. En cuanto a los signos vitales a su ingreso, en solo el 14.9% se documentó la presencia de fiebre. Sin embargo, múltiples pacientes tenían signos vitales de alarma como taquicardia (32.7%) y saturación de oxígeno baja por pulso-oximetría < 90% (49.4%). Además se encontró que el 10.1% de los pacientes cursaban con una tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg, lo cual nos habla de gravedad a su presentación a urgencias.

Tabla 5. Características de laboratorio al ingreso	
Estudio de laboratorio al ingreso	n (%)
Citometría hemática completa	
Leucocitos al ingreso (media)	12.48
Hemoglobina al ingreso (media)	12.16 g/dL
Hematocrito al ingreso (media)	37.2%
Hematocrito menor al 30% al ingreso	32 (19.1)
Plaquetas al ingreso (media)	208.78
Química sanguínea	
Creatinina al ingreso (media)	1.83 mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre al ingreso (media)	35.76 mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre mayor a 30 mg/dL	77 (45.8)
Sodio al ingreso (media)	134.78 mg/dL
Sodio menor a 130 mg/dL	27 (16.1)
Glucosa al ingreso (media)	143.72 mg/dL
Glucosa mayor a 250 mg/dL	12 (7.1)
Proteína C reactiva al ingreso (media)	19.7 mg/dL
Gases arteriales	
pH arterial al ingreso (media)	7.41
pH arterial al ingreso menor a 7.35	23 (13.7)
pO2 arterial al ingreso (media)	55.5 mmHg
pO2 arterial al ingreso menor a 60 mmHg	71 (42.3)

pCO2 arterial al ingreso (media)	34.7
HCO3 arterial al ingreso (media)	20.9
Saturación de oxígeno arterial al ingreso (media)	81.2%
Saturación de oxígeno arterial menor a 90%	65 (38.7)
Lactato en sangre al ingreso (media)	1.97 mmol/L
Lactato en sangre mayor a 4 mmol/L	9 (5.4)

En cuanto a laboratorios al ingreso, la media de leucocitos por arriba del valor de 12.0, considerado como leucocitosis en los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Solo el 19.1% con hematocrito menor a 30%, parámetro que forma parte del índice de gravedad de neumonía. En cuanto a la química sanguínea, llama la atención la media del nitrógeno ureico en sangre muy alta (35.76 mg/dL) y aproximadamente 45.8% con más de 30 mg/dL, por arriba del corte que toma en cuenta la escala CURB-65 como factor de riesgo para desenlaces adversos. Además, en los gases arteriales se puede corroborar el hallazgo encontrado en los signos vitales iniciales, con un gran cantidad de pacientes con hipoxemia (42.3%) o saturación arterial de oxígeno baja (38.7%), además 13.7% de los pacientes se presentaron a urgencias con franca acidemia.

Tabla 6. Características de gabinete al ingreso	
Hallazgos en imagen de tórax	n (%)
Infiltrados múltiples	13 (7.7)
Derrame pleural	61 (36.3)
Patrón intersticial difuso	28 (16.7)

Esto nos habla de la gravedad a la presentación, pero para realizar un adecuado tamizaje de los pacientes con mayor gravedad, se han descrito múltiples escalas ya expuestas, en nuestra población se aplicaron el CURB-65 y PSI/PORT al ingreso. Además se realizó valoración de clase funcional, mediante la escala de Barthel. Los resultados se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Valoración inicial de gravedad y clase funcional por escalas	
Localización al ingreso	n (%)
Ambulatorio	2 (1.19)
Sala de urgencias	121 (72.02)
Hospitalización	33 (19.64)

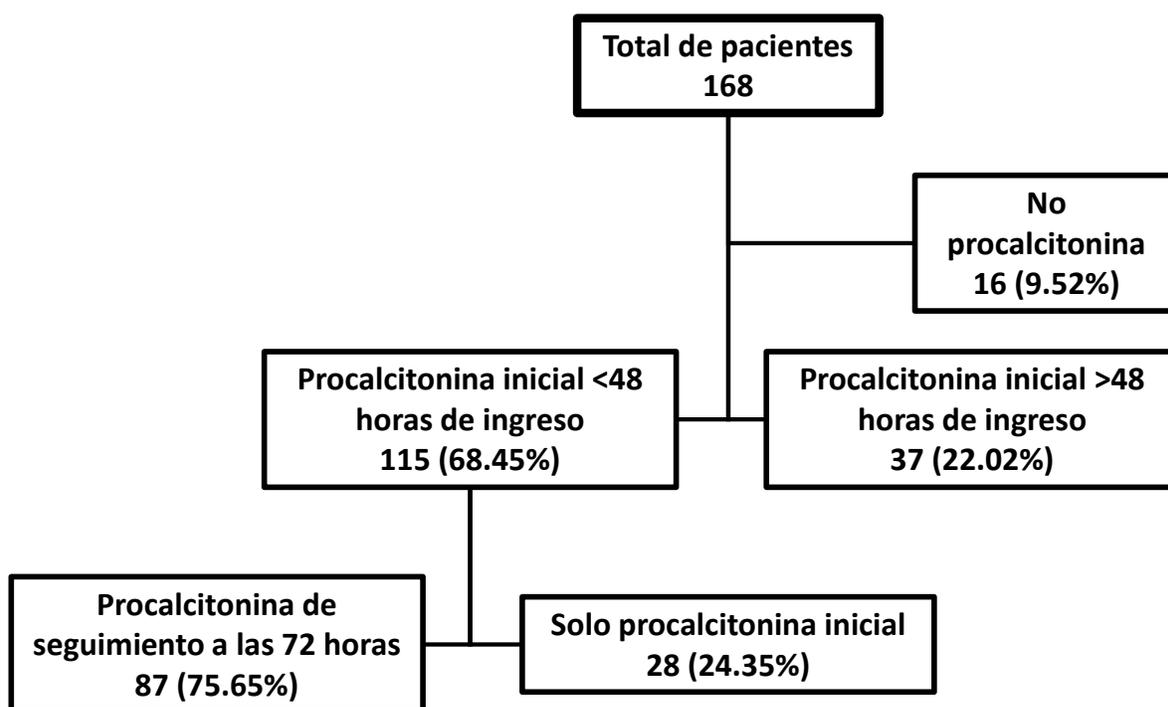
Unidad de terapia intensiva	12 (7.14)
Escala CURB-65 al ingreso	n (%)
0 puntos	8 (4.8)
1 puntos	22 (13.1)
2 puntos	45 (26.8)
3 puntos	30 (17.9)
4 puntos	9 (5.4)
5 puntos	0 (0)
No clasificable por falta de datos	54 (32.1)
Pacientes con CURB 65 igual o mayor a 3 puntos	39 (23.2)
Índice de gravedad de neumonía (PSI/PORT) al ingreso	n (%)
Puntaje (media)	112.85
Clase I	3 (1.8)
Clase II	6 (3.6)
Clase III	14 (8.3)
Clase IV	50 (29.8)
Clase V	30 (17.9)
No clasificable por falta de datos	65 (38.7)
Índice al ingreso clase IV o V	80 (47.6)
Índice de Barthel al ingreso (valoración de clase funcional)	n (%)
Puntaje (media)	65.14
Independiente (puntaje igual a 100)	22 (13.1)
Dependencia escasa (puntaje mayor o igual a 90)	12 (7.1)
Dependencia moderada (puntaje mayor o igual a 60 y menor a 90)	30 (17.9)
Dependencia grave (puntaje mayor o igual a 20 y menor a 60)	36 (21.4)
Totalmente dependiente (puntaje menor a 20)	8 (4.8)
No cuantificado	60 (35.7)

La mayoría de los pacientes ingresaron directamente al área de hospitalización de urgencias (72.02%), solo el 7.14% ingresó directamente a la unidad de terapia intensiva. En cuanto a las escalas de gravedad, la mayoría de los pacientes se clasificaron con un puntaje de CURB-65 de 2 puntos (26.8%) y PSI/PORT de clase IV (29.8%), sin embargo hasta 32.1% de los pacientes no fueron clasificables en el caso del CURB-65 y hasta el 38.7% en el caso del PSI/PORT, debido a falta de datos al ingreso principalmente porque no fueron solicitados por el médico de primer contacto.

Basados en estas escalas, solo el 23.2% de los pacientes clasificados por CURB-65 requerían estrictamente hospitalización y hasta el 47.6% de los pacientes en el caso del PSI/PORT. Sin

embargo, se tomaron en cuenta otras comorbilidades y parámetros para decidir la hospitalización.

Es ahí donde entra la procalcitonina como marcador de gravedad, como parte del protocolo a los pacientes se les tomo de manera sistemática una procalcitonina inicial y a las 72 horas. Sin embargo, por motivos logísticos no se contó una procalcitonina inicial en todos los pacientes. En la figura 1, se expone la distribución de la toma de procalcitonina.



En general, la media de procalcitonina inicial fue de 3.8, lo cual se encuentra por arriba de la recomendación de iniciar antibióticos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, cabe señalar que múltiples pacientes presentaron niveles muy altos de procalcitonina (arriba de 10.0). La distribución de procalcitonina inicial se expone en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución de valores de procalcitonina inicial	
Valor de procalcitonina inicial	n (%)
Procalcitonina inicial menor o igual a 0.1	31 (27.0)
Procalcitonina inicial mayor a 0.1 – menor o igual a 0.25	21 (18.3)
Procalcitonina inicial mayor a 0.25 – menor o igual a 0.5	16 (13.9)

Mayor o igual a 0.5	47 (40.9)
---------------------	-----------

Para finalizar la descripción de la población, se exponen las complicaciones presentadas en la población (tabla 9), principalmente el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, la aceptación a la terapia intensiva y muerte a 30 días (tabla 10)

Tabla 9. Complicaciones presentadas durante hospitalización	
Complicación	n (%)
Requerimiento de oxígeno suplementario	133 (79.2)
Requerimiento de ventilación mecánica	40 (23.8)
Ventilación mecánica invasiva	28 (16.7)
Días de intubación (media)	2.6 días
Ventilación mecánica no invasiva	13 (7.7)
Ingreso a unidad de terapia intermedia (área de semicríticos)	18 (10.7)
Días de estancia en terapia intermedia (media)	4 días
Ingreso a unidad de terapia intensiva	23 (13.7)
Días de estancia en terapia intensiva (media)	7 días
Síndrome de dificultad respiratoria	36 (21.4)

La complicación más frecuente fue la necesidad de oxígeno suplementario por hipoxemia, hasta el 79.2% de los pacientes requirieron oxígeno suplementario en algún momento. Nuestro análisis de factores de riesgo para eventos adversos se basa principalmente en tres variables: la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la aceptación a área de cuidados intensivos o de pacientes críticos y la mortalidad a 30 días.

El 16.7% de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva como soporte en algún momento durante su hospitalización, la causa principalmente fue por dificultad respiratoria pero en algunos casos fue necesario para protección de vía aérea. En cuanto aceptación a terapia intensiva, el 13.7% requirieron ingresar en algún momento durante su hospitalización, la media de estancia fue de 7 días; por otra parte el área de semicríticos (terapia intermedia) forma parte del servicio de urgencias y es un área de atención a paciente en estado crítico, el 10.7% de nuestros pacientes amerito ingreso a esta área por diversas complicaciones, principalmente el requerimiento de ventilación mecánica invasiva o la necesidad de monitorización estricta.

Tabla 10. Desenlaces de los pacientes a 30 días	
Desenlace	n (%)
Fallecidos a 30 días	29 (17.3)
Días de hospitalización antes de fallecimiento (media)	8.3 días
Días de estancia intrahospitalaria (media)	9.2 días

En cuanto a desenlaces a 30 días, la mortalidad a 30 días fu de 17.3% (29 pacientes), las causas en la mayoría de los casos fueron directamente por la neumonía adquirida en la comunidad o complicaciones asociadas a la misma. Los días de hospitalización promedio antes del fallecimiento fueron de 8.3 días.

En general la mayoría de los pacientes completaron esquema antimicrobiano de 5 a 7 días de duración, la media de días de estancia intrahospitalaria fue de 9.2 días.

En cuanto a los aislamientos reportados en los estudios realizados, estos se reportan en las tablas 11 y 12.

Tabla 11. Aislamientos virales y RespiFinder	
RT-PCR Influenza	n (%)
No realizado	20 (11.9)
Positivos	22 (13.1)
Aislamientos	N = 22 (%)
Influenza A H1N1 pandemica	5 (22.7)
Influenza A H3	6 (27.3)
Influenza B Victoria	3 (13.6)
Influenza Tipo A	3 (13.6)
Influenza Tipo B	5 (22.7)
RespiFinder V22.0	n (%)
No realizado	23 (13.7)
Positivo (cualquier aislamiento)	69 (41.0)
Aislamientos	N = 22 (%)
Influenza A	15 (21.7)
Influenza A H1N1v	7 (10.1)
Influenza B	6 (8.7)
Virus sincitial respiratorio A	5 (7.2)
Virus sincitial respiratorio B	6 (8.7)
Parainfluenza 3	1 (1.4)
Parainfluenza 4	1 (1.4)
Coronavirus OC43	1 (1.4)

Coronavirus 229E	3 (4.3)
Coronavirus NL63	3 (4.3)
Rinovirus/enterovirus	13 (18.8)
Adenovirus	1 (1.4)
Metapneumovirus humano	6 (8.7)
Bordetella pertussis	1 (1.4)
Cualquier coinfección	10 (14.5)

Tabla 12. Aislamientos en cultivos							
Cualquier aislamiento en cultivos o antígeno urinario							35 (20.83%)
Aislamientos bacterianos							
Microorganismo	Total n (%)	AU	HCP	AET	EXP	LBA	Otro
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15 (42.9%)	12	2	0	1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	5 (14.3%)	0	3	1	1	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (8.6%)	0	2	0	1	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (8.6%)	0	1	1	1	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2.9%)	0	0	0	1	0	0
<i>Streptococcus intermedius</i>	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (2.9%)	0	1	0	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (2.9%)	0	0	0	1	0	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (2.9%)	0	0	0	1	0	0
<i>Salmonella</i> Grupo D	1 (2.9%)	0	1	0	0	0	0
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1 (2.9%)	0	0	0	1	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2.9%)	0	0	1	0	0	0
<i>Aspergillus</i> sp.	1 (2.9%)	0	0	0	0	1	0

AU=Antígeno urinario, HCP=Hemocultivos periféricos, AET=Aspirado endotraqueal, EXP=Expectoración de buena calidad, LBA=Lavado bronquioalveolar, Otro=Líquido pleural

Análisis de factores de riesgo y escalas de gravedad

Se realizó el análisis de los factores demográficos que predispusieron a desenlaces adversos: mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y admisión a área de cuidados de paciente crítico. Los resultados se exponen en las siguientes tablas.

Factores demográficos y de vacunación

Edad contra eventos adversos				
	Sexo			
	Edad 50-69 años – n (%)	Edad mayor a 69 años – n (%)	P	Total
Desenlace				
Muerte	5 (17.24)	24 (82.76)	0.03	29
Requerimiento de VMI	10 (35.72)	18 (64.28)	0.09	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	12 (34.29)	23 (65.71)	0.12	35

Sexo contra desenlaces adversos				
	Sexo			
	Masculino – n (%)	Femenino – n (%)	P	Total
Desenlace				
Muerte	13 (44.83)	16 (55.17)	0.58	29
Requerimiento de VMI	15 (53.57)	13 (46.43)	0.53	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	21 (60.0)	14 (40.0)	0.11	35

Vacunación contra influenza contra desenlaces adversos				
	Vacunación contra influenza			
	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Desenlace				
Muerte	5 (17.24)	24 (82.76)	0.20	29
Requerimiento de VMI	9 (32.14)	19 (67.86)	0.48	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	11 (31.43)	24 (68.57)	0.48	35

Vacunación contra neumococo contra desenlaces adversos				
	Vacunación contra neumococo			
	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Desenlace				
Muerte	1 (3.45)	28 (96.55)	0.69	29
Requerimiento de VMI	3 (10.71)	25 (89.29)	0.39	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	3 (8.57)	32 (91.43)	0.70	35

Comorbilidades

Comorbilidades contra desenlaces adversos				
	Enfermedad pulmonar crónica			
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	10 (34.48)	19 (65.52)	0.008	29
Requerimiento de VMI	5 (17.86)	23 (82.14)	0.85	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	9 (25.71)	26 (74.29)	0.10	35
	Enfermedad cardiovascular crónica			
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	5 (17.24)	24 (82.76)	0.48	29
Requerimiento de VMI	8 (28.57)	20 (71.43)	0.46	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	9 (25.71)	26 (74.29)	0.69	35
	Enfermedad renal crónica			
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	2 (6.9)	27 (93.1)	0.01	29
Requerimiento de VMI	6 (21.43)	22 (78.57)	0.68	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	8 (22.86)	27 (77.14)	0.81	35
	Enfermedades neurológicas			
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	5 (17.24)	24 (82.76)	0.87	29
Requerimiento de VMI	7 (25.0)	21 (75.0)	0.09	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	4 (11.43)	31 (88.57)	0.40	35
	Neoplasias sólidas			
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	5 (17.24)	24 (82.76)	0.37	29
Requerimiento de VMI	2 (7.14)	26 (92.86)	0.53	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	4 (11.43)	31 (88.57)	1.00	35
	Neoplasias hematológicas			
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	3 (10.34)	26 (89.66)	0.35	29
Requerimiento de VMI	4 (14.29)	24 (85.71)	0.06	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	3 (8.57)	32 (91.43)	0.43	35
	Enfermedad hepática crónica			
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	3 (10.34)	26 (89.66)	0.35	29
Requerimiento de VMI	3 (10.71)	25 (89.29)	0.39	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	2 (5.71)	33 (94.29)	1.00	35

Enfermedades reumatológicas				
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	2 (6.9)	27 (93.1)	0.37	29
Requerimiento de VMI	4 (14.29)	24 (85.71)	0.76	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	4 (11.43)	31 (88.57)	1.00	35
Enfermedades endocrinológicas				
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	4 (13.79)	25 (86.21)	0.32	29
Requerimiento de VMI	4 (14.29)	24 (85.71)	0.45	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	6 (17.14)	29 (82.86)	0.60	35
Diabetes mellitus tipo 2				
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	8 (27.6)	21 (72.4)	0.04	29
Requerimiento de VMI	10 (35.71)	18 (64.29)	0.36	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	13 (37.14)	22 (62.86)	0.39	35
Hipertensión arterial sistémica				
Desenlace	Positivo – n (%)	Negativo – n (%)	P	Total
Muerte	14 (48.28)	15 (51.72)	0.09	29
Requerimiento de VMI	18 (64.29)	10 (35.71)	0.77	28
Admisión a unidad de cuidados críticos	24 (68.57)	11 (31.43)	0.36	35

Predicción de mortalidad con base en CURB-65, índice de Barthel y procalcitonina

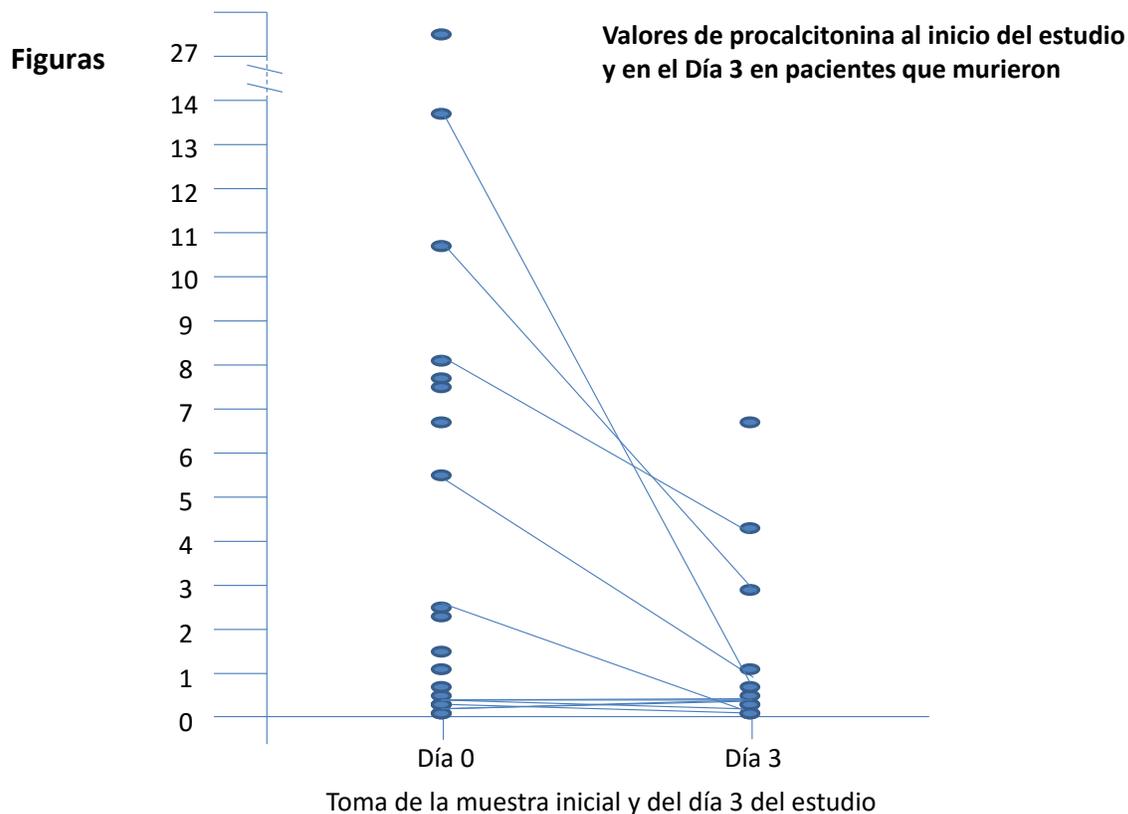
Variable	Clase de índice de gravedad de neumonía					Total (%)
	I	II	III	IV	V	
Número de pacientes	3 (2.9%)	6 (5.8%)	14 (13.6%)	50 (48.5%)	30 (29.1%)	103 (100%)
Muertes	1 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)	5 (41.7%)	12 (100%)

Variable	Puntaje de CURB-65						Total
	0	1	2	3	4	5	
Número de pacientes	8 (7.0%)	22 (19.3%)	45 (39.5%)	30 (26.3%)	9 (7.9%)	0 (0.0%)	114 (100%)
Muertes	0 (0.0%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	2 (12.4%)	0 (0.0%)	15 (100%)

Variable	Puntaje de Índice de Barthel					Total
	100	90-99	60-89	20-59	1-19	
Número de pacientes	22 (20.4%)	12 (11.1%)	30 (27.8%)	36 (33.3%)	8 (7.4%)	108 (100%)
Muertes	0 (0.0%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)	13 (100.0%)

Variable	Nivel de procalcitonina					Total
	< 0.1	0.1-0.24	0.25-0.5	0.51-1.0	>1.0	
Número de pacientes	24 (25.3%)	22 (23.2%)	12 (12.6%)	6 (6.3%)	31 (32.6%)	95 (100.0%)
Muertes	3 (15.0%)	3 (15.0%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)	9 (45.0%)	20 (100%)

Predicción de mortalidad con base en CURB-65, Barthel y procalcitonina inicial					
Desenlace	Mortalidad				
	Media		Desviación estándar		P
	Egreso	Defunción	Egreso	Defunción	
CURB-65 (puntaje)	1.96	2.74	1.15	1.19	0.04
Índice de Barthel (puntaje)	68.05	43.84	27.6	32.73	0.008
Procalcitonina inicial	3.38	4.08	8.26	6.35	0.07



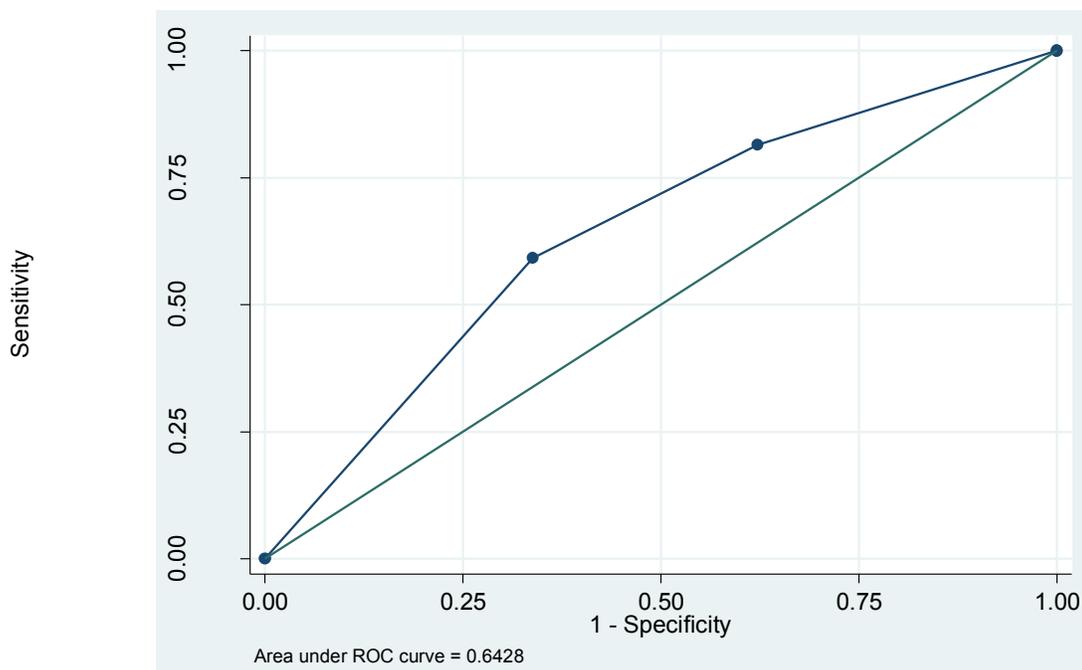
Curvas ROC y área bajo la curva

Cuando el valor de corte para una variable de diagnóstico de tipo continuo se incrementa (asumiendo que los valores más grandes indican un incremento en la posibilidad de desarrollar una complicación o un evento adverso/mortalidad), las proporciones de ambas, los verdaderos positivos y los verdaderos negativos decrecen. Estas proporciones son la sensibilidad y el 1-especificidad, respectivamente. A la gráfica que representa la sensibilidad contra el 1-especificidad se le conoce como curva ROC (por sus siglas en inglés Receiver Operating Characteristic curve). Las siguientes tres figuras corresponden a las curvas ROC y su área bajo la curva, correspondientes (para la predicción de mortalidad utilizando la escala de gravedad CURB65, el índice de funcionalidad Barthel y los niveles de procalcitonina).

Una escala perfecta tendría una sensibilidad y especificidad iguales a 1. Si existiera un valor de corte que produjera un resultado tal cual, entonces la sensibilidad sería 1 para cualquier valor diferente a 0 de 1-especificidad. La curva ROC iniciaría en el origen (0,0) y subiría

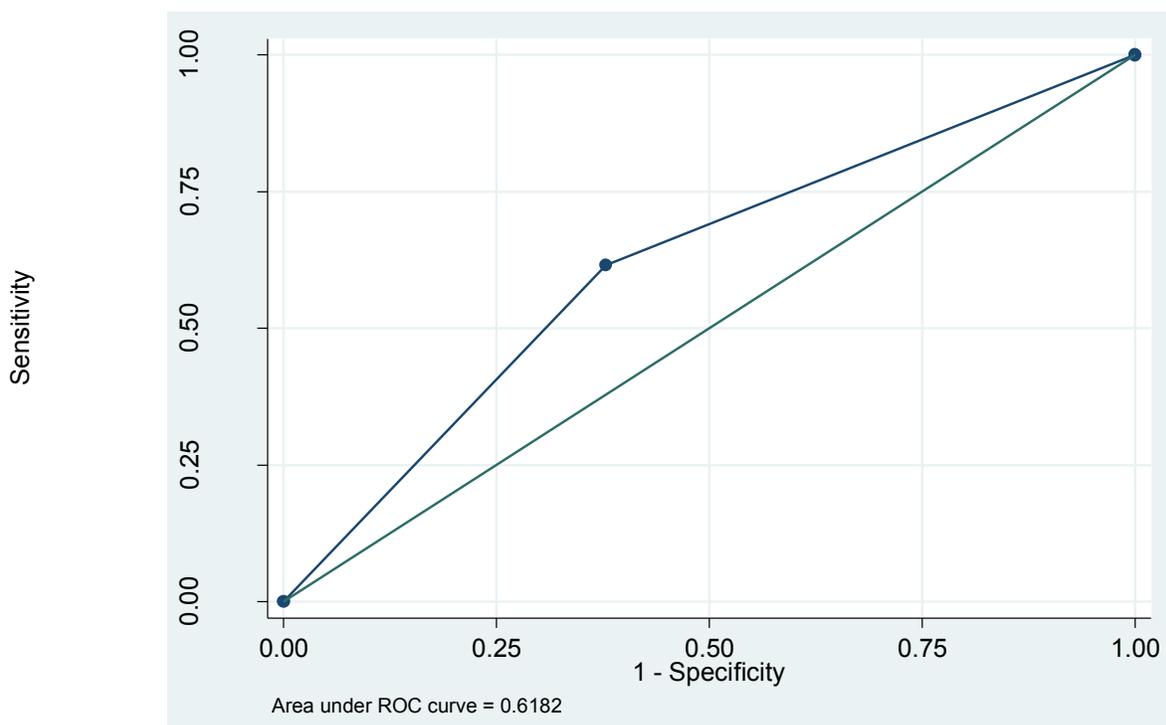
verticalmente hasta el valor del eje Y a (0,1), y después horizontalmente a través de la gráfica a (1,1). Una buena escala pronostica estaría cerca a este ideal.

CURB65

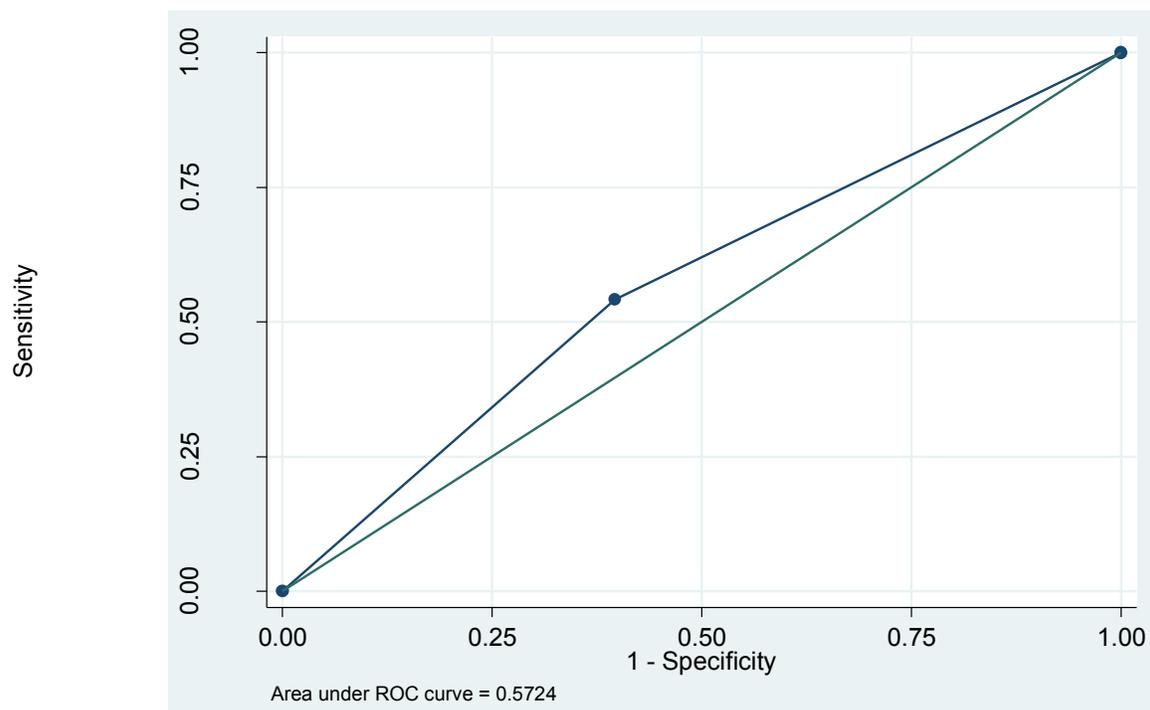


En nuestro caso, ninguna de estas tres escalas alcanza el ideal (es decir, 1,1). Sin embargo, como los valores del área bajo la curva lo indican, la habilidad de las escalas de CURB-65, Barthel y el nivel de procalcitonina para predecir el desarrollo de un evento adverso o indicador de gravedad como muerte en los pacientes con NAC es de 64%, 61% y 57% respectivamente. Tal cual, las escalas de gravedad de CURB-65 y el índice de funcionalidad de Barthel, tienen un mejor valor de predicción para paciente con NAC grave que los niveles de procalcitonina.

Barthel



Procalcitonina



DISCUSION

A pesar de los adelantos en el diagnóstico y la terapia antimicrobiana, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad, especialmente en los adultos mayores hospitalizados. El envejecimiento de la población tiene profundas consecuencias sociales de toda índole, en especial para la salud. Uno de los retos más grandes consiste en desarrollar programas y acciones enfocadas a prevenir la enfermedad y la incapacidad, manteniendo simultáneamente la salud y la independencia de la población en edad avanzada.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), un hospital de tercer nivel de atención para la población mayor de 18 años de edad y con una concentración importante de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas y pacientes de la tercera edad con antecedentes de co-morbilidades de importancia, se atienden cada año un promedio de 430 casos de neumonía adquirida en la comunidad en sujetos de 65 años o más de los cuales un 16%-20% tienen un desenlace fatal. De ahí la preocupación de los miembros del Departamento de Infectología para esforzarse en describir de una manera sistemática la presentación clínica de la NAC en esta población y evaluar, tanto los posibles factores de riesgo asociados a mortalidad y gravedad y los posibles indicadores de gravedad tempranos que puedan apoyar el manejo del paciente adulto mayor, con múltiples co-morbilidades y en con un riesgo mayor a desarrollar complicaciones de importancia para su sobrevivencia como para su calidad de vida.

En este estudio analizamos el desenlace de 168 pacientes durante los 14 meses de duración del estudio. Se trató de estandarizar la valoración clínica y la toma de estudios de laboratorio de estos pacientes, aunque al final la decisión de solicitud de pruebas de laboratorio y gabinete consideradas como estándar de cuidado, quedo a cargo del médico tratante.

En general, la totalidad de nuestros pacientes son de origen mestizo hispanoamericanos, población en la cual hay falta de información en cuanto al uso de biomarcadores y escalas de gravedad para su adecuada estratificación de gravedad. Pocos conocían su estado de vacunación o no habían sido vacunados, esto puede deberse a la poca información en el sistema de salud respecto a la cultura de vacunación en el adulto mayor. En el 2009, en México, se presentó la epidemia de infección por Influenza A H1N1, la cual aumentó la cultura de vacunación contra influenza entre toda la población. Sin embargo, las tasas de vacunación siguen siendo sumamente bajas para esta población en riesgo.

En cuanto a la parte clínica, debido a que somos un hospital de referencia, nuestros pacientes contaban con múltiples comorbilidades complejas y variadas, usualmente no se reciben pacientes sanos sin comorbilidades a menos que la gravedad de la presentación lo amerite.

Los síntomas más comunes con los que acudía el paciente, son los ya descritos clásicamente: tos, fiebre, malestar general, escalofríos, alteración en estado de alerta, disnea con o sin síntomas respiratorios altos. Aunque la tos y disnea fue el síntoma más constante, la presentación de la neumonía adquirida en la comunidad en este grupo de edad es muy variada, y puede manifestarse solamente como alteración en el estado de alerta o fiebre sin foco aparente.

Como ya mencionamos, la media de días para buscar atención, fue de 5.5 días, posiblemente en relación a la escolaridad baja de nuestros pacientes o al hecho de que la mayoría no son población económicamente activa, si no desempleados o jubilados.

A su ingreso a urgencias, la mayoría se encontraron con signos vitales estables. Sin embargo, aproximadamente un 20% acudió con alguna alteración que señala gravedad en los signos vitales. Los principales fueron la presencia de taquipnea, taquicardia o hipoxemia. En laboratorios al ingreso, una gran cantidad de los pacientes acudieron con nitrógeno ureico en sangre elevado, lo cual es un parámetro de gravedad en múltiples escalas. Además se confirmó el hallazgo de

hipoxemia previamente encontrado por medio de pulso-oximetría, una gran cantidad de pacientes se presentaron con saturación arterial de oxígeno por debajo del 90%, lo cual por sí mismo es un factor de gravedad importante.

Por otra parte, el hallazgo más común en la radiografía de tórax fue el de neumonía lobar. Solo el 7.7% de nuestros pacientes presentaron un patrón de infiltrados pulmonares múltiples, lo cual se ha estudiado como un factor de riesgo para desenlaces adversos y forma parte de algunas escalas como el SMART-COP (escala predictora de necesidad de ingreso a terapia intensiva). Un porcentaje de pacientes se presentaron con derrame pleural, lo cual también se ha asociado con gravedad pero a menor grado.

En cuanto a escalas de gravedad, las principalmente usadas en nuestro medio son el CURB-65 y el PSI/PORT. Se ha documentado en múltiples estudios su utilidad para la estratificación de la gravedad, esto por su capacidad de predecir los desenlaces. Sin embargo, hay poca información sobre su validación en población latinoamericana, ya que estas escalas fueron validadas originalmente en población predominantemente anglosajona.

Se trató de estandarizar la toma completa de laboratorios para realizar estas escalas a los pacientes que así lo ameritaran. Además a los médicos residentes que reciben al paciente y están a cargo de su atención clínica se les trató de concientizar por medio de sesiones formativas sobre la importancia de su uso e implementación en la toma de decisiones. Aún así, la cantidad de pacientes que no fueron clasificables por falta de información es alta.

En nuestra población, pudimos notar que la mayoría de los pacientes se presentan con CURB-65 bajo, es decir menor a 3 puntos, sin embargo, casi la mitad de nuestros pacientes se presentaron con PORT/PSI clase IV o V, la cual es indicación para tratamiento intrahospitalario. Se ha descrito mayor sensibilidad del PORT/PSI para la adecuada estratificación de pacientes a su ingreso a

urgencias. Esto puede estar relacionado con la presencia de comorbilidades, hipoxemia y parámetros de gases arteriales, los cuales no toma en cuenta el CURB-65.

Por otra parte, en los últimos años se ha dado mayor peso a la clase funcional del paciente como un factor de riesgo franco para el desarrollo de complicaciones y mortalidad. También se ha estudiado en la capacidad de predecir la infección por microorganismos multi-drogoresistentes. En nuestra población, asociado a la edad del grupo estudiado, múltiples pacientes tuvieron una funcionalidad mala presentando puntajes en el rango de dependencia total y grave.

Dentro de otros marcadores, el nivel de procalcitonina en sangre se ha tratado de utilizar para la correcta estratificación de gravedad de pacientes, ya que su elevación se ha relacionado con peores desenlaces. La media de niveles de procalcitonina inicial en nuestra población fue alta, posiblemente por la presencia de pacientes con niveles muy altos de la misma (mayores de 10.0). En algunos de estos casos, la asociación con bacteriemia, aislamiento o estado clínico grave al ingreso explica la elevación de niveles de procalcitonina, pero en unos cuantos casos no se correlacionaba con signos vitales anormales o aislamiento.

En cuanto a aislamientos microbiológicos, nuestros resultados coinciden con los de la literatura. En nuestra población el patógeno más frecuentemente aislado es el virus de influenza y *Streptococcus pneumoniae*.

Para el aislamiento viral se utilizaron pruebas moleculares como la RT-PCR para detección de influenza y el RespiFinder (PCR multiplex para virus respiratorios), esto es de gran importancia, ya a que a diferencia de estudios clásicos de aislamientos microbiológicos (los cuales son de décadas pasadas y en la mayoría no se usaron estudios moleculares validados), tuvimos una gran cantidad de aislamientos de virus respiratorios. Aunque el aislamiento de estos virus no representa infección y pudiera tratarse solo de colonización pasajera (exceptuando a los francamente patogénicos como

el virus de influenza), se debe interpretar en el contexto clínico del paciente. Cabe señalar que aún no se conoce del todo el papel patogénico de algunos de los virus reportados en el contexto de neumonía adquirida en la comunidad.

En cuanto a patógenos bacterianos, el aislamiento microbiológico más frecuente fue *Streptococcus pneumoniae*, coincidiendo con la literatura mundial. La muestra donde se aisló con mayor frecuencia fue en orina mediante la detección de antígeno por medios inmunocromatográficos. Solo en dos casos se encontró esta bacteria en sangre y solo uno de ellos contó concurrentemente con antígeno urinario positivo.

Dentro de los aislamientos bacterianos, en segundo lugar contamos con enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. La última se ha implicado en la literatura mundial como causante de neumonía, frecuentemente en pacientes con factores de riesgo como alcoholismo, mala clase funcional o uso de antimicrobianos previos. Sin embargo, el aislamiento de *Escherichia coli* en muestras respiratorias o como posible causante de neumonía, no coincide con las series internacionales, lo cual pudiera ser explicado por las comorbilidades presentadas en nuestros pacientes y al hecho de habitar en un país en desarrollo (se ha descrito mayor incidencia de infecciones por enterobacterias en países en desarrollo).

Múltiples pacientes presentaron coinfecciones, ya sea virales o bacterianas. El papel de estas coinfecciones en el pronóstico y desenlace esta por estudiarse.

Nuestro análisis fue enfocado a la predicción de desenlaces adversos y la identificación de factores de riesgo asociados con los mismos.

Como primer factor de riesgo asociado a mortalidad de manera estadísticamente significativa, fue la edad, esto en el grupo mayor de 69 años de edad. También se correlaciono con mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva. No hubo diferencias entre el sexo y el antecedente

de vacunación contra neumococo o influenza. Posiblemente asociado al pequeño número de pacientes analizados.

En cuanto al análisis de comorbilidades con desenlaces adversos, se encontró que el padecer diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal crónica se correlaciona con mayor mortalidad con significancia estadística. En cuanto a requerimiento de ventilación mecánica invasiva, los que se asociaron más fuertemente fue el padecer enfermedades neurológicas y neoplasias hematológicas, ambas con resultados acercándose a la significancia estadística. En cuanto al desenlace de ingreso a UTI, el único que se correlacionó fue el padecer enfermedad pulmonar crónica, pero no alcanzó significancia estadística. Esto último posiblemente se deba a la edad de los pacientes y a sus múltiples comorbilidades, los cuales los hace pobres candidatos para ingresar a la unidad de terapia intensiva en un hospital con recursos limitados.

En cuanto al análisis de desenlaces adversos y escalas de gravedad, índice de Barthel y procalcitonina. Las que mostraron mejor desempeño para la adecuada predicción de estos desenlaces fueron el mayor puntaje de CURB-65 y el menor puntaje en el caso del índice de Barthel. Ambos alcanzando significancia estadística. La procalcitonina no alcanzo significancia estadística, sin embargo se acercó a la misma, posiblemente se pueda validar la misma en una población más grande.

En conclusión, el presente estudio nos permite tener un mayor conocimiento sobre la población de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que se presentan en nuestro instituto, lo cual nos ayudará a tomar mejores decisiones diagnósticas y terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6;370(6):543-51.
2. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015 Sep 12;386(9998):1097-108.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
4. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, et al, for the EVAN-65 Study Group. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health* 2008; 8: 222.
5. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010; 122: 130–41.
6. Millett ER, Quint JK, Smeeth L, Daniel RM, Thomas SL. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS One* 2013; 8: e75131
7. Escobar-Rojas A, Castillo-Pedroza J, Cruz-Hervert P. Tendencias de morbilidad y mortalidad por neumonía en adultos mexicanos (1984-2010). *Neumol Cir Torax* Vol. 74 - Núm. 1:4-12. Enero-marzo 2015
8. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Información. Estadísticas de morbilidad y mortalidad para las enfermedades. México: DGE-SSA; 2010.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al, for the Infectious Diseases Society of America, and the 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; 44 (suppl 2): S27–72.
10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al, for the Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee.

11. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 (suppl 3): iii1–55.
12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al, for the Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the Management of adult lower respiratory tract infections–full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (suppl 6): E1–59.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. NICE guidelines, 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (accessed Jan 15, 2015).
14. Sanz F, Restrepo MI, Fernández-Fabrellas E, et al. Does prolonged onset of symptoms have a prognostic significance in communityacquired pneumonia? *Respirology* 2014; 19: 1073–79
15. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015; 373:415.
16. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016; 62:817.
17. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66:340.
18. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50:202.
19. Song JH, Oh WS, Kang CI, et al. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:107.
20. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50:202.

21. Shibli F, Chazan B, Nitzan O, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in northern Israel. *Isr Med Assoc J* 2010; 12:477.
22. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66:340.
23. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:985.
24. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–50.
25. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, 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.
26. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009; 64: 1062–69.
27. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10 (suppl 2): S1.
28. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–79.
29. Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 10
30. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al; ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010; 138 (1): 121 - 129.
31. Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence*; 2010; 1(2):88-92.

32. Christ-Crain M , Stolz D , Bingisser R , et al . Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial . *Am J Respir Crit Care Med* . 2006 ;174 (1): 84 - 93 .
33. Gogos CA , Drosou E , Bassaris HP , Skoutelis A . Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* . 2000 ; 181 (1): 176 - 180
34. Müller B , Peri G , Doni A , et al . High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration . *J Leukoc Biol* . 2002 ; 72 (4): 643 - 649.
35. de Kruif MD , Lemaire LC , Giebelen IA , et al . The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia . *Intensive Care Med* . 2008 ; 34 (3): 518 – 522
36. Muller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med*. 28(4), 977–983 (2000).
37. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 7(3), 210–217 (2007).
38. Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, Muller B. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor(R) and VIDAS(R) automated immunoassays. *Clin. biochem*. 43(3), 341–344 (2009).
39. Hubl W, Krassler J, Zingler C et al. Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay. *Clin. Lab*. 49(7–8), 319–327 (2003).
40. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363(9409), 600–607 (2004).
41. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 174(1), 84–93 (2006).

42. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177(5), 498–505 (2008).
43. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375(9713), 463–474 (2010).
44. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit. Care* 13(3), R83 (2009).
45. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch. Intern. Med.* 159(10), 1082–1087 (1999).
46. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 131(1), 9–19 (2007).
47. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M et al. Effect of procalcitonin-based guidelines compared to standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the Randomized-Controlled Multicenter ProHOSP Trial. *JAMA* 302(10), 1059–1066 (2009).
48. Briel M, Christ-Crain M, Young J et al. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [ISRCTN73182671]. *BMC Fam. Pract.* 6, 34 (2005).
49. Briel M, Schuetz P, Mueller B et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch. Intern. Med.* 168(18), 2000–2007
50. Jensen JU, Lundgren B, Hein L et al. The Procalcitonin and Survival Study (PASS) – a randomised multi-center investigatorinitiated trial to investigate whether daily measurements biomarker procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic

responses to abnormal procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. Calculated sample size (target population): 1000 patients. *BMC Infect. Dis.* 8, 91 (2008).

51. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 2013; 208:432–41.
52. Branche AR, Walsh EE, Vargas R. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis.* 2015 Dec 1;212(11):1692-700.
53. Branche AR, Walsh EE, Jadhav N. Provider Decisions to Treat Respiratory Illnesses with Antibiotics: Insights from a Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016 Apr 4;11(4):e0152986.
54. Timbrook T, Maxam M, Bosso J. Antibiotic Discontinuation Rates Associated with Positive Respiratory Viral Panel and Low Procalcitonin Results in Proven or Suspected Respiratory Infections. *Infect Dis Ther.* 2015 Sep;4(3):297-306.
55. Gelfer G, Leggett J, Myers J. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015 Dec;83(4):400-6.