

Universitat de Lleida

Utilidad de la proteína C reactiva en el manejo de infecciones respiratorias

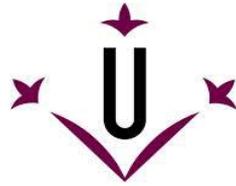
Laia Utrillo Montagut

<http://hdl.handle.net/10803/385439>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

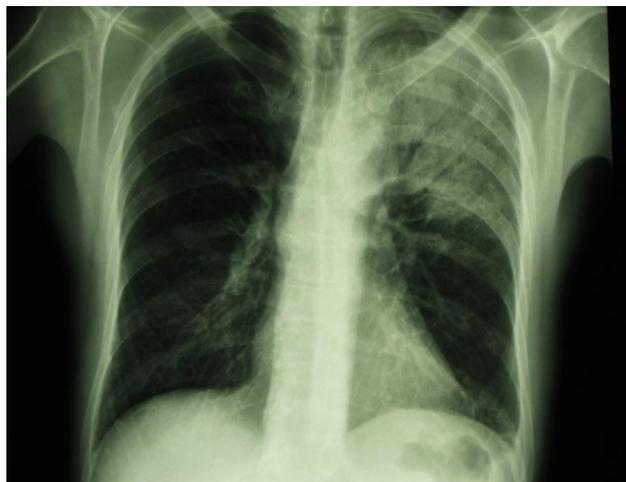
Tesis Doctoral

UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL MANEJO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS

Laia Utrillo Montagut

Memoria presentada para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Lleida.
Programa de Doctorado "Recerca en Medicina Clínica"

Directores: Dr. José Manuel Porcel Pérez / Dr. Agustín Ruiz González



Lleida, Noviembre de 2015

INDICE GENERAL

página

INDICE GENERAL	3
INDICE DE TABLAS	7
INDICE DE FIGURAS	9
AGRADECIMIENTOS	11
RESÚMENES	12
1. Resumen	13
2. Resum	14
3. Abstract	15
INTRODUCCIÓN	16
A. Principales infecciones respiratorias	17
1. <i>Neumonía adquirida en la comunidad (N)</i>	17
1.1. Epidemiología	17
1.2. Etiología	18
1.3. Manifestaciones clínicas	19
1.4. Pruebas de laboratorio	20
1.5. Radiología torácica	20
1.6. Diagnóstico microbiológico	21
1.7. Evaluación de la gravedad y escalas pronósticas	23
1.7.1. <i>Pneumonia Severity Index (PSI)</i>	23
1.7.2. CURB-65	25
1.7.3. CRB-65	25
1.8. Tratamiento antimicrobiano	26
1.8.1. Tratamiento de pacientes ambulatorios	27
1.8.2. Tratamiento de pacientes que requieren ingreso en unidades convencionales	27
1.8.3. Tratamiento de pacientes que precisan ingreso en UCI	28
1.8.4. Sospecha de neumonía por anaerobios y neumonía aspirativa	29
1.8.5. Sospecha de neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
2. <i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</i>	30
2.1. Definición	30
2.2. Patogenia y fisiopatología	31
2.3. Epidemiología	33
2.3.1. Prevalencia	33
2.3.2. Morbimortalidad	33
2.4. Etiología	34
2.4.1. Consumo de tabaco	34
2.4.2. Tabaquismo pasivo	34
2.4.3. Quema de combustible biomasa	35

2.5.	Tratamiento farmacológico de la agudización de EPOC	36
2.5.1.	Definición de agudización	36
2.5.2.	Broncodilatadores	37
2.5.3.	Antibioterapia	38
2.5.4.	Corticoides sistémicos	40
2.5.5.	Corticoides inhalados	40
2.6.	Tratamiento no farmacológico de las agudizaciones	40
2.6.1.	Oxigenoterapia	40
2.6.2.	Rehabilitación respiratoria temprana	41
3.	<i>Bronquitis aguda</i>	42
3.1.	Introducción	42
3.2.	Etiología	42
3.3.	Patogenia	43
3.4.	Clínica	43
3.5.	Diagnóstico	44
3.6.	Tratamiento	46
3.6.1.	Terapia antimicrobiana	47
3.6.2.	Otros tratamientos	48
3.7.	Pronóstico y complicaciones	48
B.	Inflamación y biomarcadores	50
1.	<i>Generalidades</i>	50
2.	<i>Biomarcadores en infección respiratoria</i>	59
3.	<i>Proteína C reactiva</i>	60
3.1	Introducción	60
3.2.	Regulación de la expresión de la PCR	61
3.3.	Estructura de la proteína	61
3.4.	Efectos in vitro	62
3.5.	Efectos in vivo	64
4.	<i>Eficacia diagnóstica de la PCR en infecciones respiratorias. Estudios previos</i>	65
4.1.	Smith et al (1995)	62
4.2.	Hansson et al (1997)	66
4.3.	Castro et al (2000)	67
4.4.	Hopstaken (2004)	69
4.5.	Flanders et al (2004)	71
4.6.	Holm et al (2007)	73
4.7.	Müller et al (2007)	74
4.8.	Bafadhel et al (2011)	76

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	80
1. Hipótesis	81
2. Objetivos	81
MATERIALES Y MÉTODOS	82
1. Diseño del estudio, protocolo y criterios de inclusión	83
2. Criterios diagnósticos	84
2.1 Neumonía adquirida en la comunidad (neumonía)	84
2.2 Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	84
2.3 Bronquitis aguda	84
2.4 Insuficiencia cardiaca (IC)	84
2.5 Tromboembolismo pulmonar (TEP)	85
3. Variables incluidas en el estudio	86
3.1. CRB-65	86
3.2. Índice de Charlson	87
4. Mediciones sanguíneas	89
5. Análisis estadístico	90
RESULTADOS	91
1. <i>Análisis descriptivo de la población incluida en el estudio</i>	92
1.1. Variables demográficas	92
1.2. Variables clínicas	93
1.3. Variables analíticas	94
1.4. Variables microbiológicas	97
1.5. Variables pronósticas	99
2. <i>Rentabilidad diagnóstica de la PCR y de otras variables para el diagnóstico de neumonía</i>	100
2.1. Análisis univariante	100
2.2. Análisis multivariante o por regresión logística	102
2.3. Análisis de posibles puntos de corte de PCR para distinguir neumonía y bronquitis	103
2.4. Rentabilidad pronóstica de la PCR en el manejo de las neumonías	108
2.5. Influencia de otras variables en la PCR	110
2.6. Análisis del error diagnóstico	110

DISCUSIÓN	113
1. <i>Justificación del estudio</i>	114
2. <i>PCR e infecciones respiratorias. Estudio actual y análisis comparativo con estudios previos</i>	116
2.1. Diseño del estudio y muestra poblacional	116
2.2. Análisis de la población	116
2.3. Rentabilidad diagnóstica de la PCR para el diagnóstico de neumonía	119
2.4. Limitaciones de nuestro estudio	124
CONCLUSIONES	125
BIBLIOGRAFÍA	127

ÍNDICE DE TABLAS

página

Tabla 1. Distribución de las posibles etiologías de la neumonía	18
Tabla 2. Técnicas microbiológicas diagnósticas en pacientes con neumonía	22
Tabla 3. Estratificación de riesgo según el PSI (Puntuación de Fine)	24
Tabla 4. Tratamiento antimicrobiano de la neumonía según la situación clínica	30
Tabla 5. Definición de EPOC según diversas sociedades científicas	31
Tabla 6. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la EPOC	36
Tabla 7. Criterios para establecer la gravedad de una agudización de EPOC	37
Tabla 8. Características de los principales antibióticos utilizados en las exacerbaciones de la EPOC	39
Tabla 9. Uso de antibióticos en las agudizaciones de la EPOC según la gravedad de la exacerbación	39
Tabla 10. Causas reconocidas de bronquitis aguda y tratamientos disponibles	45
Tabla 11. Proteínas de la fase aguda	51
Tabla 12. Otros fenómenos de la fase aguda	52
Tabla 13. Características operativas de los puntos de corte de la PCR según el estudio de Flanders et al. (2004)	72
Tabla 14. Características operativas de los niveles de PCR y PCT para el diagnóstico de neumonía según el estudio de Müller (2007)	76
Tabla 15. Variables recogidas de cada paciente	86
Tabla 16. Índice de comorbilidad de Charlson	88
Tabla 17. Características demográficas de los pacientes	92
Tabla 18. Características clínicas en los grupos de estudio	94
Tabla 19. Datos analíticos en los grupos de estudio	96
Tabla 20. Datos microbiológicos en los grupos de estudio	98
Tabla 21. Datos pronósticos de la población a estudio	100

Tabla 22. Características demográficas, clínicas, analíticas y pronósticas de los grupos neumonía y bronquitis	101
Tabla 23. Predictores de neumonía frente a bronquitis: análisis por regresión logística	103
Tabla 24. Características operativas de distintos puntos de corte de la PCR sérica	105
Tabla 25. Características operativas de distintos puntos de corte de los leucocitos	106
Tabla 26. Características operativas de múltiples combinaciones de cifras de PCR y/o leucocitos y/o fiebre/febrícula	107
Tabla 27. Factores pronósticos en pacientes con neumonía	108
Tabla 28. Combinación de PCR y escala CBR-65 en el pronóstico de pacientes con neumonía	109
Tabla 29. Factores que influyeron en el diagnóstico incorrecto de neumonía	111
Tabla 30. Factores que influyeron en el diagnóstico incorrecto de bronquitis	112
Tabla 31. Resumen comparativo entre nuestro estudio y estudios previos	123

ÍNDICE DE FIGURAS

página

Figura 1. Escala CRB-65 para estratificación de la gravedad de la neumonía	26
Figura 2. Caída del FEV ₁ con la edad, en fumadores susceptibles y no susceptibles de presentar EPOC	32
Figura 3. Modelo de cambios en las concentraciones en plasma de algunas proteínas de la fase aguda después de una inflamación moderada	53
Figura 4. Coestructura cristalina de la proteína C reactiva con fosfocolina	62
Figura 5. Niveles de PCR al ingreso de los pacientes incluidos	65
Figura 6. Mediana y percentiles 5 y 95 para la concentración sérica de PCR en el estudio de Hansson (1997)	67
Figura 7. Curva de eficacia diagnóstica de la PCR, leucocitos y temperatura del estudio de Castro-Guardiola (2000)	68
Figura 8. Curva ROC de la PCR con las OR correspondientes a cada punto de corte analizado en el estudio de Hosptaken (2004)	69
Figura 9. Curva ROC para los 3 modelos de predicción: SS + PCR, SS + VSG y SS, propuestos por Hosptaken	70
Figura 10. Curva de eficacia diagnóstica de la PCR en pacientes con tos aguda según Flanders et al. (2004)	72
Figura 11. Características operativas para una PCR \geq 20 mg/L según el estudio de Holm et al. (2007)	73
Figura 12. Curva ROC de la PCR para predecir neumonía según Holm et al (2007)	74
Figura 13. Precisión diagnóstica de múltiples variables para predecir neumonía en pacientes con confirmación radiológica, en el estudio de Müller (2007)	75
Figura 14. Niveles de PCR en suero en cada grupo diagnóstico incluido en el estudio de Bafhadel (2011)	77
Figura 15. Curva de eficacia diagnóstica de parámetros clínicos habituales para diferenciar neumonía de asma en el estudio de Bafhadel (2011)	78
Figura 16. Curva de eficacia diagnóstica de los valores de PCR y PCT para diferenciar entre neumonía y asma según Bafhadel (2011)	78
Figura 17. Parámetros y puntuación correspondiente según la escala CRB-65, con la mortalidad asociada a cada grupo de riesgo	87

Figura 18. Diagrama de cajas de los valores en suero de PCR en el momento de consultar a urgencias, de cada grupo de estudio	95
Figura 19. Diagrama de cajas de las cifras séricas de leucocitos en el momento de consultar a urgencias, de cada grupo de estudio	96
Figura 20. Curva de eficacia diagnóstica de la PCR sérica para el diagnóstico de neumonía vs bronquitis	104
Figura 21. Curva de eficacia diagnóstica de los leucocitos para el diagnóstico de neumonía vs bronquitis	106
Figura 22. Curva ROC para estudiar y analizar la eficacia pronóstica de la PCR en pacientes con neumonía	109
Figura 23. Diagrama que representa el error diagnóstico de neumonías en urgencias	110
Figura 24. Diagrama que representa el error diagnóstico de “no neumonías” en urgencias	111

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Agustín Ruiz, director de esta Tesis Doctoral y gran maestro. Por su dedicación sin reservas, su constante disponibilidad y su escrupulosa supervisión, sus conocimientos, sus indicaciones, su manera de trabajar, su paciencia y su motivación, han sido fundamentales en la redacción de este trabajo.
- Al Dr. José Manuel Porcel, codirector de esta Tesis y Jefe del Servicio de Medicina Interna del HUAV. Él ha sido determinante en mi formación como internista.
- A la Dra. Silvia Bielsa por su ayuda con en análisis estadístico de este trabajo. Sin ella no habría podido terminar la Tesis.
- A la Dra. Teresa Puig que siempre me ha mostrado el máximo interés tanto desde el punto de vista personal como profesional.
- A todos los Médicos Adjuntos del Servicio de Medicina Interna del HUAV que han contribuido a mi formación compartiendo sus conocimientos, su saber hacer y su experiencia. En especial al Dr. José Luís Morales, gran profesional, gran compañero, gran persona, y, sobretodo, gran amigo. Gracias. Me has enseñado mucho de todo lo que sé.
- A todos los compañeros del Servicio de Urgencias del HUAV por su inestimable colaboración en la recogida de pacientes.
- A todos los Residentes de Medicina Interna del HUAV, en especial a la Dra. Cristina Solé, por su gran ayuda en la recogida de datos y por su amistad.
- A la Dra. Rosa Palma, mi “coresidente”, con quien he compartido ilusiones y temores.
- A mi familia y a mis amigos por su constante apoyo, por haber estado a mi lado siempre.

RESÚMENES

RESUMEN

Fundamento. El diagnóstico clínico de neumonía es difícil y, a menudo, las radiografías de tórax son indeterminadas, dando lugar a diagnósticos incorrectos y a una sobreutilización de antibióticos.

Objetivos. Analizar si la determinación de la proteína C reactiva (PCR) en suero, puede ser útil en el manejo de enfermos con síntomas respiratorios agudos.

Métodos. Durante 2 inviernos, todos los pacientes consecutivos atendidos en el área de urgencias de nuestro hospital por tos aguda como principal síntoma, fueron reclutados. Además de la radiografía de tórax y estudios básicos de laboratorio, se realizó la determinación de la PCR en el suero de los pacientes.

Resultados. Un total de 1002 pacientes fueron reclutados. Aquellos con neumonía tenían unos niveles de PCR más elevados (mediana 187 mg/L) que aquellos con agudización de su EPOC (63 mg/L), bronquitis aguda (54 mg/L), o insuficiencia cardiaca (17 mg/L). Sólo 47 (8,6%) de 557 pacientes con neumonía tenían un nivel de PCR < 50 mg/L. La PCR demostró tener una buena eficacia para identificar nuevos infiltrados (área bajo la curva ROC = 0.84, 95% CI 0,82-0,87). Unos valores de PCR superiores 150 mg/L e inferiores a 100 mg/L, mostraron una *likelihood ratio* positiva (LR+) y negativa (LR -) de 5,08 y 0,24 respectivamente, para identificar neumonía. Las combinaciones de PCR y leucocitos (>15 x 10⁹/L) en una regla en “y” incrementaron la probabilidad de neumonía (LR+ 12,9).

Conclusiones. Añadir la determinación de la PCR en el proceso diagnóstico de pacientes hospitalizados por síntomas respiratorios agudos es útil y puede ayudar al clínico en la toma de decisiones.

RESUM

Fonament. El diagnòstic clínic de pneumònia és difícil i, sovint, les radiografies toràciques són indeterminades, donant lloc a diagnòstics incorrectes i a una sobreutilització d'antibiòtics.

Objectius. Analitzar si la determinació dels nivells de proteïna C reactiva (PCR) en sèrum, pot ser útil en el maneig de malalts amb símptomes respiratoris aguts.

Mètodes. Durant 2 hiverns, van ser reclutats tots els pacients consecutius atesos a l'àrea d'urgències del nostre hospital per tos aguda com a principal símptoma. A més a més de la radiografia de tòrax i estudis bàsics de laboratori, es va realitzar la determinació de la PCR en el sèrum dels pacients.

Resultats. Un total de 1002 pacients van ser reclutats. Aquells amb pneumònia tenien uns nivells de PCR més elevats (mediana 187 mg/J) que aquells amb agudització de la seva MPOC (63 mg/L), bronquitis aguda (54 mg/L) o insuficiència cardíaca (17 mg/L). Només 47 (8,6%) de 557 pacients amb pneumònia tenien uns nivells de PCR < 50 mg/L. La PCR va demostrar tenir una bona eficàcia per identificar nous infiltrats (àrea sota la corba ROC = 0,84, 95% IC [0,82-0,87]). Uns valors de PCR superiors a 150 mg/L i inferiors a 100 mg/L, van mostrar una *likelihood ratio* positiva (LR+) i negativa (LR-) de 5.08 i 0.24 respectivament, per identificar pneumònia. Les combinacions de PCR i leucòcits (>15.000 cèl/mm³) en una "regla en y" van incrementar la probabilitat de pneumònia (LR+ 12,9).

Conclusions. Afegir la determinació de la PCR al procés diagnòstic de pacients hospitalitzats per símptomes respiratoris aguts és útil i pot ajudar al clínic en la presa de decisions.

ABSTRACT

Background. Clinical diagnosis of pneumonia is difficult and often chest radiographs are indeterminate, leading to incorrect diagnosis and antibiotic overuse.

Objective. Determine whether serum C-reactive protein (CRP) could assist in managing patients with acute respiratory symptoms.

Methods. During two winters, all consecutive patients with acute cough as main complain admitted to the emergency ward of our hospital were enrolled. In addition to chest radiographs, basic laboratory tests and cultures, a CRP determination in serum was performed.

Results. A total of 1002 patients were recruited. Subjects with final diagnosis of pneumonia had higher CRP (median 187 mg/L) than those with exacerbations of COPD (63 mg/L), acute bronchitis (54 mg/L), or heart failure (17 mg/L). Only 47 (9.4%) out of 526 patients with pneumonia had CRP levels < 50 mg/L. CRP showed a good accuracy for the presence of new infiltrates (area under the ROC curve = 0.84, 95% CI 0,82-0,87). Cut-off CRP values above 150 mg/L and below 100 mg/L showed a positive (LR+) and negative likelihood ratio (LR -) of 5,08 and 0,24 respectively for identifying pneumonia. Combinations of CRP and leukocyte count ($>15 \times 10^9/L$) in an “and” rule increased the probability of pneumonia (LR+ 12,9).

Conclusions. The addition of CRP to the diagnostic work-up in patients hospitalized with acute respiratory symptoms is useful and can help clinicians in management decisions.

INTRODUCCIÓN

A. PRINCIPALES INFECCIONES RESPIRATORIAS

1. *Neumonía adquirida en la comunidad*

1.1. Epidemiología

La neumonía adquirida en la comunidad (neumonía) es una enfermedad frecuente. Los estudios poblacionales prospectivos sitúan una incidencia anual de neumonía entre el 5 y el 11% de la población adulta (Jokinen et al, 2001; Almirall J et al, 2000). Dos series españolas correspondientes a estudios de tipo poblacional, proporcionan cifras de 1.8-2.6 episodios/1000 habitantes/año (Almirall J et al, 2000), aunque las últimas guías clínicas publicadas sitúan la incidencia en 3-8 casos por 1000 habitantes por año (Torres A et al, 2013).

Es bien conocido que la enfermedad es más frecuente en varones, en los extremos de la vida, en invierno y en presencia de varios factores de riesgo como son el consumo de alcohol y tabaco, la malnutrición, la uremia o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El número de pacientes con neumonía que requieren ingreso varía en función de la literatura consultada. Oscila desde el 22-61 por cada 1000 pacientes (Almirall J et al, 2000) hasta el 40% que propone la Guía GNAC (Torres A et al, 2013). Esta variabilidad en las cifras es consecuencia de la presencia de criterios de ingreso heterogéneos, posibilidad o no de atención en el servicio de urgencias o la proporción de pacientes procedentes de residencias para mayores, entre otras causas. Asimismo, el número de ingresos aumenta con la edad: 1,29 por 1000 pacientes de 18 a 39 años frente al 13,21 por 1000 en aquellos de 55 o más años (Trotter et al, 2008). Por otra parte entre un 1,2 y un 10% de los pacientes hospitalizados por neumonía, requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

La mortalidad, que ha disminuido en los últimos años, puede oscilar del 1-5% en los pacientes ambulatorios al 5,7-14% en pacientes hospitalizados en unidades convencionales y del 34 al 50% en los ingresados en UCI (Torres A, 2013), aunque según las series, puede llegar hasta el 48% (Welte T et al, 2012). La mortalidad a medio y largo plazo es elevada, con cifras del 8% a los 90 días, 21% al año y 36% a los 5 años (Mortensen, 2003).

1.2. Etiología

Los hallazgos etiológicos más frecuentes en los pacientes ambulatorios y hospitalizados se muestran en la tabla 1, si bien en un gran número de casos el patógeno causal es desconocido, llegando hasta el 50% de los casos (Torres A et al, 2013).

Tabla 1. Distribución de las posibles etiologías de la neumonía (Cillóniz C et al, 2011)

Microorganismo	Ambulatorio % (n=161)	Hospital % (n=1042)	UCI % (n=260)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	43	42
<i>Bacterias atípicas</i>	36	16	14
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17	3	2
<i>Coxiella burnetii</i>	7	2	1
<i>Legionella pneumophila</i>	6	8	8
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	6	3	3
<i>Virus respiratorios</i>	9	12	10
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	5	3
Bacilos entéricos gramnegativos	1	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4	5
Polimicrobianas	9	13	22
Otros (varios)	4	3	6

UCI: Unidad de cuidados intensivos

El más frecuente de todas las series y en todos los ámbitos es el *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*) (Torres A et al, 2013). Sin embargo, las bacterias atípicas se presentan significativamente con más frecuencia como agente causal en neumonía con índices de gravedad más bajos, y lo contrario ocurre con la presencia de enterobacterias y de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), más habituales en neumonías más graves.

Cabe resaltar también los similares porcentajes de *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) como agente causal en los 3 niveles de atención (6-8%) (Cillóniz C et al, 2011; Torres A et al, 2013). La incidencia de infecciones polimicrobianas varía del 5,7 al 13%, dependiendo del tipo de estudio y de la intensidad de la búsqueda del agente causal (de Roux, 2006).

En la población de edad avanzada, en general, *M. pneumoniae*, *Legionella spp*, y bacilos entéricos gramnegativos (BEGN) son etiologías menos frecuentes. Por el contrario, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) y las neumonías por aspiración se han descrito con mayor frecuencia en esta población (Fernández-Sabé, 2003).

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

1.3. Manifestaciones clínicas

La sintomatología de la neumonía es inespecífica y su diagnóstico se basa en un conjunto de signos y síntomas relacionados con una infección de vías respiratorias bajas y afectación del estado general, incluyendo fiebre (> 38º C), tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea, y signos de ocupación del espacio alveolar. En los ancianos, no es infrecuente la ausencia de fiebre y la aparición de confusión y empeoramiento de enfermedades subyacentes.

En general no existe ninguna característica, signo clínico, o combinación de ellos, que permita deducir una determinada etiología o diferenciar la neumonía de otras infecciones de vías aéreas bajas con suficiente fiabilidad. Sin embargo, la infección por *S. pneumoniae* es más frecuente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades

subyacentes o con un comienzo súbito, fiebre alta y dolor torácico de características pleuríticas. Del mismo modo, las bacteriemias en las neumonías neumocócicas se producen con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino, consumidores de alcohol, pacientes con diabetes mellitus, EPOC y en aquellos que presentan tos no productiva. La neumonía causada por *L. pneumophila* es más común en pacientes jóvenes, fumadores, sin comorbilidades asociadas y que presentan síntomas de diarrea, signos de infección grave y afectación neurológica y multisistémica. La hiponatremia, hipofosfatemia y hematuria también se han relacionado con este microorganismo. Por otra parte, la neumonía causada por *M. pneumoniae* es más frecuente en pacientes jóvenes, siendo menos habitual la afectación multisistémica y más común que los pacientes hayan sido tratados con antibióticos antes del diagnóstico de neumonía. Además en estos casos, se han descrito recuentos leucocitarios y cifras de proteína C reactiva (PCR) más bajos (Von Baum H, et al 2009; Marrie TJ, 1993).

1.4. Pruebas de laboratorio

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

1.5. Radiología torácica

La presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con neumonía es el patrón oro para el diagnóstico de esta enfermedad. Debido a que las manifestaciones clínicas de la neumonía son inespecíficas, la radiografía de tórax es obligada para establecer su diagnóstico, localización, extensión, posibles complicaciones (derrame pleural o cavitación), existencia de enfermedades pulmonares asociadas, otros posibles diagnósticos alternativos y también para confirmar su evolución hacia la progresión o la curación. La afectación bilateral, o de dos o más lóbulos y la existencia de derrame pleural son indicadores de

gravedad, sobre todo el derrame pleural bilateral, ya sea por la propia neumonía o por insuficiencia cardíaca asociada. Asimismo, no existen signos radiológicos característicos que permitan determinar el microorganismo causal.

La tomografía computarizada (TC) torácica no suele aportar nueva información, pero puede ser útil en casos de duda o como ayuda para el tratamiento de las complicaciones pleurales. Los estudios sobre la utilidad de la TC en el diagnóstico de la neumonía son limitados. (Torres A et al, 2013).

1.6. Diagnóstico microbiológico

Un diagnóstico microbiológico precoz, rápido y fiable es esencial para instaurar un tratamiento antimicrobiano inicial adecuado, el cual es indispensable para disminuir la elevada tasa de mortalidad de las neumonías. Sin embargo, a pesar del uso de técnicas diagnósticas adecuadas, solo en un 50% de los casos se logra establecer el diagnóstico etiológico (Mandell LA, 2007). Por otra parte, en un número variable de casos la etiología puede ser mixta (Johansson N, 2010) y tampoco existe ningún patrón epidemiológico, clínico o radiológico suficientemente específico de determinadas etiologías.

El diagnóstico causal es necesario en caso de gravedad o cuando su conocimiento puede implicar una modificación del tratamiento, pudiendo obviarse en las formas leves. Es decir, cuanto más comprometido sea el estado del paciente y cuando existan factores de riesgo y epidemiológicos que sugieran etiologías infrecuentes, más amplio deberá ser el estudio microbiológico. Asimismo, en caso de resolución lenta o falta de respuesta al tratamiento, la reevaluación será más compleja en ausencia de estudios microbiológicos previos. Aunque *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente, la variación geográfica en el porcentaje de resistencia y la posibilidad de alergia a beta-lactámicos hace conveniente el aislamiento en cultivo y estudio de sensibilidad. Desde un punto de vista epidemiológico, también se precisa la determinación de los serotipos más frecuentes en cada área para el diseño de vacunas. El diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior presenta importantes limitaciones debido a su baja rentabilidad y a la dificultad de obtener muestras de calidad adecuada. La interpretación

de los hallazgos en muestras inadecuadas puede inducir a diagnósticos y tratamientos erróneos.

En la tabla 2 se resumen las técnicas aplicables en cada situación clínica para el diagnóstico microbiológico de la neumonía.

Tabla 2. Técnicas microbiológicas diagnósticas en pacientes con neumonía

Paciente ambulatorio	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna técnica diagnóstica (solamente radiografía de tórax posteroanterior y lateral)
Paciente ingresado en hospital	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de antígeno de <i>Legionella</i> y neumococo en orina • Esputo de buena calidad (gram y cultivo) • Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal • Hemocultivos (aerobio y anaerobio) • Líquido pleural (si hay derrame): gram, cultivos aerobio y anaerobio, valorar detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular
Paciente que ingresa en UCI	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de antígeno de <i>Legionella</i> y neumococo en orina • Hemocultivos (aerobio y anaerobio) • Líquido pleural (si hay derrame): gram, cultivos aerobio y anaerobio, valorar detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular • Muestra respiratoria (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar según localización y sospecha clínica: gram y cultivo, valorar detección de antígenos y/o técnicas de biología molecular • Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal • Tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo micobacterias en muestras respiratorias y líquido pleural • Cultivo micológico y actinomicetales.
Paciente sin respuesta al tratamiento o sospecha patógenos infrecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Nuevos hemocultivos • Nueva muestra respiratoria invasiva (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar) para cultivos convencionales y especiales • Serologías según sospecha clínica • Técnicas de biología molecular según sospecha clínica

1.7. Evaluación inicial de la gravedad y escalas pronósticas

La evaluación inicial del paciente con neumonía es clave para establecer el tratamiento y la ubicación más apropiada para su cuidado. Si se ha optado por la hospitalización, hay que identificar precozmente no tan solo a los pacientes más graves, sino también aquellos cuyo estado puede agravarse con rapidez a fin de decidir si deben ser tratados en la planta de hospitalización, en la UCI o en la unidad de cuidados intermedios. Un retraso en la identificación de la gravedad y, en consecuencia, un tratamiento y cuidados subóptimos desde la llegada del paciente al hospital y su traslado a la UCI se asocia con un aumento de la mortalidad (Torres A et al, 2013). Se han desarrollado escalas pronósticas de gravedad, cuyo propósito es clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de la probabilidad de fallecer a los 30 días o de precisar un tratamiento más agresivo, como ventilación asistida o administración de fármacos vasopresores.

Las escalas pronósticas más conocidas son el *Pneumonia Severity Index* (PSI) (Fine MJ, 1997) y CURB65 (Lim Ws, 2003), acrónimo de *Confusion* (confusión), *Urea* (urea >7 mmol/L), *Respiratory rate* (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min), *Blood pressure* (presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg o sistólica <90 mmHG) y *age* ≥ 65 years (edad ≥ 65 años).

1.7.1. *Pneumonia Severity Index* (PSI)

Para el cálculo del PSI se utilizan 20 variables de forma ponderada que incluyen edad, sexo, comorbilidades, signos vitales y alteraciones analíticas y radiológicas. Según la puntuación total se estratifica a los pacientes en 5 clases (I-V) o categorías en función del riesgo de mortalidad a los 30 días. Las clases I-III corresponden a pacientes con neumonía leve (riesgo de muerte bajo, entre 0,1–2,8%), la clase IV a pacientes con riesgo intermedio (riesgo de muerte entre 8,2–9,3%) y la clase V a pacientes con riesgo elevado (riesgo de muerte entre 27–31%). Se recomienda tratamiento ambulatorio en las clases I-II, salvo que exista hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o saturación de oxígeno <90%), observación en

unidades de corta estancia en la clase III e ingreso hospitalario en las clases IV-V. Dicha escala se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Estratificación de riesgo según el PSI (Puntuación Fine)

	Puntuación	
Edad hombres	Años	
Edad mujeres	Años - 10	
Asilo o residencia	+ 10	
Neoplasia	+ 20	
Hepatopatía	+ 30	
Insuficiencia cardíaca	+ 10	
Enfermedad cerebro vascular	+ 10	
Enfermedad renal	+ 10	
Estado mental alterado	+ 20	
Frecuencia respiratoria > 30 por minuto	+ 20	
Tensión arterial sistólica < 90 mmHg	+ 20	
Temperatura < 35 o > 40°C	+ 15	
Frecuencia cardíaca ≥ 125 por minuto	+ 10	
pH arterial < 7.35	+ 30	
BUN ≥ 30 mg/dL	+ 20	
Sodio < 130 mEq/L	+ 20	
Glucosa > 150 mg/dL	+ 10	
Hematocrito < 30%	+ 10	
pO ₂ < 60 mmHg	+ 10	
Derrame pleural	+ 10	
Clase de riesgo Fine	Puntuación	Muerte a los 30 días
Clase I	Si < 50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hepática o renal	0.1 %
Clase II	< 70	0.6 %
Clase III	71-90	0.9 – 2.8 %
Clase IV	91-130	8.2 – 9.3 %
Clase V	> 130	27 – 29.2 %

1.7.2. CURB-65

La *British Thoracic Society* desarrolló inicialmente la escala CURB (Neil AM, 1996) y posteriormente *Lim y Cols.* (Lim Ws, 2003) la rediseñaron incorporando la edad y modificaron ligeramente el acrónimo inicial sustituyéndolo por CURB-65. El cálculo de la puntuación final se realiza sumando un punto por cada variable presente, con un rango entre 0 y 5 puntos. Esta escala estratifica a los pacientes en tres grupos o clases de riesgo: 0–1 bajo riesgo (mortalidad 1,5%), 2 riesgo intermedio (mortalidad 9,2%) y 3–5 alto riesgo (mortalidad 22%). Se recomienda el ingreso hospitalario cuando la puntuación es > 1 , sobre todo si existen otros factores asociados de gravedad como hipoxemia o afectación multilobar en la radiografía de tórax.

1.7.3. CRB-65

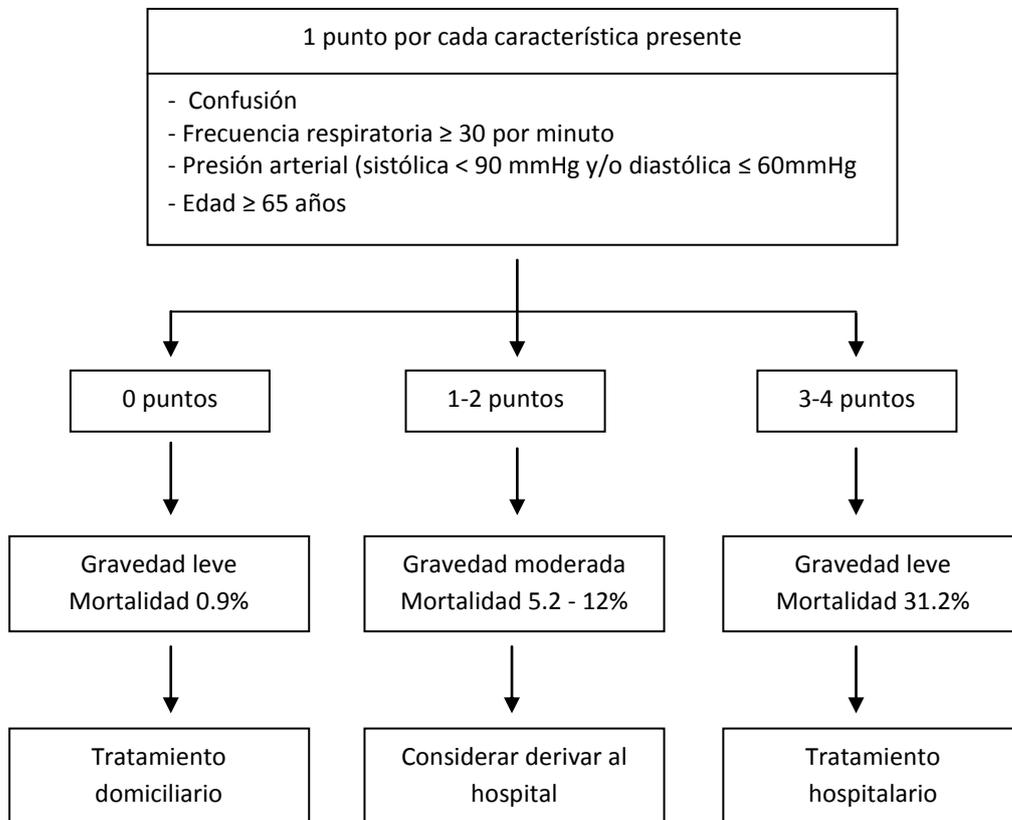
La facilidad para aplicar las escalas de gravedad es fundamental, sobre todo a nivel de atención primaria. En dicho ámbito, además de la sencillez es imprescindible que no incorporen variables analíticas, dada su posible falta de disponibilidad en este medio. Por ello, la escala más adecuada es la CRB-65, una variante reducida del CURB-65 en la que se ha eliminado la variable “urea” y que ha demostrado una excelente capacidad para agrupar a los pacientes en grupos de riesgo en función de la mortalidad (Bauer et al, 2006). Una puntuación de 0 puntos se relaciona con una mortalidad del 0,9%, 1 punto con una mortalidad del 5,2%, 2 puntos con una mortalidad del 12% y en el caso de que la puntuación sea de 3 o 4 puntos, la mortalidad se eleva hasta el 31,2% (Bauer et al, 2006) (Figura 1).

Se pondera 1 punto por variable, de tal forma que los pacientes con ≥ 1 deberían ser remitidos al hospital para completar su evaluación.

El CRB-65 es una escala ampliamente utilizada a nivel mundial. No solo en el ámbito de atención primaria, sino también en pacientes hospitalizados, por ser la más simple de aplicar ya que no incluye parámetros analíticos. Un metaanálisis (Chalmers JD, 2010) realizado con el objetivo de comparar la utilidad y la eficacia de diversas escalas pronósticas en la neumonía (PSI, CURB-65 y CRB-65), no encontró diferencias

significativas entre ellas, de forma que el CRB-65 es, al menos, igual de válida que las demás.

Figura 1. Escala CBR-65 para estratificación de la gravedad de la neumonía



1.8. Tratamiento antimicrobiano

Por el momento y hasta que no se disponga de medios diagnósticos rápidos y con una sensibilidad y especificidad considerables, el tratamiento inicial de la neumonía es empírico en la mayoría de pacientes. Los resultados de estudios prospectivos aleatorizados que han comparado el tratamiento antimicrobiano empírico con el tratamiento dirigido basado en los resultados de pruebas rápidas (antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) no han demostrado diferencias en la evolución de los pacientes (Falguera M, 2010).

En general, la elección del tratamiento empírico se fundamenta en los microorganismos que causan neumonía y en los patrones locales de susceptibilidad

antibiótica a dichos microorganismos. La decisión del tipo de tratamiento antibiótico depende de la gravedad de la neumonía y de los factores de riesgo del paciente (Woodhead M, 2011; Lim WS, 2009) (tabla 4)

1.8.1. Tratamiento de pacientes ambulatorios

En el caso de los pacientes con neumonía que no requieren ingreso hospitalario y pueden ser tratados ambulatoriamente, el tratamiento antimicrobiano debe cubrir las etiologías principales, es decir, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*. Los estudios clínicos demuestran claramente que la administración de un beta-lactámico más un macrólido o una quinolona sola tienen la misma eficacia clínica (Mandell LA, 2007). Por lo tanto, debería recomendarse la asociación de amoxicilina o amoxicilina con ácido-clavulánico más azitromicina o claritromicina, o bien levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia. El uso de una cefalosporina oral (cefditoren) sería una alternativa para asociar a los macrólidos.

1.8.2. Tratamiento de pacientes ingresados en unidades convencionales

La mayoría de pacientes ingresados en el hospital cumplen criterios adecuados de hospitalización según las escalas PSI o CRB65, pero siempre hay un porcentaje de pacientes que por diversas razones se ha decidido ingresar cuando podrían haber sido tratados ambulatoriamente. En base a las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano, se considera que todos los pacientes cumplen teóricamente los criterios de ingreso para este grupo. Asimismo, puede haber pacientes que cumplan criterios de ingreso en UCI y estén hospitalizados en una planta convencional. Dado que en este caso se podrían beneficiar de una terapia antibiótica más agresiva es aconsejable administrar una combinación de antibióticos en lugar de monoterapia. Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha en este grupo de pacientes no demuestran diferencias en la eficacia clínica al comparar la combinación de un agente beta-lactámico con un macrólido frente a una quinolona en monoterapia (Torres A, 2012). Sin embargo, los estudios publicados incluyen pocos pacientes de la clase de riesgo V de la escala PSI que son los que presentan una mayor mortalidad y un mayor porcentaje de falta de respuesta (Torres A, 2008). Por lo tanto, la evidencia científica respecto a la eficacia de un antibiótico beta-

lactámico asociado a un macrólido frente a una quinolona es limitada. Así pues, para los pacientes con neumonía que ingresan en una sala de hospitalización, el tratamiento empírico recomendable sería el siguiente: a) administración de una quinolona en monoterapia (levofloxacino o moxifloxacino por vía oral o intravenosa) o b) combinación de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina – ácido clavulánico con un macrólido.

1.8.3. Tratamiento de pacientes que precisan ingreso en UCI

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

1.8.4. Sospecha clínica de neumonía por anaerobios y neumonía aspirativa

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

1.8.5. Sospecha de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*

Hasta el momento presente, se recomienda tratar a los pacientes con sospecha de infección por *P. aeruginosa* con la asociación de dos antibióticos. Se ha observado que la incidencia de neumonía por *P. aeruginosa* es inferior a lo que inicialmente se había creído (Dambrava PG, 2008; von Baum, 2010), ya que buena parte de estas neumonías corresponden a neumonías asociadas a cuidados de la salud (HCAP). Sin embargo, y excluyendo a esta población, aún pueden existir pacientes con neumonía grave por *P. aeruginosa* en los que, además, la mortalidad está aumentada. En los pacientes con EPOC avanzada (FEV1 < 30%) o con bronquiectasias generalizadas y que hayan recibido antibióticos de forma repetida en el último año es recomendable el tratamiento antibiótico empírico para cubrir este microorganismo. Además de administrar una combinación de antibióticos, se debe cubrir a *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*. La combinación de un carbapenem (meropenem o imipenem) o piperacilina-tazobactam con levofloxacino es probablemente la más indicada en la actualidad, aunque existen otras posibilidades (tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento antimicrobiano de la neumonía según la situación clínica (Torres A et al, 2013)

Tratamiento ambulatorio	Moxifloxacino o levofloxacino 5-7 días Amoxicilina o amoxicilina-clavulánico (7 días) ± macrólidos (azitromicina 3-5 días o claritromicina 7 días). Cefditoren es una alternativa cuando no pueden administrarse amocilina ni quinolonas.
Tratamiento cuando se precisa ingreso hospitalario	Cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o amoxicilina-clavulánico + macrólido (azitromicina o claritromicina). Moxifloxacino o levofloxacino en monoterapia Duración del tratamiento entre 10-14 días. Todos, excepto moxifloxacino y levofloxacino, han de iniciarse por vía endovenosa.
Tratamiento cuando se precisa ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI)	Cefalosporina no antipseudomónica a dosis altas (ceftriaxona 2g/24h + cefotaxima 2g/6-8h) + macrólido (azitromicina 500mg/24h o claritromicina 500mg/12h) o levofloxacino a dosis altas. Todos por vía endovenosa Duración del tratamiento de 7 a 14 días
Sospecha de broncoaspiración	Amoxicilina-clavulánico durante 14 días o Moxifloxacino, ertapenem o clindamicina
Sospecha de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam o cefepime o carbapenem (imipenem o meropenem) + quinolona (ciprofloxacino o levofloxacino, los 2 a dosis elevadas). O bien aminoglucósido (tobramicina o amikacina) en lugar de quinolona. Duración del tratamiento de 14 días

2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

2.1. Definición

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo, causada por una reacción inflamatoria frente a sustancias inhaladas, fundamentalmente el humo del tabaco. La exposición a otros tóxicos inhalados también puede producir EPOC, pero esta causa es muy poco frecuente en nuestro medio.

Esta es una definición que resume las aportadas por diferentes sociedades científicas: SEPAR (Sociedad Española de neumología y Cirugía Torácica), SEMFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria), GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), NICE (National Institute for Clinical Excellence), ATS/ERS (American Thoracic Society /European Respiratory Society) (tabla 5).

Tabla 5. Definición de EPOC según diversas sociedades científicas

NORMATIVA	DEFINICIÓN
GOLD	La EPOC es un estado patológico caracterizado por una limitación del flujo aéreo que no es plenamente reversible. La limitación del flujo aéreo suele ser progresiva y asociarse a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones frente a partículas o gases nocivos.
ATS	La EPOC es un estado patológico que se caracteriza por la presencia de una obstrucción al flujo aéreo debida a una bronquitis crónica o enfisema, puede acompañarse de una hiperreactividad de las vías respiratorias y puede ser parcialmente reversible.
ERS	La EPOC es un trastorno caracterizado por una reducción del flujo espiratorio máximo y un vaciado pulmonar forzado lento, características éstas, que no se modifican de forma notable a lo largo de varios meses. La mayor parte de la limitación del flujo aéreo es lentamente progresiva e irreversible.
BTS	La EPOC es un trastorno crónico y lentamente progresivo, caracterizado por una obstrucción del flujo aéreo (reducción del FEV1 y del cociente FEV1/FVC) que no se modifica de manera notable a lo largo de varios meses. La mayor parte del deterioro de la función pulmonar es fijo, aunque puede obtenerse una cierta reversibilidad con un tratamiento broncodilatador.
NICE	La EPOC se caracteriza por la existencia de una obstrucción al flujo aéreo. Dicha obstrucción es generalmente progresiva, no completamente reversible y no cambia de manera marcada durante varios meses de seguimiento. La enfermedad está causada, fundamentalmente, por el tabaco.
SEMFYC	La EPOC es un trastorno permanente y lentamente progresivo caracterizado por una disminución del flujo en las vías aéreas, causado por la existencia de bronquitis crónica y enfisema pulmonar. La disminución del flujo puede ser parcialmente reversible y puede mejorar algo con el tratamiento. El tabaco es la causa principal de la EPOC.
SEPAR	La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del FEV1 y de la relación FEV1/FVC) causada, principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco.

2.2. Patogenia y fisiopatología

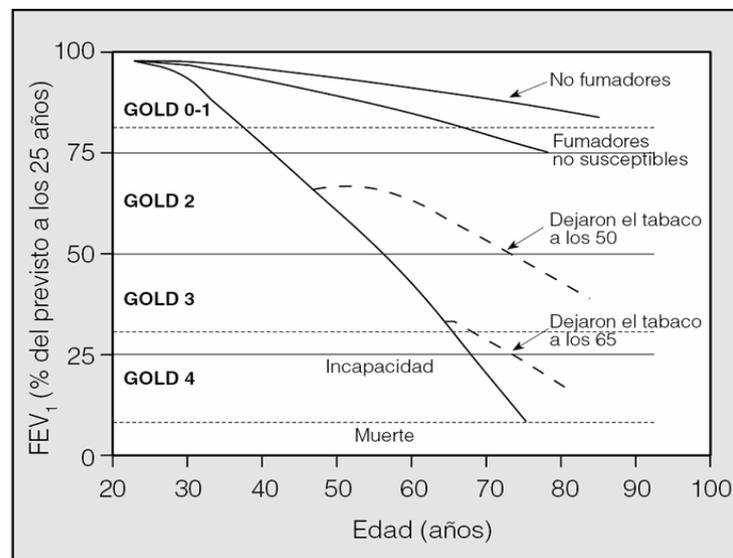
La patogénesis de la EPOC, se origina como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la vía aérea, al parénquima y al entramado vascular pulmonar. Los macrófagos, los linfocitos T (a expensas de los CD8 fundamentalmente), y los neutrófilos, están aumentados en el parénquima pulmonar. Diversos mediadores de la inflamación como la interleucina 8, el leucotrieno B4 y el factor de necrosis tumoral alfa,

liberados por las células inflamatorias, son capaces de originar, desarrollar y mantener la inflamación, dañando las diferentes estructuras pulmonares.

Además de la inflamación, ya descrita, el desequilibrio entre las enzimas proteolíticas y las antiproteásicas en el pulmón, junto al estrés oxidativo, completan los tres procesos fundamentales que intervienen en la patogenia de la EPOC.

Los factores más importantes que inducen inflamación pulmonar son el consumo de tabaco, de una forma directa sobre el parénquima pulmonar, y la exposición a gases y a partículas nocivas inhaladas. Si bien es verdad que otros factores de riesgo pueden influir en el origen y desarrollo de la EPOC, la escasez de estudios disponibles hace que su relevancia sea mínima en la actualidad. La relación entre el consumo de tabaco y la progresión de la enfermedad queda reflejada en la figura 2.

Figura 2. Caída del FEV₁ con la edad, en fumadores susceptibles y no susceptibles de presentar EPOC (Fletcher C et al, 1977). Las líneas horizontales indican la clasificación GOLD sobre estas tendencias.



FEV₁: Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

2.3. Epidemiología

2.3.1. Prevalencia

La reciente publicación del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la Carga Mundial de Enfermedades (*Global Burden of Disease Study —GBD*) 2010 (Miravittles M et al, 2014) actualiza las estimaciones mundiales anteriores en EPOC y otras enfermedades respiratorias. En general, las enfermedades respiratorias crónicas representaron el 6,3% de los YLD (años vividos con enfermedad, o *years lived with disease*) mundiales, y su mayor contribuyente es la EPOC (29,4 millones de YLD). Además, las enfermedades respiratorias crónicas como grupo, representaron el 4,7% de los DALY (años de vida perdidos ajustados por discapacidad, o *disability-adjusted lost years*) global (Murray CJ et al, 2012).

Respecto a la EPOC, la actualización del GBD 2010 indica un incremento del número de personas con EPOC desde la anterior cifra en 1990 de 210 millones de personas con EPOC en todo el mundo, a la actual de 328.615.000 con EPOC (168 millones en varones y 160 millones en mujeres) (Miravittles M, 2014).

Una publicación del estudio EPI-SCAN (Miravittles M et al, 2009) estima que, actualmente, entre los 21,4 millones de españoles con una edad entre 40 y 80 años hay 2.185.764 que presentan EPOC. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571.868 varones y 628.102 mujeres. Comparado con el estudio IBERPOC (Sobradillo-Peña V et al, 1999), el infradiagnóstico de EPOC en España se redujo solo levemente del 78 al 73%, aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento de la EPOC en España, del 81 al 54% ($p < 0,05$) (Miravittles M, 2012). Y ya que el 73% aún no está diagnosticado, puede decirse que más de 1.595.000 españoles aún no lo sabe y, por tanto, no recibe ningún tratamiento para su EPOC (Miravittles M et al, 2014).

2.3.2. Morbimortalidad

En el *ranking* mundial de causas de muerte, las enfermedades respiratorias representan 4 (o 5) puestos dentro de los 10 primeros. La EPOC subió del cuarto puesto en 1990 al tercero en 2010, justo por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente

cerebrovascular, mientras que las traqueobronquitis son ahora ya la cuarta causa de muerte, el cáncer de pulmón la quinta y la tuberculosis la décima.

La mortalidad por EPOC en España, comparando las tasas ajustadas por población mundial, muestra una tendencia a la disminución durante la última década, tanto en hombres como en mujeres (Miravittles M, 2012).

2.4. Etiología

Pese a la aceptación de que su origen es multifactorial, el tabaquismo activo es el factor principal en el desarrollo de la enfermedad con diferencia sobre los demás, según todas las normativas publicadas. Sin embargo, al no desarrollar la patología todos los sujetos fumadores, es incuestionable afirmar que existen otros factores que interaccionan para aumentar la susceptibilidad del individuo que finalmente desarrolla la enfermedad. Básicamente se habla de 3 etiologías:

2.4.1. Consumo de tabaco

Desde la década de 1950 se conoce que el tabaco es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de EPOC, y su relación causal ha sido establecida a través de numerosos estudios prospectivos de cohortes, entre ellos el British Medical Research Council (Fletcher C et al, 1977) y el Framingham Heart Study Offspring (Kohansal R et al, 2009).

En estudios de cohortes prospectivos se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores está entre el 25 y el 30% (Miravittles M, 2012). Además, se ha demostrado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado de tabaco, de tal forma que el riesgo pasa del 26% en los fumadores de 15-30 paquetes al año, al 51% en los fumadores de más de 30 paquetes al año (Miravittles M et al, 2009).

2.4.2. Tabaquismo pasivo

Una proporción de casos de EPOC ocurre en personas que no han fumado nunca. Entre estas personas no fumadoras (Salvi SS et al, 2009) el tabaquismo pasivo es un factor

de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la EPOC. Diversos estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC (Miravittles M, 2012). El estudio más definitivo que relaciona tabaquismo pasivo con EPOC se ha realizado en Guanzhou, China (Yin P, et al 2007). Se trata de un estudio en más de 6.000 participantes no fumadores. La mayoría (un 89,6%) eran mujeres y la media de edad fue de 61 años. Más de la mitad de los participantes afirmó ser fumador pasivo, y la duración del tabaquismo pasivo resultó directamente relacionada con el riesgo de EPOC. En nuestro medio se ha evaluado la repercusión de la exposición pasiva al tabaco sobre la función pulmonar de niños y adolescentes (González FJ, et al 2007), concluyendo que los parámetros espirométricos fueron significativamente inferiores entre los niños con algún progenitor fumador.

2.4.3. Quema de combustible biomasa

En diversas revisiones sistemáticas se han identificado la biomasa y otros combustibles para uso en la calefacción o la cocina en países en vías de desarrollo como factor de riesgo de la EPOC en áreas rurales (Miravittles M, 2012). En España se ha documentado un aumento del riesgo de ingreso por EPOC en mujeres que habían estado expuestas de forma significativa en su infancia y su juventud al humo de leña o de carbón. Este riesgo fue independiente del tabaquismo (Orozco-Levi M et al, 2006). Los antecedentes de exposición al humo de leña o carbón deben interrogarse, en particular en personas con obstrucción crónica al flujo aéreo no fumadoras o con escasa exposición al tabaco.

El resto de factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de la EPOC, se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la EPOC

GRADO DE CERTEZA	FACTORES AMBIENTALES	FACTORES DEL HUÉSPED
Establecido	- Tabaco - Algunas exposiciones laborales	- Déficit de alfa-1 antitripsina
Buena evidencia	- Polución (SO ₂ y partículas) - Bajo nivel socioeconómico - Alcohol - Fumadores pasivos - Otras exposiciones laborables	- Bajo peso al nacer - Infecciones en la infancia - Atopia (aumento IgE) - Hiperreactividad bronquial - Historia familiar
Supuesta	- Infección por adenovirus - Deficiencia dietética de vitamina C	- Predisposición genética - Grupo sanguíneo A - Ausencia de secreción de IgA

Dado que este trabajo se centra en las neumonías y en las bronquitis, concretamente en las bronquitis agudas y las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no se describirán aspectos como los fenotipos clínicos de la EPOC ni el tratamiento en pacientes con EPOC estable ya que no es objetivo de este estudio.

2.5. Tratamiento farmacológico de la agudización de EPOC

2.5.1. Definición de agudización

Se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios referidos, que son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen y/o cambios en el color del esputo (Miravittles M, 2012). Estos episodios de inestabilidad favorecen la progresión de la enfermedad, disminuyen la calidad de vida de los pacientes, aumentan el riesgo de defunción y son la causa de un consumo significativo de recursos sanitarios. Estas exacerbaciones se deben a infecciones bacterianas y virales y a factores estresantes medioambientales, pero no hay que olvidar que otras enfermedades concomitantes como las cardiopatías, otras enfermedades pulmonares

(como la embolia pulmonar, la aspiración o el neumotórax) y otros procesos sistémicos, pueden desencadenar o complicar estas agudizaciones. En la fisiopatología de las exacerbaciones los dos factores que más influyen son la hiperinsuflación dinámica y la inflamación local y sistémica.

Las agudizaciones, en función de las características clínicas que tengan, se clasificarán en varios estadios de gravedad, que determinarán el tratamiento a seguir (Tabla 7).

Tabla 7. Criterios para establecer la gravedad de una agudización de EPOC (Miravittles M, 2012)

Agudización muy grave (o amenaza vital)	Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Parada respiratoria - Disminución del nivel de consciencia - Inestabilidad hemodinámica - Acidosis respiratoria grave (pH < 7,30)
Agudización grave	Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital: <ul style="list-style-type: none"> - Disnea 3-4 de la escala mMRC - Cianosis de nueva aparición - Utilización de musculatura accesoria - Edemas periféricos de nueva aparición - SpO₂ < 90% o PaO₂ < 60 mmHg - PaCO₂ > 45 mmHg (paciente sin hipercapnia previa) - Acidosis respiratoria moderada (pH 7,30-7,35) - Comorbilidad significativa grave^a - Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.)
Agudización moderada	Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores: <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ basal < 50% - Comorbilidad cardíaca no grave - Historia de 2 o más agudizaciones en el último año
Agudización leve	No se debe cumplir ningún criterio previo

2.5.2. Broncodilatadores

En la agudización de la EPOC, de cualquier intensidad, la principal intervención consiste en la optimización de la broncodilatación, aumentando la dosis y/o la frecuencia de los broncodilatadores (McCrary DC et al, 2012).

Broncodilatadores de acción corta. Son los de elección para el tratamiento de la agudización. Se deberán emplear fármacos de acción corta y rápida como los agonistas beta-2 adrenérgicos (salbutamol y terbutalina), y se pueden añadir al tratamiento, si fuera necesario, los anticolinérgicos de acción corta (ipratropio). Para administrar los fármacos inhalados durante la agudización se pueden utilizar dispositivos presurizados de dosis medida (pMDI) con cámara de inhalación o nebulizadores. En una revisión sistemática sobre las formas de administración de los broncodilatadores de acción corta

se concluye que cuando la técnica inhalatoria es buena, no hay diferencias significativas sobre el FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) entre los cartuchos presurizados con o sin cámara espaciadora y los nebulizadores (Miravittles M, 2012).

Broncodilatadores de larga duración. Los broncodilatadores de larga duración constituyen el tratamiento de mantenimiento y su eficacia en la agudización no está suficientemente documentada (Di Marco F et al, 2006). Sin embargo, es importante recordar que si el paciente ya utiliza BDLA para el control de su enfermedad de base, estos no deberán suspenderse durante el tratamiento de la agudización.

Metilxantinas. Las teofilinas no se recomiendan habitualmente para el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC. En una revisión sistemática se observó que las metilxantinas en pacientes con EPOC moderada-grave no mejoraron de forma importante el curso clínico de las agudizaciones, mostrando escasos beneficios sobre la función pulmonar (FEV1), con una incidencia significativa de efectos secundarios (náuseas y vómitos) (Miravittles M, 2012).

2.5.3. Antibioterapia

Se recomienda utilizar un antibiótico durante una agudización siempre que aparezca un cambio en el color del esputo, como expresión indirecta de posible infección bacteriana (Miravittles M et al, 2014). En la agudización moderada o grave también estará indicado cuando, en ausencia de purulencia, haya incremento de la disnea y del volumen del esputo. En las agudizaciones muy graves, cuando el paciente requiere asistencia ventilatoria, la cobertura antibiótica es obligada, ya que ha demostrado reducir la incidencia de neumonía secundaria y también disminuir de forma significativa la mortalidad (Miravittles M et al, 2014).

En la tabla 8 se indican cuáles son los principales antibióticos que se utilizarán durante una agudización de EPOC. Esta elección dependerá del conocimiento de las especies bacterianas involucradas, las resistencias antibióticas locales, la gravedad de la propia agudización y el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 9). Este riesgo se define por el uso de más de 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año,

una función pulmonar con un FEV1 < 50% del predicho, la presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable o en una agudización previa (Miravittles M, 2012).

Tabla 8. Características de los principales antibióticos usados en las exacerbaciones de la EPOC (Miravittles M, 2012)

Antibiótico	Dosis recomendada	Vía de administración	Duración del tratamiento
Amoxicilina-ácido clavulánico	875/125 mg/8 h	v.o.	7 días
	2,000/125 mg/12 h	v.o.	
	1-2 g/200 mg/6-8 h	i.v.	
Cefditoren	200-400 mg/12 h	v.o.	5 días
Maxifloxacino	400 mg/24 h	v.o.	5 días
Levofloxacino	500 mg/12-24 h	v.o./i.v.	7 días
Ciprofloxacino	750 mg/24 h	v.o.	10 días
	400 mg/12 h	i.v.	
Ceftriaxona	1-2 g/12-24 h	i.v.	7 días
Cefotaxima	1-2 g/6-8 h	i.v.	7 días
Ceftazidima	2 g/8 h	i.v.	7 días
Cefepima	2 g/8 h	i.v.	7 días
Piperacilina-tazobactam	4/0,5 g/6 h	i.v.	7 días
Imipenem	0,5-1 g/6-8 h	i.v.	7 días
Meropenem	0,5-1 g/6-8 h	i.v.	7 días

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. V.o: Vía oral. v.i: Vía intravenosa

Tabla 9. Uso de antibióticos en las agudizaciones de la EPOC según la gravedad de la exacerbación (Miravittles M, 2012)

Gravedad de la agudización	Gérmenes	Antibiótico de elección	Alternativas
Agudización leve	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Cefditoren Maxifloxacino Levofloxacino
Agudización moderada	Igual que grupo A + <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina, Enterobacterias	Maxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-ácido clavulánico
Agudización grave-muy grave sin riesgo de infección por <i>Pseudomona</i>	Igual que grupo B	Maxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima
Agudización grave-muy grave con riesgo de infección por <i>Pseudomona</i>	Igual que grupo B + <i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino Levofloxacino a dosis altas ^a	β -lactamasa con actividad antipseudomona ^b

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

2.5.4. *Corticoides sistémicos*

Los corticoides sistémicos han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir los fracasos terapéuticos (Singh JM, 2002; Walters JA et al, 2009). En las agudizaciones moderadas y en las graves-muy graves deberá emplearse una tanda corta de corticoides sistémicos durante 7-10 días, aunque un estudio reciente (Leuppi JD et al, 2013), sugiere que la duración podría ser menor, incluso de sólo 5 días. También se valorará el uso de estos fármacos en los pacientes con agudizaciones leves que no responden satisfactoriamente al tratamiento inicial.

Se recomienda administrar 0,5 mg/kg/día por vía oral (máximo de 40 mg/día) de prednisona o equivalentes hasta obtener la mejoría clínica, y suspender el tratamiento lo antes posible (Miravittles M, 2012).

2.5.5. *Corticoides inhalados*

En dos ensayos clínicos aleatorizados (Gunen H et al, 2007; Maltais F et al, 2002) se ha evaluado la utilidad de la budesonida nebulizada en dosis altas (2 mg, 4 veces al día) frente a placebo en pacientes con EPOC hospitalizados por agudización moderada-grave no acidótica y han demostrado mejoría del FEV1 post-broncodilatación (Maltais F et al, 2002) y de la PaO₂ (Gunen H et al, 2007). En ambos casos se ha demostrado que este tratamiento puede ser una alternativa eficaz y segura a los corticoides orales cuando hay exacerbación de los pacientes con EPOC.

2.6. Tratamiento no farmacológico de las agudizaciones

2.6.1. *Oxigenoterapia*

La administración de oxígeno suplementario se considera una de las piezas clave del tratamiento de la agudización grave de la EPOC que cursa con insuficiencia respiratoria. El objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar una PaO₂ para prevenir la hipoxemia de amenaza vital y optimizar la liberación de oxígeno a los tejidos periféricos. Sin embargo, en los pacientes con EPOC, la administración de oxígeno debe realizarse de

forma controlada, ya que en algunos pacientes el principal estímulo del centro respiratorio depende del grado de hipoxemia más que del habitual estímulo hipercápnico. La administración de oxígeno de forma incontrolada puede producir supresión del estímulo respiratorio, carbonarcosis e incluso parada respiratoria (Miravittles M, 2012).

En la práctica clínica se deben administrar bajas concentraciones inspiratorias de oxígeno, del 24 o el 28%, mediante mascarillas de alto flujo tipo Venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos de 2-4 l/min.

Durante las agudizaciones graves o muy graves se deberá realizar una gasometría arterial antes y después de iniciar el tratamiento suplementario con oxígeno, especialmente si cursan con hipercapnia y valorar la necesidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva dependiendo del estado clínico del paciente.

2.6.2. Rehabilitación respiratoria temprana

En pacientes con agudización grave, la rehabilitación respiratoria (RR) tras una agudización ofrece importantes beneficios. En una revisión sistemática reciente (Puhan MA, 2011) se concluye que la RR es efectiva y segura en términos de reducción de ingresos hospitalarios, disminución de la mortalidad y mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con EPOC tras una exacerbación. Las agudizaciones se asocian a disfunción muscular e inactividad física, que son factores de riesgo independientes de ingreso hospitalario. Las estrategias de entrenamiento han mostrado ser factibles y efectivas cuando se implementan tanto durante la agudización (entrenamiento de la resistencia muscular, estimulación neuromuscular) como en los días inmediatamente posteriores al alta hospitalaria.

3. Bronquitis aguda

3.1. Introducción

La bronquitis aguda (BA) es un término clínico que implica una inflamación autolimitada de los bronquios, caracterizada principalmente por tos, en pacientes sin enfermedad pulmonar crónica y en los que se haya descartado neumonía.

La BA afecta aproximadamente a un 5% de la población adulta cada año, con una mayor incidencia durante el invierno y el otoño (Macfarlane et al, 2001; Richard P, 2006).

3.2. Etiología

Los virus son la etiología más frecuente de las bronquitis agudas, aunque solo se puede aislar la etiología exacta en una minoría de pacientes (Freimuth F, 2004). Los virus más frecuentemente aislados son influenza A y B, *parainfluenza*, virus respiratorio sincitial, coronavirus, adenovirus i rinovirus. El *metapneumovirus* humano también ha sido identificado como agente causal en determinados casos (Boivin G, 2002; Bastien N, 2003). Un estudio francés incluyó adultos que habían sido vacunados contra el virus influenza, objetivándose una causa vírica en un 37% de los 164 casos estudiados, de los cuales un 21% fueron atribuidos a rinovirus (Freimuth F, 2004). El hecho de poder aislar el microorganismo concreto depende de varios factores, incluyendo la presencia o ausencia de una epidemia en un momento determinado, la estación del año y el estado vacunal de la población contra el virus influenza.

Las bacterias implicadas en las neumonías adquiridas en la comunidad se han aislado en los cultivos de esputo de una pequeña parte de pacientes diagnosticados de neumonía (Richard P, 2006). Sin embargo, el papel de estas especies en la patogenia de la bronquitis aguda no está claro, ya que las biopsias bronquiales en alguno de estos pacientes no han demostrado invasión bacteriana. Además, existe una elevada tasa de colonización orofaríngea de individuos sanos por algunas de estas especies.

En algunos casos, las bacterias atípicas son una causa importante de BA (*Bordetella pertussis*, *Chlamydoiphila pneumoniae* and *Mycoplasma penumoniae*

(Freimuth F, 2004). Algunos estudios sugieren que *B. pertussis* podría ser la causa del 13 al 32% de casos de pacientes con tos de más de 6 días, aunque en un estudio prospectivo, dicho microorganismo, sólo se aisló en un 1% de los casos de BA (Ward JI, 2005).

3.3. Patogenia

Se cree que la BA refleja una respuesta inflamatoria a la infección del epitelio bronquial. Se ha demostrado la presencia de descamación de las células epiteliales y denudación de la vía aérea a nivel de la membrana basal, así como la presencia de un infiltrado linfocítico, en casos de traqueobronquitis causadas por el virus influenza A (Richard P, 2006). El examen microscópico del epitelio bronquial en las bronquitis agudas, ha mostrado un engrosamiento de la mucosa bronquial en relación a las áreas de inflamación.

3.4. Clínica

Durante los primeros días de la infección, los síntomas de una infección de las vías respiratorias superiores leve, no se puede distinguir de una bronquitis aguda. Sin embargo, en la BA, la tos persiste más de 5 días, y los resultados de los test de función pulmonar pueden llegar a ser patológicos. Un 40% de los pacientes con BA, presentan una reducción significativa del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) o hiperreactividad bronquial, medida con test de provocación bronquial (Richard P, 2006). Estas alteraciones mejoran progresivamente durante las siguientes 5-6 semanas.

La tos tras un episodio de bronquitis aguda persiste durante 10-20 días, pero de forma ocasional puede durar 4 semanas e incluso más. En un ensayo clínico acerca de la eficacia de la vacuna contra *B. pertussis* en el que se incluyeron 2781 pacientes, la duración media de la tos en los episodios de BA fue de 18 días (Ward JI, 2005). La mayoría de autores consideran la tos como un síntoma necesario para el diagnóstico de bronquitis aguda, siendo variable el resto de síntomas.

Aproximadamente un 50% de pacientes con BA refieren producción de esputo purulento. Sin embargo, en personas sanas la producción de esputo purulento se ha

relacionado con la presencia de células desprendidas del epitelio traqueo-bronquial y su valor predictivo positivo para la presencia de enfermedad bronquial disminuye (aproximadamente un 10%) (Richard P, 2006). El esputo, por tanto, puede ser claro, amarillento, verde e incluso hemoptoico, y sus características no se deben considerar como criterio de infección bacteriana.

Otros síntomas incluyen disnea, dolor torácico, escalofríos, aumento de los ruidos respiratorios y febrícula. Cada uno de estos síntomas puede presentarse en distinto grado según el paciente e incluso pueden estar ausentes.

3.5. Diagnóstico

Una historia clínica detallada, incluyendo la existencia de contacto previo con personas enfermas y una exploración física minuciosa, pueden sugerirnos la causa específica y por tanto ayudarnos a establecer un diagnóstico más preciso. En la tabla 10 se describen las características clínicas asociadas a cada etiología concreta.

En la cabecera del paciente, la presencia de tos en ausencia de fiebre, taquicardia o taquipnea, sugieren bronquitis aguda, más que neumonía. De hecho, la presencia de unos signos vitales normales y la ausencia de estertores y egofonía en la auscultación pulmonar, minimiza la probabilidad de neumonía, hasta el punto de hacer innecesarias otras pruebas diagnósticas (Richard P, 2006). Sin embargo, hay que considerar como excepción a esta norma, la presencia de tos en el paciente anciano; la neumonía en este grupo de pacientes a menudo se caracteriza por ausencia de signos y síntomas distintivos.

Tabla 10. Causas reconocidas de bronquitis aguda y tratamientos disponibles
(Richard P et al, 2006)

Patógeno	Características clínicas	Opciones terapéuticas
Virus		
<i>Influenzavirus</i>	Inicio repentino con fiebre, escalofríos, cefalea y tos. Las mialgias son frecuentes y se puede acompañar de miositis, mioglobinuria y elevación de enzimas musculares.	Oseltamivir (Tamiflu®) durante 5 días en dosis de 75mg cada 12h o bien zanamivir (Relenza®) durante 5 días a dosis de 2 inhalaciones cada 12h.
<i>Parainfluenzavirus</i>	Epidemia típica en otoño. Los brotes suelen ocurrir en residencias de ancianos.	No disponible
<i>Virus respiratorio sincitial</i>	La historia familiar es básica: aproximadamente el 45% de los miembros de una familia expuestos a un niño con bronquiolitis acabará infectado. Los brotes ocurren en invierno o primavera. Un 20% de adultos tienen otalgia	No disponible
<i>Coronavirus</i>	Este patógeno puede causar síntomas respiratorios severos en pacientes ancianos.	No disponible
<i>Adenovirus</i>	La infección es clínicamente similar a provocada por influenza, con fiebre de inicio súbito.	No disponible
<i>Rinovirus</i>	La fiebre es infrecuente y los síntomas suelen ser leves	No disponible
Bacterias atípicas		
<i>Bordetella pertussis</i>	Tiene un periodo de incubación de entre 1-3 semanas. Principalmente afecta a adolescentes y adultos jóvenes. En algunas series, del 10 al 20% de pacientes tienen tos con una duración > 2 semanas. La fiebre es infrecuente. Es típica una leucocitosis marcada con predominio de linfocitos.	Los macrólidos son la primera línea de tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina en dosis de 500mg al día el primer día, seguido de 350mg al día durante 2-5 días. • Eritromicina en dosis de 500mg cada 6h durante 14 días • Claritromicina a dosis de 500mg cada 12h durante 7 días Segunda línea de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 1600mg al día o 800mg/12h durante 14 días
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	El periodo de incubación es de 2-3 semanas. Una clínica gradual y progresiva que empeora en 2-3 días diferencia esta infección de las causadas por inflenzavirus.	Azitromicina 500mg al día el primer día seguido de 250mg al día durante 2-5 días o doxiciclina 100mg/12h durante 5 días.
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Periodo de incubación de 3 semanas. El inicio de los síntomas, que incluyen ronquera previa a la aparición de tos, es gradual.	Azitromicina 500mg al día el primer día seguido de 250mg al día durante 2-5 días o doxiciclina 100mg/12h durante 5 días.

Las pruebas microbiológicas deben reservarse para casos específicos sobre la base de sospecha clínica atípica, ya que habitualmente solo muestran crecimiento de microbiota normal. Estudios clásicos demuestran que la práctica de cultivo de secreción nasofaríngea, serología viral y cultivo de esputo no identifican ningún patógeno en más del 66% de los casos. Existen múltiples test de diagnóstico rápido para muchos patógenos causantes de bronquitis aguda. Sin embargo, no todos se utilizan de forma general y su uso rutinario no es eficiente (coste-efectivo). Estos test deberían ser usados cuando la sospecha etiológica sea un patógeno tratable, cuando haya una infección circulando en la comunidad (epidemia) y el paciente presente síntomas y signos sugestivos de dicha infección (per ejemplo, test para diagnóstico del virus influenza A durante los meses de epidemia, en paciente con tos y fiebre). La técnica de la PCR (*multiplex polymerase-chain-reaction*) o los frotis o aspirados nasofaríngeos se han desarrollado principalmente para el diagnóstico de bronquitis agudas causadas por *B. pertussis*, *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*, con una sensibilidad y especificidad clínicamente relevantes, si se compara con cultivos convencionales.

Los estudios de función respiratoria no son necesarios para el diagnóstico de bronquitis aguda; solo están indicados en pacientes con sospecha de patología obstructiva respiratoria o bronquitis aguda de repetición.

La pulsioximetría sirve para valorar el estado clínico de los pacientes pero no cuenta con valor diagnóstico específico.

3.6. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas. En la mayoría de los casos de pacientes sanos, sin patologías de base ni síntomas generales, es suficiente el tratamiento sintomático con antitérmicos, antitusígenos en algunos casos y ocasionalmente broncodilatadores. En pacientes fumadores es imprescindible la supresión del tabaco.

3.6.1. Terapia antimicrobiana

Los antibióticos no están recomendados en la mayoría de casos de bronquitis aguda. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos sugieren que la antibioterapia puede reducir la duración de los síntomas, pero solo de forma moderada. Un metaanálisis de 8 ensayos que incluían pacientes con BA sugirió que se redujo la duración de los síntomas en menos de 1 día (horas) con el uso de eritomicina, doxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol. Los resultados fueron estadísticamente significativos pero clínicamente irrelevantes (Richard P, 2006).

Los resultados de un estudio doble ciego randomizado, que comparaba el uso de azitromicina durante 5 días en 112 pacientes con el uso de vitamina C en 108 pacientes, no mostró diferencias entre ambos grupos respecto a la calidad de vida a los 7 días del tratamiento (objetivo principal) ni en la proporción de pacientes que volvieron antes a realizar sus actividades cotidianas normales (Evans AT et al, 2002).

Una revisión Cochrane de 9 ensayos randomizados acerca del uso de antibióticos, también mostró una reducción significativa aunque irrelevante de la duración de la tos (0,6 días) (Smucny J et al, 2004).

La terapia antimicrobiana podría ser más beneficiosa cuando se identifica como agente causal un patógeno tratable que cuando no se identifica la etiología específica. Por ejemplo, los fármacos anti-influenza (incluyendo oseltamivir i zanamivir) disminuyen la duración de los síntomas en aproximadamente 1 día y por tanto se produce un retorno temprano a las actividades cotidianas.

El tratamiento antibiótico precoz de pacientes con BA causada por infección por *B. pertussis* está indicada para limitar su transmisión, pero (con la excepción de los tratamientos iniciados durante primera semana de síntomas) no existen datos convincentes para apoyar la posibilidad de que la tos sea menos grave o menos prolongada por el uso de antibióticos (Richard P, 2006). Del mismo modo, aunque se ha demostrado que los antibióticos tienen efecto *in vitro* contra *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, no está claro si el tratamiento antibiótico de las bronquitis vinculadas a

estos patógenos influye en el pronóstico o curso clínico de los pacientes. En la tabla 12 se muestran las terapias antimicrobianas para los casos en que éstas están aceptadas.

3.6.2. Otros tratamientos

No se recomienda el uso de antitusígenos de forma rutinaria en pacientes con bronquitis aguda. Las guías clínicas basadas en la evidencia científica, sugieren que no hay suficientes estudios acerca de los efectos de la codeína o del dextrometorfano para el tratamiento de la tos secundaria a BA.

El uso habitual de beta-2-agonistas en el tratamiento de la BA no está avalado por las revisiones sistemáticas o las guías de práctica clínica (Braman SS et al, 2006). Un meta-análisis de 2011 (Becker LA, 2011) de 5 ensayos clínicos randomizados en adultos con bronquitis aguda, demostró resultados mixtos en el uso de beta-2-agonistas. No hubo diferencias significativas en la mejora de la tos a los 7 días de tratamiento entre los pacientes sin enfermedades pulmonares previas. Aun así, una revisión Cochrane que incluyó 418 pacientes, mostró que incluso entre los pacientes con obstrucción al flujo aéreo demostrada, no había datos suficientes que avalaran sus beneficios y que era necesario evaluar el riesgo/beneficio del tratamiento por los efectos secundarios que éste podía tener (Smucny J, 2004).

En la práctica clínica, parece razonable utilizar los corticoides inhalados en los casos en que la tos es muy molesta y prolongada (presencia de tos > 20 días), aunque no hay datos suficientes en los estudios realizados para demostrarlo.

3.7. Pronóstico y complicaciones

En ausencia de enfermedad pulmonar crónica, los síntomas generalmente disminuyen en un periodo de siete a catorce días. Sin embargo, en algunos pacientes la desaparición completa de la tos puede demorarse más. La neumonía es la complicación más frecuente seguida de la sinusitis. Los pacientes con asma pueden presentar un empeoramiento de los síntomas.

En los casos en los que la sintomatología dura más de 2 semanas, hay insuficiencia respiratoria o hemoptisis, se deberían realizar más estudios complementarios para descartar neumonía u otras situaciones que requieran otros tratamientos.

B. INFLAMACIÓN Y BIOMARCADORES

1. Generalidades

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

Los reactantes de fase aguda pueden dividirse en los cambios de la concentración de las proteínas del plasma (tabla 11) y en los cambios fisiológicos, bioquímicos y nutricionales que ocurren en el organismo (tabla 12).

Tabla 11. Proteínas de la fase aguda

Proteínas que aumentan su concentración en plasma	
Sistema del complemento	<ul style="list-style-type: none"> • C3 • C4 • C9 • Factor B • Inhibidor C1 • Proteína fijadora de C4b • Lecitina fijadora de la manosa
Coagulación y sistema fibrinolítico	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinógeno • Plasminógeno • Activador del tejido del plasminógeno • Uroquinasa • Proteína S • Vitronectina • Inhibidor del activador del plasminógeno 1
Antiproteasas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la α-1-proteasa • α-1-antiquimiotripsina • Inhibidor de la tripsina del páncreas • Inhibidores de inter-α-tripsina
Proteínas transportadoras	<ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasmina • Haptoglobina • Hemopexina
Participantes en respuesta inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfolipasa A2 • Lipopolisacárido fijador de proteína • Antagonista del receptor de interleuquina 1 • Factor estimulante de colonias de granulocitos
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C-reactiva • Amiloide A sérico • α-1-glicoproteína ácida • Fibronectina • Ferritina • Angiotensinógeno
Proteínas que aumentan su concentración en plasma	
<ul style="list-style-type: none"> • Albúmina • Transferrina • Transtirretina • α-2-HS-glicoproteína • α-fetoproteína • Globulina fijadora de tiroxina • Factor de crecimiento similar a insulina 1 • Factor XII 	

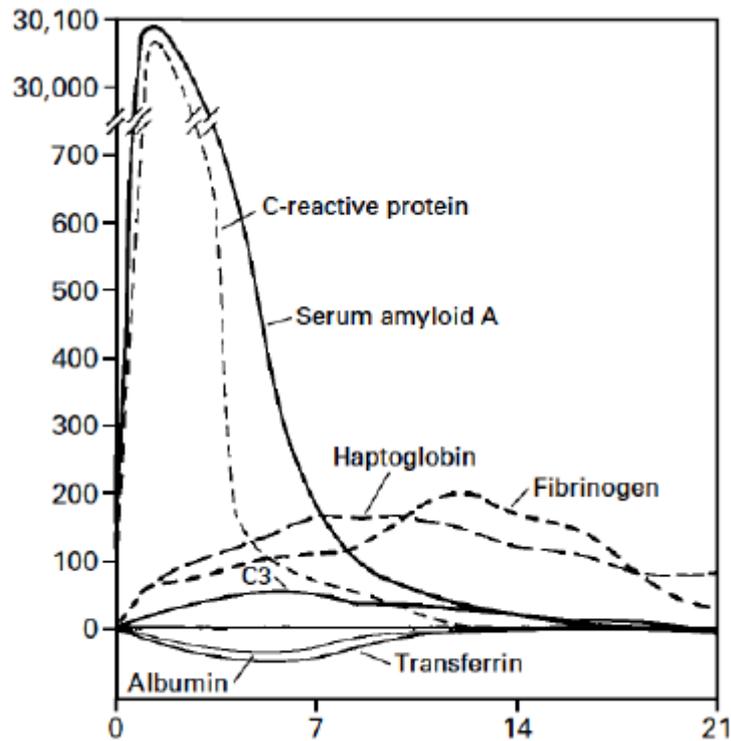
Tabla 12. Otros fenómenos de la fase aguda

Cambios neuroendocrinos	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre, somnolencia, anorexia • Aumento de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina, corticotropina y cortisol • Aumento de la secreción de argina vasopresina • Disminución de la producción de factor de crecimiento similar a insulina 1 • Aumento de la secreción adrenal de catecolaminas
Cambios hematopoyéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de trastornos crónicos • Leucocitosis • Trombocitosis
Cambios metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de músculo y balance nitrogenado negativo • Disminución de gluconeogénesis • Osteoporosis • Aumento de litogénesis hepática • Aumento de lipólisis en tejido adiposo • Disminución de la actividad de lipoproteína-lipasa en el músculo y tejido adiposo • Caquexia
Cambios hepáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la metalotioneína, óxido nítrico sintetasa, hemo-oxigenasa, dismutasa manganeso-superóxido • Disminución de la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa
Cambios en los constituyentes no protéicos del plasma	<ul style="list-style-type: none"> • Hipozincemia, hipoferremia e hipercupremia • Aumento del retinolplasmático y de las concentraciones de glutatión

Una proteína de la fase aguda ha sido definida como aquella cuyas concentraciones plasmáticas aumentan (proteína positiva de la fase aguda) o disminuyen (proteína negativa de la fase aguda) en por lo menos un 25% de su valor normal durante los desórdenes inflamatorios (Morley JJ, 1982). Los cambios en la concentración de las proteínas de fase aguda están dados en gran parte por su producción en los hepatocitos. La magnitud del aumento de la concentración varía desde un 50% en el caso de ceruloplasmina y varios componentes del complemento, hasta 1000 veces su valor normal como en el caso de la proteína C reactiva, amiloide A

sérico y el precursor plasmático del amiloide A (el principal constituyente de los depósitos secundarios del amiloide) (Figura 3).

Figura 3. Modelo de cambios en las concentraciones en plasma de algunas proteínas de la fase aguda después de una inflamación moderada (tomado de Gitlin JD, 1987).



Las situaciones que comúnmente condicionan los cambios en la concentración de las proteínas de la fase aguda incluyen infecciones, traumatismos, cirugía, quemaduras, infartos tisulares y cáncer avanzado. Asimismo, ocurren cambios moderados en la concentración después de ejercicio vigoroso, insolación y parto; y aparecen pequeños cambios tras el estrés psicológico y en algunas enfermedades psiquiátricas. Aunque las concentraciones de los reactantes de fase aguda aumentan conjuntamente, no todas aumentan uniformemente en pacientes con la misma enfermedad. Esta variación indica que los componentes de los reactantes de fase aguda son regulados individualmente, lo que puede ser explicado en parte por las diferencias en el modelo de producción de citoquinas específicas o sus moduladores en diferentes estados fisiopatológicos.

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

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

Además, las citoquinas son componentes de una gran red de señalización en la producción de proteínas de la fase aguda. Los efectos de las citoquinas sobre las células diana pueden ser inhibidos o reforzados por otras citoquinas, por las hormonas y los antagonistas de receptores de citoquinas. Se ha encontrado que las combinaciones de las citoquinas tienen efectos acumulativos, inhibitorios, o sinérgicos (Mackiewicz A, 1991).

La expresión de los genes de las proteínas de fase aguda es regulada principalmente a nivel transcripcional, pero los mecanismos post-transcripcionales también participan. Los cambios post-traslacionales en la glicosilación de las proteínas del plasma durante los estados inflamatorios incluyen alteraciones en la ramificación de oligosacáridos, aumento de la sialilación de orosomucoide, y disminución de galactosilación de IgG (Dube R, 1990). Los cambios en la ramificación de los oligosacáridos son inducidos por citoquinas asociadas a la inflamación, independientemente de sus efectos sobre la producción de proteínas de fase aguda. Finalmente, la eficacia de la secreción de la proteína C-reactiva, un proceso distinto de su síntesis, aumenta considerablemente durante la respuesta de fase aguda.

La fiebre es representativa de los cambios neuroendocrinos que caracterizan la respuesta de fase aguda. A pesar de que varias citoquinas pueden inducir a la fiebre, la interleucina 6 es la interleucina principal que se requiere en los pasos finales para la producción de la fiebre. Sin embargo, las citoquinas no son los inductores exclusivos de la fiebre. Otros cambios neuroendocrinos reflejan la compleja interacción de las citoquinas, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y sistema neuroendocrino. Por ejemplo, las citoquinas asociadas a la inflamación estimulan la producción de la hormona liberadora de corticotropina, con la consecuente estimulación de la producción de corticotropina y el cortisol, estimulando directamente la glándula suprarrenal. La estimulación de la producción de vasopresina arginina por la interleucina 6 puede explicar la hiponatremia que se produce durante algunos trastornos inflamatorios.

Los cambios de comportamiento que a menudo acompañan a la inflamación, como anorexia, somnolencia y letargo, son igualmente inducidos por las citoquinas. En la inflamación se produce aumento de las concentraciones plasmáticas de leptina, probablemente en respuesta a la estimulación de los adipocitos por las citoquinas, lo que también puede contribuir a la anorexia (Sarraf P, 1997).

Las citoquinas asociadas a la inflamación también alteran muchos componentes intracelulares hepáticos, incluyendo la óxido nítrico sintetasa, manganeso superóxido dismutasa y microsomal hemooxigenasa. La interleucina 6 aumenta la producción de la proteína ligadora de metales metalotioneína, con el consecuente aumento de la ligadura de zinc y la hipozincemia. La interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral α disminuyen la expresión de los receptores de la hormona de crecimiento en el hepatocito con la consiguiente disminución de la hormona de crecimiento y las bajas concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento insulínico tipo I (Wolf M, 1996).

La suposición de que los cambios en las concentraciones plasmáticas de proteínas de fase aguda son beneficiosos, se basa en gran medida de las capacidades funcionales conocidas de las proteínas y en la especulación lógica de cómo éstos podrían servir para fines útiles en la inflamación, curación, o en la adaptación a un estímulo nocivo. La inflamación es un proceso complejo que involucra muchos tipos de células y moléculas, algunas de las cuales inician, amplían o mantienen el proceso; así como otras lo atenúan y lo resuelven. Algunas de las moléculas que participan son multifuncionales y contribuyen tanto al aumento como a la disminución de la inflamación en diferentes puntos de su evolución.

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

En contraste, otras proteínas de fase aguda pueden tener acciones antiinflamatorias. Por ejemplo, los antioxidantes: haptoglobina y hemopexina,

protegen contra las especies reactivas de oxígeno. Ambas, el inhibidor de la α 1 proteasa y la α 1 antiqumotripsina, antagonizan la actividad de las enzimas proteolíticas. La α 1 antiqumotripsina también inhibe la generación de anión superóxido. La cicatrización puede ser influenciada por dos proteínas de fase aguda: el fibrinógeno que causa la adhesión de células endoteliales, así como la difusión y proliferación de las células esenciales para la reparación de tejidos; mientras que la haptoglobina participa en la reparación de la herida mediante la estimulación de angiogénesis.

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

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

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

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

Las concentraciones plasmáticas de citoquinas y receptores de citoquinas se han estudiado en pacientes con enfermedades inflamatorias. La medición de citoquinas en el plasma es difícil, en parte debido a su corta vida media y a la presencia de factores de bloqueo. Las concentraciones de interleucina 6 en plasma están elevadas en pacientes con varias enfermedades inflamatorias, pero a excepción de la rapidez con que ocurre el cambio, la medición de plasma de estas concentraciones de

interleucina 6 no tienen ventaja evidente sobre la medición de la PCR. Informes de los distintos patrones de respuesta inmune de las citoquinas en diferentes estadios de enfermedad plantean la posibilidad de que las determinaciones de citoquinas, en última instancia, pueden tener valor diagnóstico. Hasta que estén disponibles estudios adicionales, el alto coste y la disponibilidad limitada, van en contra de la medición de las citoquinas y sus receptores en la práctica clínica.

2. *Biomarcadores en infección respiratoria*

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) son uno de los diagnósticos más frecuentes tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados (Blasi et al, 2012). Son una de las principales causas infecciosas de muerte en el mundo y representan un uso importante de recursos sanitarios.

Los biomarcadores como los leucocitos, la proteína C reactiva (PCR) o la procalcitonina (PCT), reflejan la respuesta del huésped a la infección y son usados habitualmente en la práctica clínica para mejorar el manejo de pacientes con IRTI. Varios estudios se han llevado a cabo o están actualmente en curso para evaluar el papel de diversos biomarcadores para el diagnóstico diferencial, definición de pronóstico, tratamiento y duración de la terapia con antibióticos en las infecciones respiratorias.

Reconocer la presencia, la etiología y la gravedad de la infección, así como la elección del tratamiento y su duración, son con frecuencia importantes retos para el médico tratante. Las manifestaciones clínicas son a veces engañosas y no específicas según la etiología, bacteriana o viral, la respuesta del huésped y la presencia de enfermedades concomitantes. Hay, por tanto, una clara necesidad de encontrar biomarcadores con valor diagnóstico y pronóstico en las IRTI.

3. Proteína C reactiva (PCR)

3.1. Introducción

La PCR es una proteína plasmática altamente conservada filogenéticamente, con homólogos en vertebrados e invertebrados, que participa en la respuesta sistémica a la inflamación. Su concentración plasmática aumenta durante los estados de inflamación, una característica que ha sido muy utilizada para finalidades clínicas. La PCR es una molécula de reconocimiento de patrones, que liga o relaciona las configuraciones moleculares específicas que están típicamente expuestas durante la muerte celular o que se encuentran en las superficies de patógenos. Su rápido crecimiento en síntesis en cuestión de horas después de la lesión del tejido o de la infección, sugiere que contribuye a la defensa del huésped y que esto es parte de la respuesta inmunológica innata.

La PCR fue descubierta en los laboratorios de Oswald Avery durante el proceso de estudio de pacientes con infecciones por *S. pneumoniae*, en el año 1930 (Tillet WS, 1930). En el suero obtenido de estos pacientes durante el inicio de la fase aguda de la enfermedad, se encontró una proteína que podía precipitar el polisacárido C derivado de la pared celular neumocócica. Cuarenta años después, Volanakis y Kaplan identificaron el ligando específico para la PCR en el polisacárido C neumocócico como fosfocolina, parte del ácido teicóico de la pared celular neumocócica (Volanakis JE, 1971). Aunque la fosfocolina fue el primer ligando definido para la PCR, se han identificado un número no despreciable de ligandos distintos que podrían activar la PCR. Además de la interacción con varios ligandos, la PCR puede activar la vía clásica del complemento, estimular la fagocitosis y unirse a los receptores de inmunoglobulinas (FcγR).

En los humanos, los niveles plasmáticos de la PCR pueden aumentar rápidamente y de forma significativa, hasta llegar a 1000 veces su valor normal e incluso más, después de un estímulo inflamatorio agudo, debido en gran medida al aumento de su síntesis por parte de los hepatocitos. La inducción de la PCR es una parte de una imagen más grande de la reorquestración de la expresión génica hepática

durante los estados inflamatorios, en los cuales aumenta la síntesis de muchas proteínas plasmáticas. Por lo menos 40 proteínas plasmáticas se definen como proteínas de fase aguda, en base a los cambios en la concentración circulante de por lo menos un 25% después de un estímulo inflamatorio. Este grupo incluye proteínas de la coagulación, factores del complemento, antiproteasas y proteínas de transporte. Estos cambios contribuyen probablemente a las capacidades defensivas o adaptativas.

3.2. Regulación de la expresión de la PCR

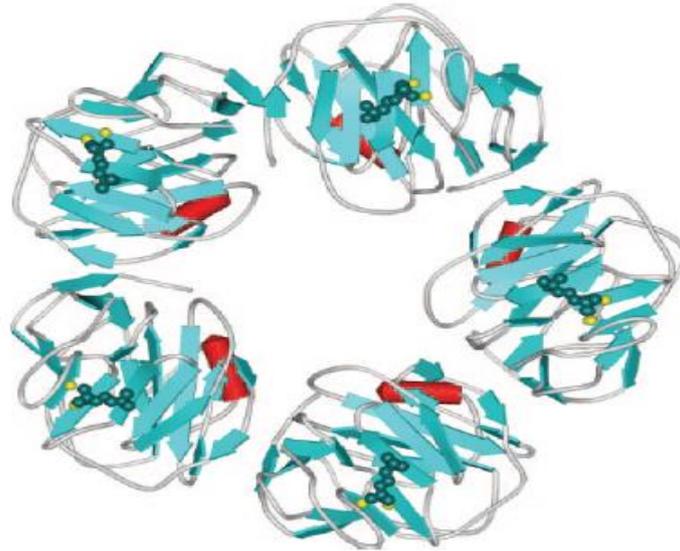
El gen de la PCR, que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 1, contiene solamente un intrón, que separa la región que codifica el péptido señal de la que codifica una proteína madura. La inducción de la PCR en los hepatocitos está regulada principalmente a nivel transcripcional por la citocina interleucina-6 (IL-6), un efecto que puede ser reforzado por la interleucina-1 β (IL-1 β) (Black S, 2004). Ambas, IL-6 e IL-1 β controlan la expresión de muchos genes de proteínas de fase aguda a través de la activación de los factores de transcripción STAT3, los miembros de la familia C/EBP y las proteínas REL (NF- κ B). La regulación única de cada gen de fase aguda se debe a las citocinas, inducida por interacciones específicas de estos y otros factores de transcripción en sus promotores. Por lo tanto, para los genes del fibrinógeno, STAT3, es el factor más importante; para los genes del amiloide A sérico, NF- κ B es esencial y para la PCR, los miembros de la familia C/EBP, C/EBP β y C/EBP δ , son críticos para la inducción. Además de los sitios de unión de C/EBP, la región promotora proximal del gen de la PCR contiene sitios de unión para STAT3 y las proteínas REL. La síntesis extrahepática de la PCR se ha obtenido también a nivel de las neuronas, en placas ateroscleróticas, monocitos y linfocitos. Los mecanismos de regulación de la síntesis en estos lugares son desconocidas, y es poco probable que influyan sustancialmente en los niveles plasmáticos de la PCR.

3.3. Estructura de la proteína

La PCR se compone de cinco protómeros asociados de forma no covalente, dispuestos simétricamente alrededor de un poro central. El término pentraxina se ha

utilizado para describir la familia de proteínas relacionadas con esta estructura. Cada protómero tiene una cara de reconocimiento con un sitio de unión a fosfocolina que consta de dos iones de calcio coordinados adyacentes al bolsillo hidrofóbico (figura 4).

Figura 4. Coestructura cristalina de la proteína C reactiva con fosfocolina



La coestructura cristalina de la PCR con fosfocolina (figura 5), sugiere que Phe-66 y Glu-81 son los dos residuos clave que intervienen en la unión de fosfocolina a la PCR. Phe-66 ofrece las interacciones hidrofóbicas con los grupos metil de fosfocolina, mientras que Glu-81 se encuentra en el extremo contrario de la bolsa donde interactúa con nitrógeno cargado positivamente de colina. La importancia de ambos residuos ha sido confirmada por estudios de mutagénesis.

La otra cara del pentágono es la cara efectora, donde se une el complemento C1q y probablemente también los receptores Fcγ. Una grieta se extiende desde el centro del protómero al poro central del pentámero, y varios residuos situados alrededor de esta grieta han sido considerados críticos para la unión de la PCR a C1q, incluyendo Asp-122 y Tyr-175 (Black S, 2004).

3.4. Efectos *in vitro*

Gracias a los ligandos y a las moléculas efectoras con las que interactúa la PCR existe una mayor comprensión de las funciones biológicas de esta proteína. La

fosfolina se ha encontrado en ciertas especies bacterianas y es un constituyente de la esfingomielina y de la fosfatidilcolina en las membranas eucariotas. No obstante, los cabezas de grupo de estos fosfolípidos en las células normales son inaccesibles para la PCR. Por este motivo la PCR puede unirse a estas moléculas solo con las células dañadas o apoptóticas (Black S, 2004). Además de la fosfolina, la PCR puede unirse a una gran variedad de ligandos, incluyendo fosfoetanolamina, cromatina, histona, fibronectina, ribonucleoproteínas nucleares pequeñas, laminina y policaciones (Black S, 2004).

El ligando unido a la PCR, activa de manera eficiente la vía clásica del complemento a través de la interacción directa con C1q. Hay pruebas que demuestran que la PCR puede interactuar con los receptores de inmunoglobina FcγRI i FcγRII, y así provocar una respuesta en las células fagocíticas. La capacidad de reconocer patógenos con el consiguiente reclutamiento y activación del complemento, así como los efectos sobre las células fagocíticas, constituye un componente importante de la primera línea de defensa del huésped.

El sistema del complemento, que consta de unas 30 proteínas, desarrolla un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped contra agentes infecciosos y en la respuesta inflamatoria. Actualmente se sabe que el complemento puede ser activado por tres vías: la clásica, la alternativa y las vías de la lectina de unión a manosa (Black S, 2004). C1-C9 con los principales componentes de la cascada de activación de la vía clásica, habitualmente iniciada por la unión de complejos inmunes a C1q. La etapa inicial de activación genera productos de escisión de C3 y C4, que actúan como opsoninas. La etapa posterior de activación clásica del complemento implica a C5-C9, que son altamente inflamatorios, generando potentes péptidos quimiotácticos y formando el complejo de ataque a la membrana, que puede provocar la lisis de las bacterias o de las células a las cuales se une.

El efecto neto de todo esto, es que la PCR puede participar en los sistemas de defensa del huésped a la vez que limita los efectos inflamatorios potencialmente nocivos de los componentes del complemento durante la etapa tardía.

3.5. Efectos *in vivo*

A diferencia de los humanos, los niveles plasmáticos de PCR en ratones, pocas veces superan los 2 µg/ml siguiendo estímulos inflamatorios. No se ha reportado la ablación del gen de la PCR murina mediante la recombinación homóloga. Más bien la respuesta de la PCR murina representa una rareza evolutiva, una caída natural que ha sido explotada en una gran variedad de estudios que usan la PCR exógena o transgénica para estudiar los efectos *in vivo* de la PCR.

La capacidad de la PCR para proteger a los ratones contra infecciones bacterianas, producidas por diversas especies, ha sido bien establecida. Estas especies incluyen *S. pneumoniae* (Black S, 2004) y *H. influenzae* (Black S, 2004), que tienen superficies ricas en fosfocolina y *Salmonella entérica serotipo typhimurium*, que no tiene fosfocolina en su superficie, pero sí que tiene fosfoetanolamina, otro ligando de la PCR (Black S, 2004). La protección que se ha observado, está supuestamente mediada a través de la unión de la PCR a fosfocolina y fosfoetanolamina, seguida por la activación de la vía clásica del complemento. Se ha demostrado que la protección de la PCR en ratones infectados por *S. pneumoniae* requiere un sistema del complemento intacto (Black S, 2004) pero no requiere una interacción con FcγRs (Black S, 2004).

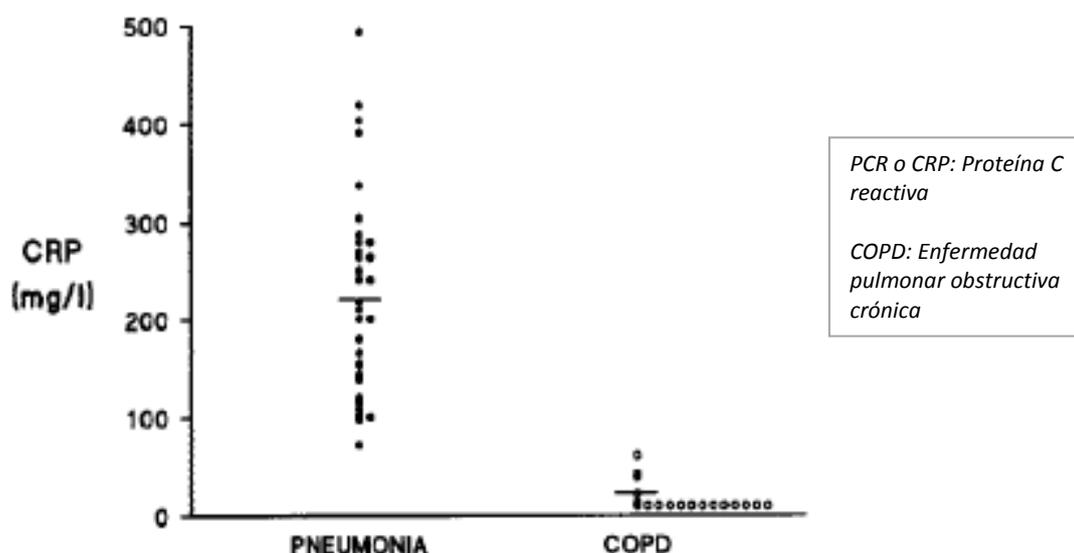
Los efectos protectores de la PCR no se limitan a las bacterias. Se ha demostrado que la PCR juega un papel protector en una gran variedad de condiciones inflamatorias. Por ejemplo se ha relacionado con el retraso de la aparición y el desarrollo de encefalomiелitis alérgica, un modelo animal para estudiar la esclerosis múltiple (Black S, 2004). En un modelo murino de alveolitis inducida por el factor quimiotáctico, también se ha demostrado que la PCR puede inhibir la afluencia de neutrófilos y proteínas en los pulmones (Black S, 2004). La consideración conjunta de estos estudios sugiere que el efecto neto de la PCR en ratones es antiinflamatorio.

4. Eficacia diagnóstica de la proteína C reactiva (PCR) en infecciones respiratorias. Estudios previos.

4.1. Smith et al (1995)

Smith et al (1995) realizaron un estudio retrospectivo para evaluar si los niveles de PCR podían ayudar a diferenciar entre infecciones respiratorias bronquiales y parenquimatosas. Se recogieron 60 pacientes de los cuales 40 fueron diagnosticados de neumonía y 20 de agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AEPOC). Se determinaron los niveles de proteína C reactiva (PCR) al ingreso, junto con otras variables como la temperatura o el recuento de leucocitos. A los pacientes con neumonía se les repitió la determinación de PCR al tercer día de haber empezado el tratamiento antibiótico. Se excluyeron del estudio pacientes con otras patologías intercurrentes que pudieran justificar una elevación de los niveles de PCR en suero y aquellos que tenían otras patologías que justificaran la aparición de un infiltrado en la radiografía torácica. No se incluyeron pacientes con diagnóstico de bronquitis aguda (BA).

Figura 5. Niveles de PCR al ingreso de los pacientes incluidos (Smith et al, 1995)



La mediana de PCR en los pacientes con neumonía fue de 217 mg/L y de 18 mg/L en los pacientes con AEPOC. Se tomaron como mejor punto de corte unos niveles

de PCR > 100 mg/L, observándose que 38 de los 40 (95%) pacientes con neumonía tenían una PCR > 100 mg/L al ingreso. En el grupo de los pacientes con AEPOC solo 7 tuvo niveles elevados de PCR, y ninguno tenía PCR > 100 mg/L (figura 5).

Se concluyó que los niveles de PCR son una herramienta útil para diferenciar entre neumonía y bronquitis. Se consideró la PCR como una herramienta sensible, pero no específica.

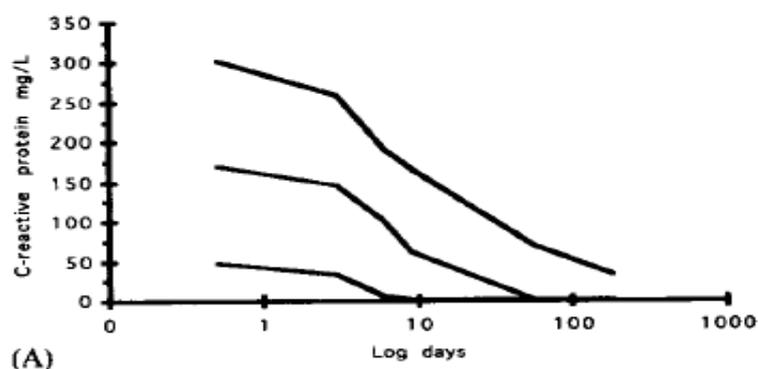
Cabe destacar, como limitaciones del trabajo, que no se incluyeron pacientes con bronquitis aguda y que el estudio fue retrospectivo. Además no se especifican las características operativas obtenidas durante el análisis.

4.2. Hansson et al (1997)

Se trata de un estudio retrospectivo de 97 pacientes diagnosticados de neumonía. Solo se incluyeron pacientes entre 50 y 85 años. Se estudiaron los valores iniciales de PCR de estos pacientes y la velocidad de normalización de dichos valores tras iniciar el tratamiento. Se observó que la mediana de las cifras de PCR al ingreso fue de 154 mg/L. Sólo un 5% de los pacientes tenía en ese momento una PCR < 50 mg/L.

Tras iniciar el tratamiento la PCR disminuyó de forma progresiva hasta su normalización. Al tercer de día de ingreso la mediana de la PCR fue de 112 mg/L, de 69 mg/L al sexto día, de 38 mg/L al noveno día y de 5 mg/L a las 8 semanas del episodio (figura 6).

Figura 6. Mediana y percentiles 5 y 95 para la concentración sérica de la PCR



Concluyeron que la PCR, juntamente con un examen clínico y una radiografía torácica, es una buena herramienta para el diagnóstico, para el seguimiento y para evaluar la respuesta al tratamiento de pacientes con neumonía.

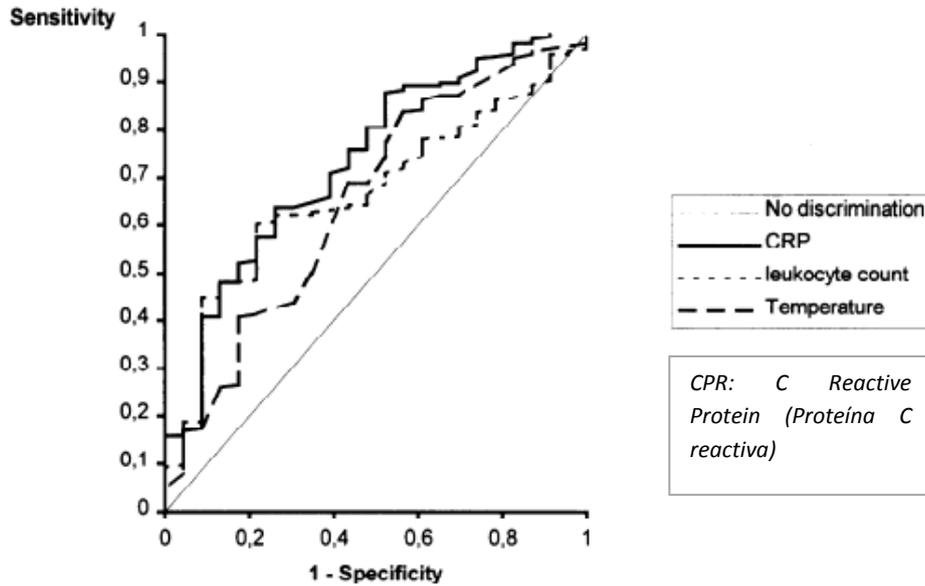
En este estudio no se comparan los niveles de PCR entre pacientes con neumonía y otras infecciones respiratorias, por lo que es básicamente descriptivo. No se proponen puntos de corte de la PCR para el diagnóstico de neumonía.

4.3. Castro A et al (2000)

Este es un estudio prospectivo que tuvo como objetivo principal comparar múltiples variables, entre las que se encuentra la PCR, en pacientes con neumonía y en pacientes con diagnóstico de “no-neumonía”.

Se incluyeron 284 pacientes diagnosticados en urgencias de neumonía. De ellos, 208 fueron finalmente neumonías (diagnóstico en planta de hospitalización). De los 76 restantes, solo se incluyeron en el grupo de no neumonías a 27 pacientes. Se excluyeron AEPOC y otros diagnósticos en los que el tratamiento antibiótico fuera posible.

Figura 7. Curva de eficacia diagnóstica de la PCR, leucocitos y temperatura



Se realizó una curva ROC para comparar la eficacia diagnóstica de neumonía de la PCR, el recuento leucocitario y la temperatura. El área bajo la curva para la PCR fue superior al resto, siendo de 0,76 (95% CI [0,66-0,86]). En el caso de los leucocitos fue de 0,65 (95% CI [0,56-0,75]) y para la temperatura fue de 0,66 (95% CI [0,54-0,78]) (figura 7).

La mediana de los valores de PCR en el grupo de neumonías fue superior a la del grupo de no neumonías, siendo de 188 mg/L y de 88 mg/L respectivamente.

En pacientes con infiltrado en la radiografía de tórax y una PCR > 100 mg/L, la especificidad para el diagnóstico de neumonía fue del 96% con una LR+ de 17,4. Si se elegía un valor > 125 mg/L como punto de corte para la PCR, la especificidad aumentaba hasta el 100%.

Concluyeron que la PCR tiene que ser considerada una herramienta valiosa que ayuda al diagnóstico diferencial de pacientes con neumonía, sobre todo en aquellos casos poco claros clínicamente. Además, la PCR ayudaría a evitar diagnósticos erróneos en los servicios de urgencias hospitalarios.

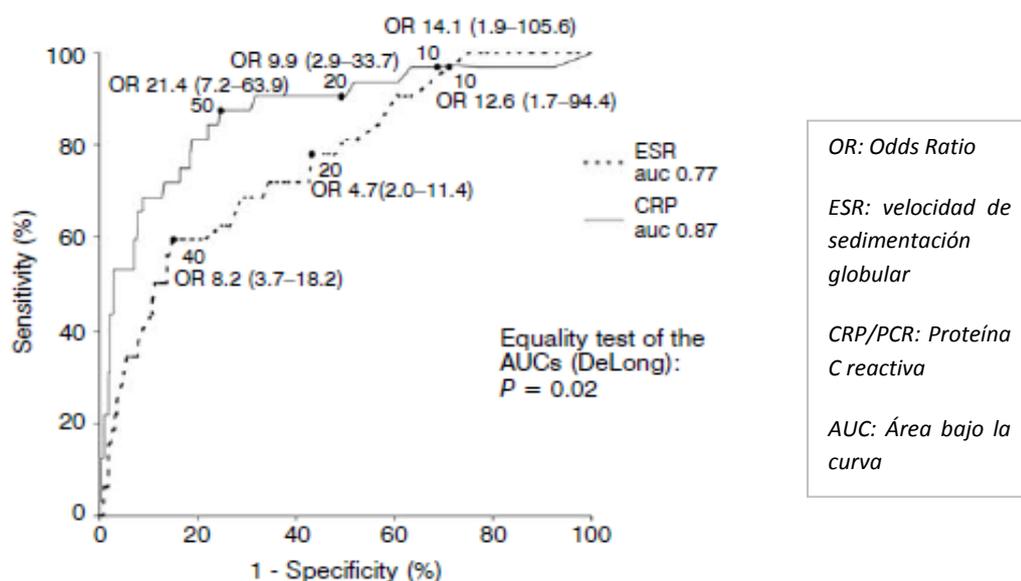
Cabe decir que se eliminaron del análisis a los pacientes con EPOC.

4.4. Hopstaken (2004)

Hopstaken et al. realizaron un estudio retrospectivo en 2004 para evaluar el valor diagnóstico de la PCR (entre otras variables) en los pacientes que acudían a las consultas de atención primaria con infección respiratoria aguda de vías bajas. Querían identificar los grupos de pacientes con bajo riesgo de neumonía para evitar una sobreutilización de antibióticos.

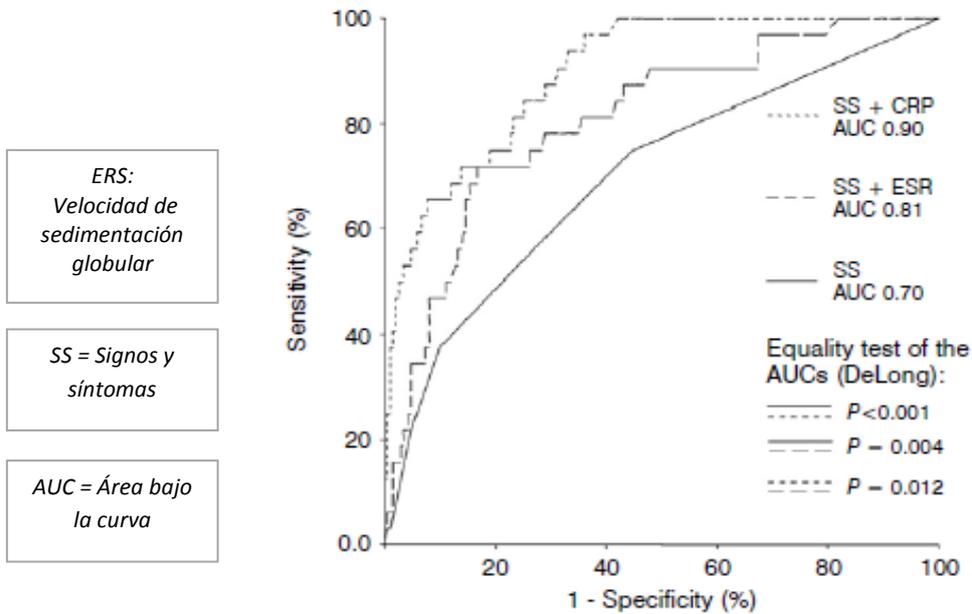
Se incluyeron en el estudio un total de 246 pacientes, de los cuales 32 (13%) tenían neumonía confirmada radiológicamente. Se analizaron varios puntos de corte de la PCR (también de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en este estudio), obteniéndose un área bajo la curva en la curva ROC de 0,87. Se obtuvo una *odds ratio* (OR) de 21.4 para un punto de corte de PCR ≥ 50 mg/L, una OR de 9.9 para una PCR ≥ 20 mg/L y una OR de 14,1 para una PCR ≥ 10 mg/L (figura 8). Se demostró que en un 97% de pacientes con neumonía confirmada radiológicamente había elevación de la PCR y que ésta, tenía una OR mucho más elevada que las variables clínicas utilizadas habitualmente (síntomas y signos).

Figura 8. Curva ROC de la PCR con las OR correspondientes a cada punto de corte analizado en el estudio



Se realizó también una curva ROC para determinar la eficacia diagnóstica de neumonía al contemplar de forma conjunta los niveles de PCR y los síntomas y signos (SS). Se obtuvo un área bajo la curva de 0,90 tal y como se muestra en la figura 9.

Figura 9. Curva ROC para los 3 modelos de predicción: SS + PCR, SS + VSG y SS



Mediante ecuaciones establecidas para crear modelos clínicos, se establecieron los grupos de pacientes de bajo riesgo para neumonía. Los criterios para pertenecer a este grupo, incluían entre otros, unos valores de PCR < 20 mg/L. El valor predictivo combinado para no tener neumonía entre los pacientes incluidos en este grupo fue del 97% (95% CI = 92% - 99%). Se demostró también que si se utilizaba el criterio de PCR < 20 mg/L en los pacientes a los que se había prescrito antibiótico, un 41% de pacientes podría haberse no tratado con un riesgo bajo de tener neumonía (riesgo 2.5%).

Concluyeron por tanto, que el valor de la PCR fue una variable independiente y estadísticamente significativa para predecir neumonía y que la identificación de los grupos de bajo riesgo puede reducir de forma importante las prescripciones de antibiótico con un riesgo bajo de omitir un caso de neumonía.

Se trata de un estudio realizado en el ámbito de atención primaria, por lo que probablemente los resultados no sean extrapolables a la población hospitalaria.

Algunos de los análisis realizados, solamente incluyen a los pacientes diagnosticados de neumonía, excluyendo al resto y ofreciendo una *n* muy pequeña. No se consideran como grupo los pacientes con AEPOC ni con BA, ya que los grupos que se establecen son: neumonía y no neumonía.

4.5. Flanders et al (2004)

Flanders et al. (2004) realizaron un estudio prospectivo para determinar qué pacientes con tos aguda tenían neumonía y así reducir el uso de antibióticos a aquellos pacientes que realmente los necesitaran. Evaluaron un test rápido de determinación de PCR, realizable en la cabecera del enfermo, para predecir neumonía en pacientes con tos aguda y compararlo con los parámetros habituales usados para el diagnóstico de neumonía.

Se incluyeron un total de 173 pacientes, de los cuales 25 tenían una neumonía (demostrada radiológicamente), aunque solo se pudieron incluir 20 de ellos en el análisis ya que 5 no tenían disponibles los valores de PCR. Otros diagnósticos que se encontraron fueron BA (n=30), infecciones respiratorias inespecíficas (n=102) y otros (entre los que se incluye el asma) (n= 16).

La mediana de PCR (determinada con el test rápido que se propone en el estudio) fue superior en el grupo de las neumonías (60 mg/L), que en el otro grupo (9 mg/L). La PCR obtuvo un área bajo de la curva ROC de 0,83 para el diagnóstico de neumonía (figura 10). Mediante el análisis de la curva ROC se estudiaron 3 posibles puntos de corte de la PCR (≥ 11 mg/L, ≥ 40 mg/L y ≥ 100 mg/L), eligiéndose el valor de PCR ≥ 40 mg/L por tener las mejores características operativas, con una sensibilidad del 70%, una especificidad del 90%, una *likelihood ratio* positiva (LR+) de 6,9 y una *likelihood ratio* negativa (LR-) de 0,33 para el diagnóstico de neumonía. Las características operativas para el resto de puntos de cortes analizados, se muestran en la tabla 13.

Figura 10. Curva de eficacia diagnóstica de la proteína C reactiva en pacientes con tos aguda

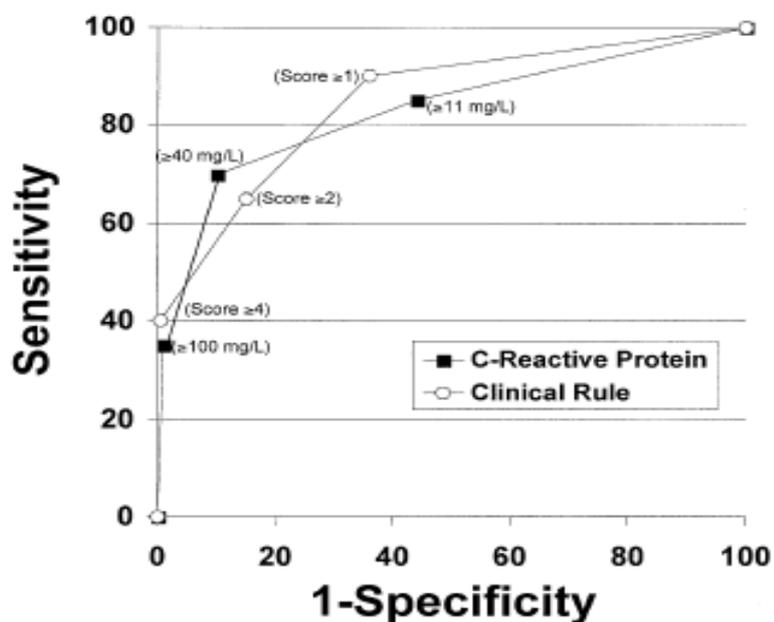


Tabla 13. Características operativas de los puntos de corte de la PCR analizados

C-Reactive Protein Level (mg/L)	With Pneumonia	Without Pneumonia	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio
	Number (%)		(95% Confidence Interval)	
≥ 11	17 (85)	67 (45)	1.9 (1.5–2.4)	0.27 (0.10–0.79)
≥ 40	14 (70)	15 (10)	6.9 (4.0–12.1)	0.33 (0.17–0.65)
≥ 100	7 (35)	1 (0.7)	52 (7–400)	0.65 (0.47–0.90)

Se concluyó que la determinación de la PCR en la cabecera del paciente es útil para predecir neumonía en pacientes con síntomas respiratorios agudos, más que las herramientas clínicas utilizadas de forma individual.

En este estudio no se incluyen los pacientes con AEPOC (no se hace referencia a ellos), está realizado en el ámbito de atención primaria y la muestra poblacional incluida es pequeña.

4.6. Holm et al (2007)

Holm et al (2007) realizaron un estudio prospectivo de 364 pacientes consecutivos con síntomas de infección respiratoria de vías bajas en atención primaria. Se excluyeron los pacientes que, por gravedad, tuvieron que ser derivados a centros hospitalarios.

El objetivo primario del estudio era comparar la procalcitonina (PCT) y la PCR para predecir neumonía en adultos con síntomas de infección respiratoria.

De los 364 pacientes incluidos, 48 fueron diagnosticados de neumonía (mediante radiografía simple torácica) y 316 se incluyeron en el grupo diagnóstico de “no-neumonía”. Aunque no se especifica que diagnósticos se obtuvieron en este grupo.

La mediana de los valores de PCR fue de 14 mg/L incluyendo a los pacientes de los dos grupos (neumonías y no neumonías). Se eligió un punto de corte de la PCR de 20mg/L o más para predecir la presencia de neumonía, con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 65%. Un 40% (n=145) de todos los pacientes estudiados tuvieron este valor de PCR, mientras que la mayoría, con un 73% (n=35), de los pacientes diagnosticados de neumonía (figura 11) lo tuvieron.

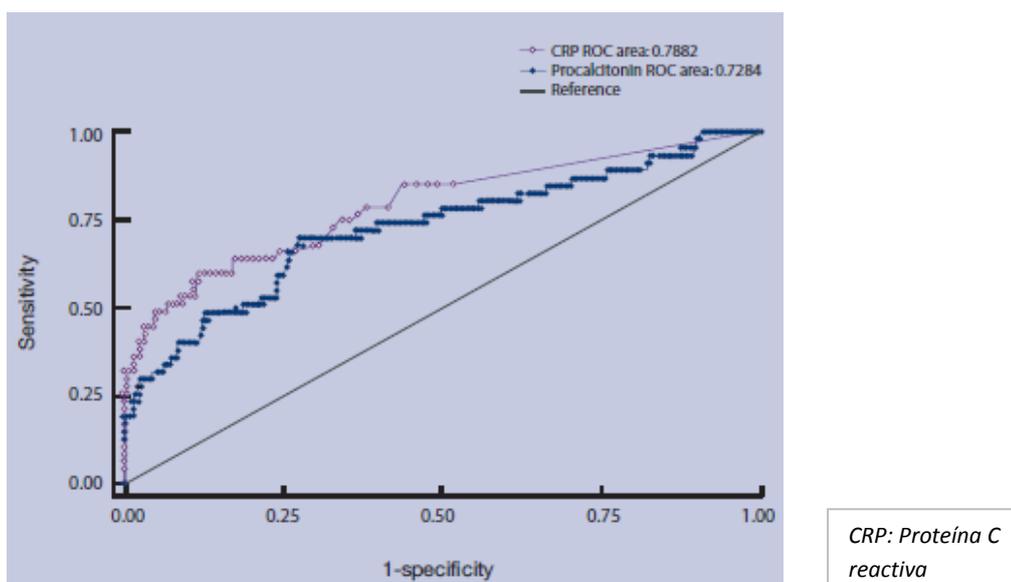
Figura 11. Características operativas para una PCR \geq 20 mg/L

	All patients (n = 364) n %	Pneumonia (n = 48) n %	Non-pneumonic (n = 316) n %	P-value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Crude OR (95% CI)
CRP \geq 20 mg/l	145/363 (40)	35 (73)	110/315 (35)	<0.001	0.73	0.65	0.24	0.94	5.02 (2.59 to 9.88)

CRP: Proteína C Reactiva; PPV: Valor predictivo positivo; NPV: Valor predictivo negativo; OR: Odds Ratio; CI: Intervalo de confianza

Se realizó una curva ROC de los valores de PCR (también de PCT) para evaluar la precisión para predecir neumonía entre los pacientes estudiados. Se obtuvo un área bajo la curva de 0,79, incluso superior a la de la PCT (figura 12).

Figura 12. Curva ROC de la PCR para predecir neumonía



Se concluyó que la PCR no era capaz con suficiente precisión para predecir la presencia de neumonía en pacientes con síntomas de infección respiratoria.

Cabe decir, como en otros trabajos, que es un estudio elaborado en el ámbito de atención primaria, por lo que los resultados no serían extrapolables a los pacientes hospitalarios. Además, la mediana de la PCR está calculada incluyendo a todos los pacientes (neumonías y no neumonías), por lo que se diferencia mucho del resto de estudios consultados.

4.7. Müller et al (2007)

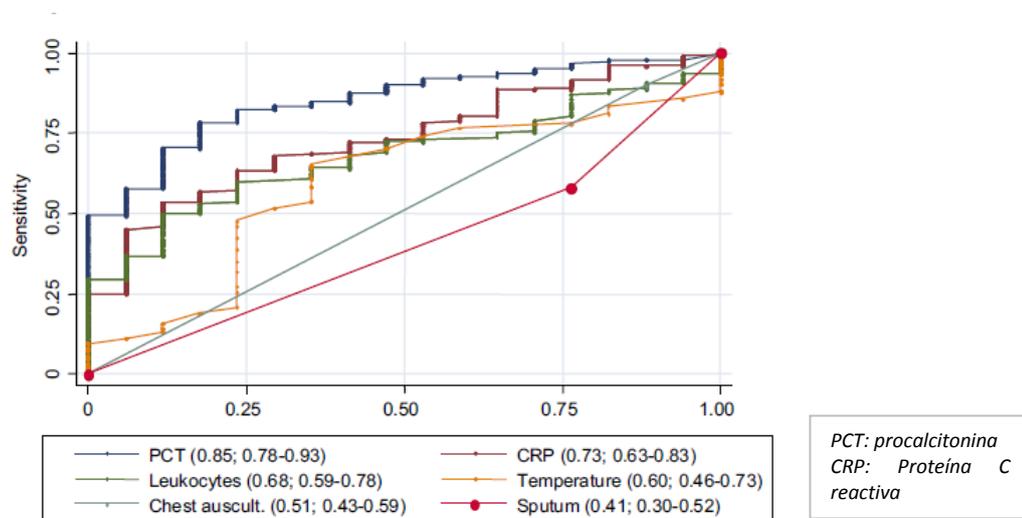
En este estudio, Müller et al (2007) evaluaron la eficacia diagnóstica de signos, síntomas y biomarcadores para el diagnóstico de neumonía. Realizaron un estudio prospectivo que incluyó a 545 pacientes que acudieron a urgencias con sospecha de infección respiratoria. Se excluyeron del estudio a pacientes con neumonía nosocomial, tuberculosis activa, fibrosis quística e inmunosupresión severa. De los 545 incluidos, se confirmó neumonía en 373 (68,4%).

Realizaron un estudio que incluía 2 situaciones diferentes: precisión diagnóstica de la PCR y la procalcitonina (PCT) para diferenciar neumonía de otras infecciones respiratorias sin tener pruebas radiológicas y precisión diagnóstica de la PCR y de la PCT en pacientes con neumonía confirmada radiológicamente.

En el primer grupo se observó que tanto la PCR como la PCT fueron capaces de diferenciar mejor las neumonías de otras infecciones respiratorias respecto otras variables como los signos y síntomas clásicos de la neumonía, los leucocitos o la presencia de fiebre. No se observaron diferencias significativas entre las 2 variables.

En un modelo en el que se incluyeron un total de 44 pacientes (24 con infiltrado de etiología bacteriana y 20 con infiltrados de etiología infecciosa pero no bacteriana o de etiología no infecciosa) se observó que la PCR fue superior en cuanto a precisión diagnóstica de neumonía respecto a otras variables (figura 13). Se obtuvo un área bajo la curva de 0,73 (95% CI [0,63-0,83]) para la PCR, mientras que para el resto de variables fue inferior: 0,68 (95% CI [0,59-0,78]) para los leucocitos; 0,60 (95% CI [0,46-0,73]) para la temperatura; 0,51 (95% CI [0,43-0,59]) para la auscultación pulmonar y 0,41 (95% CI [0,30-0,52]) en el caso del esputo. La PCT fue superior a la PCR en este modelo, con un área bajo la curva de 0,85 0,79 (95% CI [0,78-0,93]).

Figura 13. Precisión diagnóstica de múltiples variables para predecir neumonía en pacientes con confirmación radiológica



Se estudiaron las características operativas de diferentes puntos de corte de la PCR para el diagnóstico de neumonía (tabla 34). Para unos niveles de PCR > 100mg/L la sensibilidad era del 69% y la especificidad del 86%, con una razón de probabilidad positiva (LR+) de 4.94. Para unos niveles de PCR > 200 mg/L, disminuía la sensibilidad al 36% pero la especificidad aumentaba hasta el 96%. La LR+ fue de 8.83.

Tabla 34. Características operativas de los niveles de PCR y PCT para el diagnóstico de neumonía

	N (%)	Sensitivity	Specificity	LR +	LR -
PCT (µg/L)					
> 0.1	406 (75)	0.90	0.59	2.22	0.16
> 0.25	300 (55)	0.74	0.85	4.87	0.31
> 0.5	225 (41)	0.57	0.93	8.21	0.46
> 1.0	167 (31)	0.43	0.96	10.57	0.59
hsCRP (mg/L)	N (%)	Sensitivity	Specificity	LR +	LR -
> 40	413 (76)	0.89	0.52	1.86	0.22
> 50	384 (70)	0.87	0.65	2.44	0.21
> 100	281 (52)	0.69	0.86	4.94	0.36
> 200	141 (26)	0.36	0.96	8.83	0.67

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; hs CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; LR+: likelihood ratio positiva; LR-: likelihood ratio negativa

Los autores del estudio concluyen que la PCR (y también la PCT) son herramientas a tener en cuenta para el diagnóstico de pacientes con infección respiratoria. Permitirían discriminar entre neumonías y otras infecciones respiratorias, mejor que los signos y síntomas clásicos y mejor que otras variables como la temperatura o el recuento de leucocitos.

Cabe decir que en este estudio se han excluido los pacientes con tuberculosis, siendo ésta una etiología de neumonía, por lo que probablemente se han perdido datos importantes para el análisis final. Además, la técnica utilizada para la detección de la PCR, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (HsCRP), no se utiliza habitualmente en la práctica clínica ni en el resto de estudios, por lo que los valores obtenidos no son comparables.

4.8. Bafadhel et al (2011)

En este estudio prospectivo observacional, Bafadhel et al (2011), compararon la utilidad de la PCR para distinguir los casos de neumonía de los casos de asma (para así

decidir cuándo dar antibióticos o no). Se incluyeron un total de 319 pacientes, de los que 62 fueron diagnosticados de neumonía, 161 de AEPOC y 96 de asma, pero en el análisis estadístico no se incluyeron los pacientes diagnosticados de AEPOC.

Se observó que los niveles de PCR eran superiores en el grupo de las neumonías que en el resto de forma significativa (figura 14). Se obtuvo un área bajo la curva de 0,77 (0,69-0,85) y 0,65 (0,56-0,74) respectivamente, al realizar la curva ROC de los parámetros clínicos habituales (recuento de leucocitos y temperatura) para distinguir los casos neumonía de los de asma (figura 15).

Figura 14. Niveles de PCR según el grupo diagnóstico

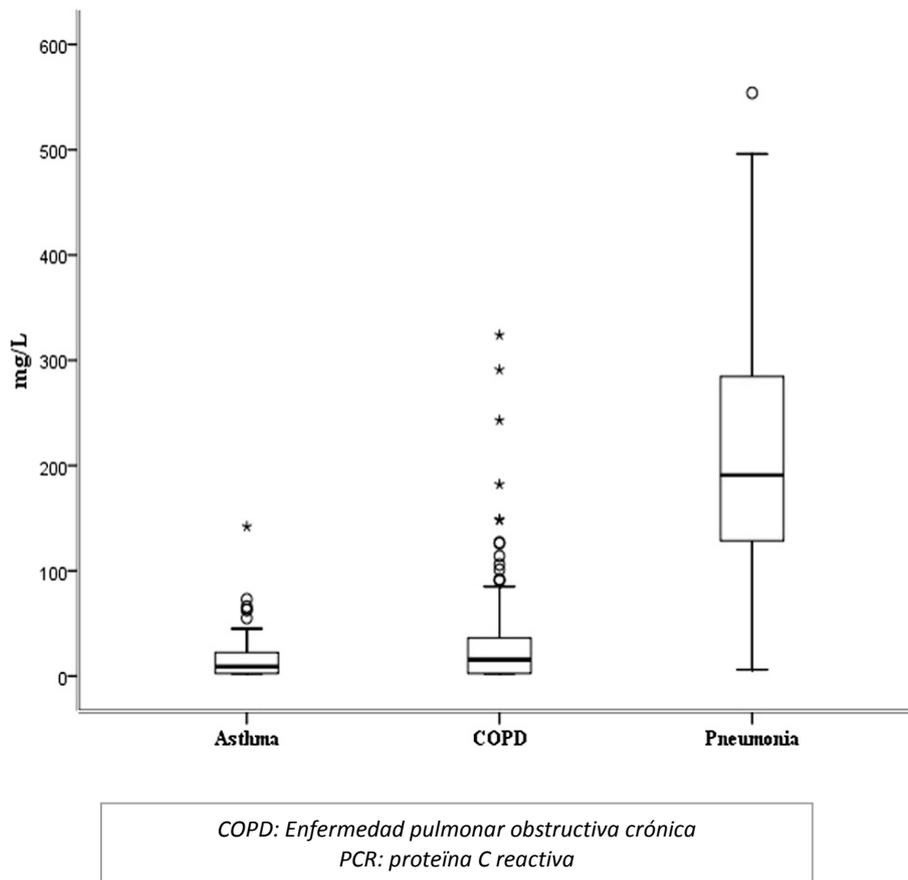
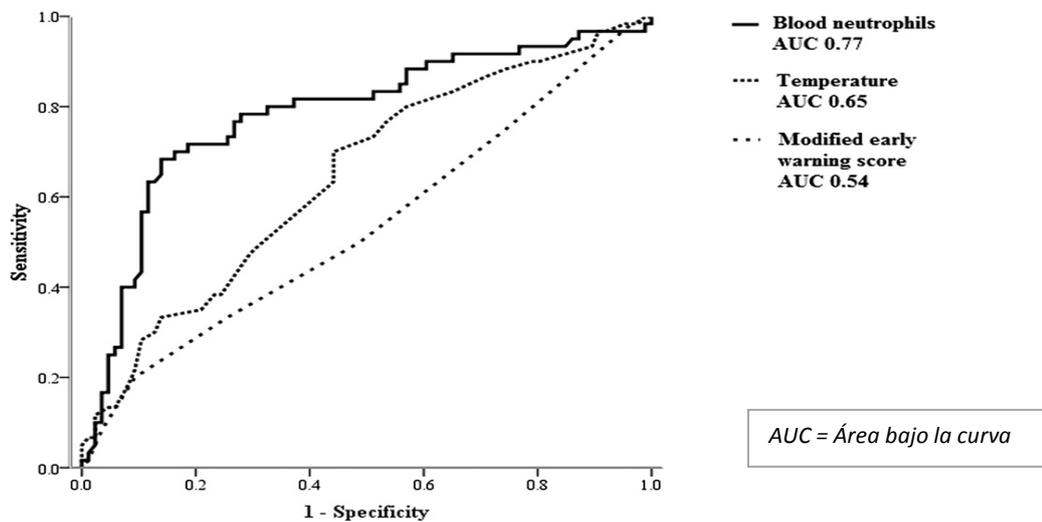
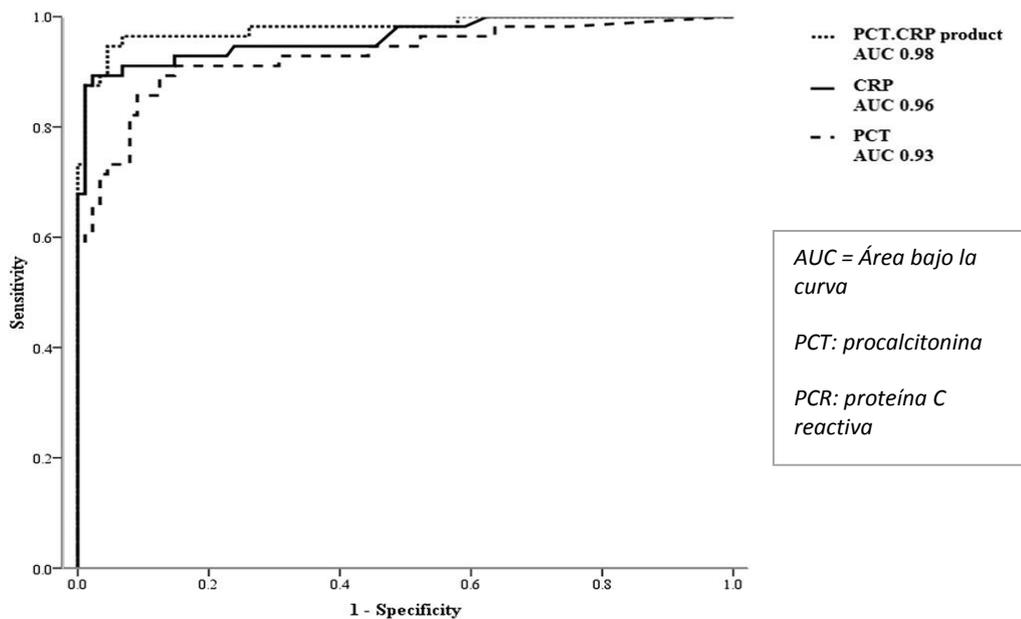


Figura 15. Curva de eficacia diagnóstica de parámetros clínicos habituales para diferenciar neumonía de asma



Se realizó también una curva ROC para los valores de PCR, obteniéndose un área bajo la curva de 0,96 (0,93-1,00). En este estudio también se incluyeron los valores de la PCT en el análisis (figura 16).

Figura 16. Curva de eficacia diagnóstica de los valores de PCR y PCT para diferenciar entre neumonía y asma.



Usando las características operativas que aparecen en las curvas de eficacia diagnóstica, se identificó como punto de corte idóneo de la PCR un valor ≥ 48 mg/L, con una sensibilidad del 91% (95% CI, 80%-97%) y una especificidad del 93% (95% CI, 86-98%) para identificar pacientes con neumonía. Aplicando este punto de corte para decidir si administrar o no antibióticos, se redujo del 57 al 7% el uso de antibioterapia en pacientes con asma y del 76 al 18% en pacientes con AEPOC.

Además, se observó que un 33% de pacientes habían recibido antibióticos previamente al ingreso del episodio estudiado. El área bajo la curva de la PCR no fue diferente en ese 33% de pacientes respecto los que no habían tomado antibiótico (0,96 [0,92-1,00] vs 0,94 [0,89-0,99]).

Se concluyó que los niveles de PCR podrían utilizarse para guiar el uso de antibioterapia en pacientes con infecciones respiratorias ya que la PCR fue un factor independiente para distinguir los casos de neumonía de los de asma agudizado.

Como ya hemos comentado, una gran limitación de este estudio es que los pacientes con AEPOC fueron excluidos en algunos de los análisis realizados.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

- La utilización de la PCR en la práctica clínica podría ayudar a clasificar mejor a los pacientes que consultan por infección respiratoria y así reducir el consumo innecesario de antibióticos y pruebas complementarias.

2. OBJETIVOS

- Comparar el valor de la PCR entre los 3 grandes grupos de infecciones respiratorias agudas de vía inferior (neumonía, bronquitis aguda y agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- Analizar si existe un punto de corte fiable para la PCR que permita discriminar entre neumonía y otras infecciones que no se benefician de tratamiento antibiótico.
- Valorar si la utilización de la PCR puede ayudar al clínico a disminuir el número de pacientes con diagnóstico incorrecto en los servicios de urgencias hospitalarios.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio, protocolo y criterios de inclusión

Estudio prospectivo de los pacientes adultos (edad >18 años) que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida con tos aguda (< 2 semanas) como síntoma principal, durante los meses de invierno de 2011 y 2012.

A todos los pacientes incluidos, se les extrajo una muestra de suero para bioquímica (recogiéndose datos como cifra de urea, creatinina, iones, PCR) y hemograma, y se les realizó una gasometría arterial y una radiografía de tórax en urgencias, tras dar su consentimiento verbal.

Desde el mismo servicio de urgencias o una vez ingresados en planta de hospitalización, se solicitaron también pruebas microbiológicas según el criterio clínico del facultativo responsable.

De cada paciente, se recogieron durante el episodio, datos demográficos (edad, sexo), datos clínicos (número de días de síntomas, antibioterapia previa, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, temperatura, saturación de oxígeno por pulsioximetría, diagnóstico en la sala de urgencias y diagnóstico en planta de hospitalización), datos analíticos (presión arterial de oxígeno, saturación de oxígeno, urea, creatinina, filtrado glomerular, PCR y leucocitos), datos microbiológicos según el criterio del facultativo responsable (hemocultivos, antígeno de neumococo y *Legionella* en orina, cultivo de esputo, cultivo de líquido pleural, serología de neumonía atípica) y datos pronósticos (días de ingreso, necesidad de ingreso en UCI, mortalidad durante el ingreso, puntuación de la escala CRB-65, puntuación en el índice de Charlson modificado).

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que fueron hospitalizados en nuestro centro, descartándose por tanto, los que fueron derivados a otros centros hospitalarios o dados de alta a domicilio desde urgencias, para poder asegurar un buen seguimiento de los pacientes incluidos. También fueron excluidos los pacientes con infecciones respiratorias de vías altas.

2. Criterios diagnósticos

2.1. Neumonía adquirida en la comunidad (neumonía)

Se consideró que el paciente tenía una neumonía si había una clínica compatible y se objetivaba la presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía torácica realizada durante el episodio. Esta prueba radiológica fue evaluada por un panel de expertos compuesto por un radiólogo, el médico responsable del paciente y otro facultativo especialista en enfermedades infecciosas.

2.2. Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AEPOC)

Para el diagnóstico de AEPOC se utilizaron datos de la historia clínica previa del paciente, siendo necesario el diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para considerar que se trataba de un paciente con EPOC se revisaron espirometrías previas, siendo necesaria la presencia de un ratio FEV1/FVC < 70%, tal y como se recomienda en las Guías Clínicas más recientes (*GOLD guidelines, updated 2015*; Miravittles A et al, 2014).

2.3. Bronquitis aguda

La bronquitis aguda (BA) se definió como la presencia de infección del tracto respiratorio inferior (tos, producción de esputo, disnea, taquipnea, fiebre, leucocitosis y presencia de sibilantes o roncus en la auscultación pulmonar) en pacientes sin enfermedad pulmonar previa conocida o presencia de infiltrado en la radiografía torácica.

2.4. Insuficiencia cardiaca (IC)

El diagnóstico de IC se realizó en base a hallazgos clínicos (anamnesis, exploración física, datos compatibles en la radiografía torácica como redistribución vascular, derrame pleural bilateral o infiltrados algodonosos, electrocardiograma,

hallazgos compatibles en la ecocardiografía transtorácica y respuesta clínica a tratamiento diurético) de acuerdo con las guías clínicas propuestas por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (Yancy W, 2013).

2.5. Tromboembolismo pulmonar (TEP):

Se realizó inicialmente un diagnóstico de sospecha en base hallazgos clínicos (en urgencias), como la presencia de tos y disnea brusca, taquicardia sinusal, hipoxemia y presencia de factores de riesgo para TEP (inmovilización, cirugía reciente, neoplasia activa). Posteriormente se realizó una angiografía de arterias pulmonares para establecer el diagnóstico definitivo en planta de hospitalización.

3. Variables incluidas en el estudio

En la tabla 15 se detallan todas las variables recogidas de cada paciente.

Tabla 15. Variables recogidas de cada paciente

Datos Epidemiológicos	Edad Sexo Días de ingreso Mortalidad (si/no)
Datos Clínicos	Diagnóstico en urgencias Diagnóstico en planta Días de síntomas previos al ingreso Antibióterapia previa al ingreso (si/no) Frecuencia cardiaca Frecuencia respiratoria Presión arterial sistólica y diastólica Temperatura Hepatopatía (si/no) Necesidad de ingreso en UCI (si/no)
Datos de Laboratorio	PCR pO ₂ (gasometría arterial) Saturación de oxígeno (gasometría arterial) Leucocitos Creatinina Urea Filtrado Glomerular
Datos Microbiológicos	Hemocultivos PCP Gripe A Serologías Antigenuria (<i>Legionella</i> / neumococo) Cultivo de esputo Cultivo de líquido pleural
Datos Pronósticos	CRB-65 Índice de Charlson

En referencia al análisis de los parámetros pronósticos, se utilizarán dos escalas:

3.1. CRB-65:

La *British Thorax Society* desarrolló un modelo predictivo basado en parámetros clínicos y de laboratorio, simple, que permite identificar aquellos casos más graves de neumonía. Se trata de la escala CURB-65. Existe también la escala CRB-65, que

contempla los mismos parámetros clínicos que la anterior, eliminando el parámetro de laboratorio usado en el score CURB-65 (BUN), facilitando así su aplicación (Figura 17).

Figura 17. Parámetros y puntuación correspondiente según la escala CRB-65, con la mortalidad asociada a cada grupo de riesgo (Bauer TT 2006)

CRB-65	
Parámetros	Puntuación
Confusión	1
Frecuencia Respiratoria > 30	1
Tensión arterial sistólica < 90 o Tensión arterial diastólica < 60	1
Edad ≥ 65 años	1

Puntos	Mortalidad
0	0.9%
1	5.2%
2	12%
3-4	31.2%

3.2. Índice de Charlson:

Escala que pretende medir las comorbilidades asociadas a un paciente, pudiendo así predecir su mortalidad a 1 año teniendo en cuenta las enfermedades de base y no solamente el proceso agudo. Se incluye a continuación la versión usada del Índice de Comorbilidad de Charlson (Tabla 16).

Tabla 16. Índice de comorbilidad de Charlson. Tomada de Charlson (1987)

Patología	Descripción	Puntos
Infarto de miocardio	Debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien de que hubieron cambios en enzimas y/o ECG	1
Insuficiencia cardíaca	Debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diurético o vasodilatador. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica	Incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular	Pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia	Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica	Debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo	Incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal	Incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve	Sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes	Incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia	Evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada / severa	Incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana	Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida	Incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia	Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma	Incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada / severa	Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Metástasis	Incluye pacientes con tumor o neoplasia sólida con metástasis documentadas	6
Sida definido	No incluye portadores asintomáticos	6

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%).

Se puede aplicar, como en nuestro caso, la predicción de mortalidad corregida con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, 1987). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice. En caso de aplicar la corrección por la edad, una puntuación de 0, equivale a un riesgo relativo (RR) de mortalidad de 1; 1 punto determina un RR de 1,45 (IC 95% 1,25-1,68); 2 puntos implica un RR de 2,10 (IC 95% 1,57-2,81); 3 puntos equivale a un RR de 3,04 (IC 95% 1,96-4,71), 4 puntos a un RR de 4,40 (IC 95% 2,45-7,90), 5 puntos determina un RR de 6,38 (IC 95% 3,07-13,24), 6 puntos implica un RR de 9,23 (IC 95% 3,84-22,20), 7 puntos equivale a un RR de 13,37 (IC 95% 4,81-37,22) y 8 o más puntos determinan un RR de 19,37 (IC 95% 6,01-62,40).

4. Mediciones sanguíneas

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

5. Análisis estadístico

La evaluación de la asociación entre los diferentes grupos diagnósticos (neumonía, EPOC, bronquitis aguda, IC y TEP) se realizó con la prueba de χ^2 y posteriormente, los análisis de los residuales estandarizados para variables cualitativas y la prueba de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas. Para valorar la asociación entre neumonía y no neumonía (EPOC y bronquitis aguda) se utilizó la prueba de χ^2 para variables cualitativas y la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

Se seleccionaron los mejores puntos de corte de proteína C reactiva y leucocitos para el diagnóstico de neumonía mediante el análisis de una curva de eficacia diagnóstica. Las características operativas tanto de la proteína C reactiva como de los leucocitos y sus combinaciones se calcularon a partir de tablas de 2x2.

Para evaluar la influencia de los niveles de proteína C reactiva en el diagnóstico de neumonía, ajustado por otras variables que fueron significativas en el análisis bivariante, se utilizó el análisis de regresión logística. No se introdujeron en dicho análisis de regresión variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariante pero no se consideraron clínicamente relevantes (presión arterial sistólica o diastólica y creatinina).

Los factores que favorecieron la discrepancia de diagnóstico en urgencias se estimaron mediante un análisis de regresión logística. Para evaluar los factores predictores de un peor pronóstico en los pacientes con neumonía (escala CRB-65 y niveles de proteína C reactiva) se utilizó la prueba de χ^2 . La influencia de otras variables (por ejemplo edad o índice de Charlson) en los niveles de proteína C reactiva, se estimó mediante la correlación de Spearman.

La significación estadística se estableció con una $p \leq 0,05$. Los resultados se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo de la población incluida en el estudio

Un total de 1652 pacientes que consultaron por tos aguda en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, fueron reclutados durante el periodo de estudio. Se excluyeron 650 pacientes por los siguientes motivos: infección respiratoria de vía superior (n=233), pacientes derivados a otros centros hospitalarios (n=45), pacientes dados de alta a domicilio desde urgencias (n=372). Por ello, la población finalmente analizada fue de 1002 pacientes, cuyas características fueron las siguientes:

1.1. Variables demográficas

La población de estudio estaba compuesta por 619 (62%) varones y 383 (38%) mujeres. De los 1002 pacientes incluidos, 557 (55,5%) fueron diagnosticados de neumonía, 226 (22,5%) de agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AEPOC), 140 (13,9%) de bronquitis aguda (BA), 73 (7,2%) de insuficiencia cardiaca (IC) y 6 (0,5%) de tromboembolismo pulmonar (TEP).

De los 226 pacientes diagnosticados de AEPOC, 175 (77%) fueron varones. De los 557 pacientes diagnosticados de neumonía se obtuvo una mediana de edad de 72 años (56-80). Las características demográficas de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Características demográficas de los pacientes

	N n=557	AEPOC n=226	BA n=140	IC n=73	TEP n=6	Total n=1002	p
Sexo, varón	349 (63)	175 (77)*	57 (41)	36 (49)	2 (33)	619 (62)	<0,01
Edad, años	72* (56-80)	78 (72-85)	80 (69-86)	82 (77-88)	80 (67-85)	76 (65-83)	<0,01

Las variables se expresan como mediana (cuartiles 25 y 75%) para variables cuantitativas y como número absoluto (porcentaje) para variables cualitativas. *Diferencias significativas respecto al resto de grupos. N: Neumonía; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardiaca; TEP: tromboembolismo pulmonar

1.2. Variables clínicas

Se observó que 7 de los 73 pacientes diagnosticados de IC (10%) habían recibido antibiótico previamente, este porcentaje fue inferior que en el resto de los grupos. Asimismo, la frecuencia cardiaca también fue inferior en el grupo de IC, con una mediana de 88 latidos por minuto.

Las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) fueron inferiores en el grupo de las neumonías, con una mediana de 69 mmHg de PAS y 123 mmHg de PAD.

Se observó que la saturación de oxígeno fue, con una mediana de 91%, inferior en el grupo de AEPOC respecto el resto de grupos diagnósticos.

Se observó que entre los pacientes diagnosticados de neumonía, 197 (35%) tuvieron fiebre, 163 (30%) febrícula y otros 197 (35%) estaban afebriles. Por el contrario, en el resto de grupos la gran mayoría de pacientes estaban afebriles (62% en el grupo de AEPOC, 56% en el grupo de BA, 93% en el grupo de IC y el 100% de los enfermos del grupo de TEP). Tuvieron fiebre 39 (17%) de los pacientes con AEPOC, 21 (15%) de los pacientes con BA, 1 (1%) de los pacientes con IC y ningún paciente del grupo de TEP.

En cuanto al Índice de Charlson, se observó una mediana inferior en el grupo de los pacientes con neumonía, que fue de 4 (2-6). Hubo 309 (56%) pacientes en el grupo de las neumonías con un Índice de Charlson entre 0-4 puntos, 229 pacientes (41%) con un índice entre 5-9 puntos y 19 pacientes (3%) con un índice entre 10 y 15. Por tanto la mayoría de pacientes con neumonía tenía una índice de Charlson bajo, traducible a una baja comorbilidad.

En la tabla 18 se muestran las variables clínicas estudiadas y su significación estadística.

Tabla 18. Características clínicas en los grupos de estudio

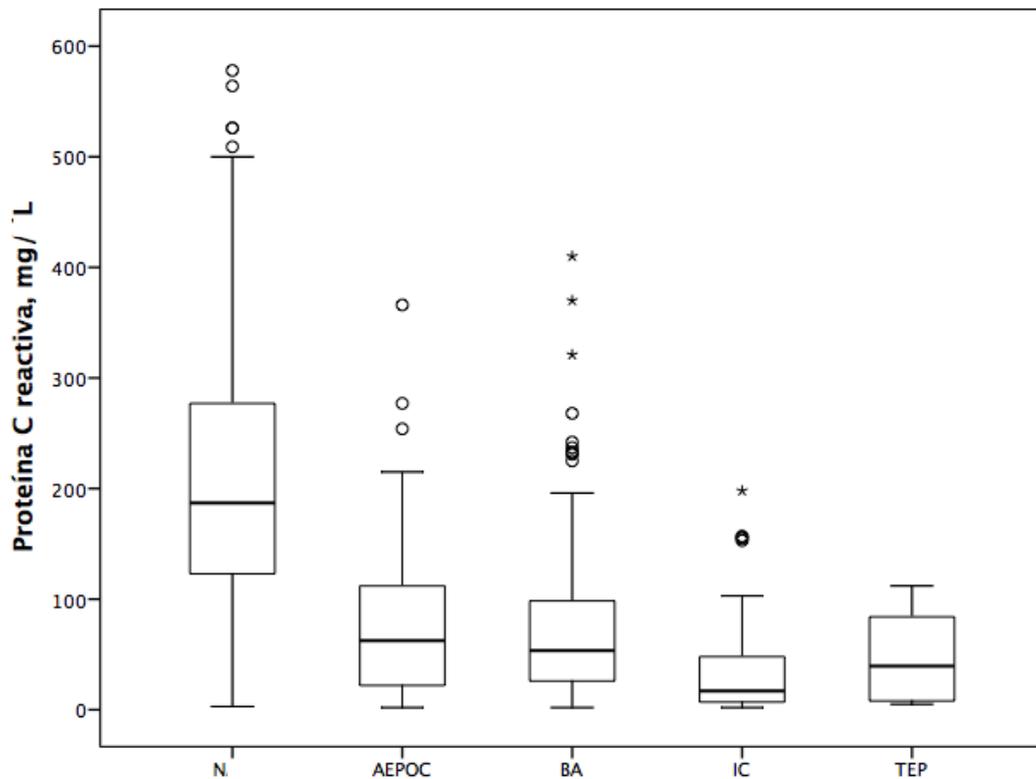
	N N=557	AEPOC N=226	BA N=140	IC N=73	TEP N=6	Total N=1002	P
Días de síntomas	4 (2-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	5 (2-10)	4 (2-11)	4 (2-7)	0,16
Antibiótico previo	164 (33)	70 (34)	30 (23)	7 (10)*	1 (17)	272 (31)	0,02
FC	98 (84-110)	96 (85-109)	100 (82-111)	88* (76-100)	91 (80-108)	96 (84-110)	0,02
FR	28 (24-32)	28 (24-32)	28 (24-32)	27 (22-32)	26 (22-32)	26 (22-32)	0,82
PAS (mmHg)	123* (109-140)	132 (115-145)	134 (116-151)	134 (114-160)	133 (113-163)	126 (110-143)	<0,01
PAD (mmHg)	69* (60-78)	70 (62-81)	73 (64-84)	74 (62-85)	76 (62-86)	70 (60-80)	<0,01
Afebril	197 (35)*	141 (62)	78 (56)	68 (93)	6 (100)	490 (49)	<0,01
Febrícula	163 (30)	46 (20)	41 (29)	4 (6)	0	254 (25)	
Fiebre	197 (35)*	39 (17)	21 (15)	1 (1)	0	258 (26)	
Sat.O2 %	93 (89-95)	91* (88-94)	92 (89-95)	93 (89-96)	93 (82-94)	92 (89-95)	0,04
I. Charlson	4 (2-6)*	6 (4-7)	5 (4-6)	6 (5-7)	6 (5-7)	5 (3-6)	<0,01
I. Charlson							<0,01
0-4	309 (56)*	64 (28)	50 (36)	13 (18)	1 (17)	437 (43)	
5-9	229 (41)*	153 (68)	88 (63)	53 (73)	5 (83)	528 (53)	
10-15	19 (3)	9 (4)	2 (1)	7 (10)	0	37 (4)	

Las variables se expresan como mediana (cuartiles 25 y 75%) para variables cuantitativas y como número absoluto (porcentaje) para variables cualitativas.*Diferencias significativas respecto al resto de los grupos. PAD: Presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica, FR: Frecuencia respiratoria, FC: Frecuencia cardíaca; N: neumonía; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardíaca; TEP: tromboembolismo pulmonar

1.3. Variables analíticas

Se realizó un análisis de los valores de proteína C reactiva (PCR) en cada grupo diagnóstico incluido en el estudio, observándose unos niveles más elevados en el grupo de neumonía con respecto al resto (figura 18). La mediana de la PCR se situó en 187mg/L (123-278), mientras que en el grupo de AEPOC la mediana fue de 63mg/L (22-122), en el grupo de BA fue de 54mg/L (26-99), en el grupo de TEP fue de 40mg/L (45-121) y en el grupo de IC, la más baja, de 17mg/L (7-48).

Figura 18. Diagrama de caja de los valores en suero de PCR en el momento de consultar a urgencias de cada grupo de estudio

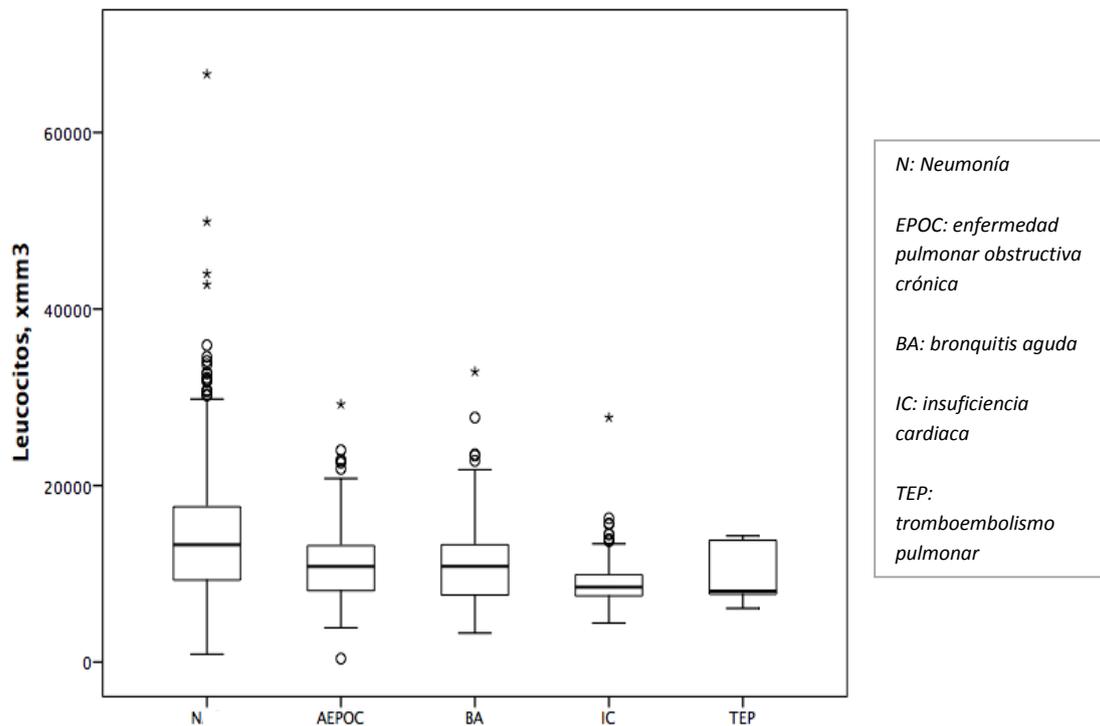


N: Neumonía; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardíaca; TEP: tromboembolismo pulmonar

También se observaron diferencias significativas en el valor de los leucocitos. De nuevo, las cifras más altas, corresponden al grupo de los pacientes con neumonía con una mediana de 13300 $\text{cél}/\text{mm}^3$ (9275-17650) (Figura 19).

En la tabla 19 se resumen los datos analíticos recogidos de cada grupo de estudio.

Figura 19. Diagrama de caja de las cifras en plasma de leucocitos en el momento de consultar a urgencias de cada grupo de estudio



Otros datos significativos fueron la mediana de pO₂ en el grupo de AEPOC, que fue de 61mmHg, la cifra de creatinina en el grupo de BA, que fue de 0,90 mg/dL y los valores de urea en el grupo de IC que fueron de 52 mg/dL.

Tabla 19. Datos analíticos en los grupos de estudio

	N n=557	AEPOC n=226	BA n=140	IC n=73	TEP n=6	Total n=1002	p
pO₂ (mmHg)	61 (55-70)	61* (55-70)	65 (56-75)	64 (58-76)	61 (51-67)	62 (56-70)	0,04
PCR (mg/L)	187* (123-278)	63 (22-112)	54 (26-99)	17 (7-48)	40 (7-91)	120 (45-212)	<0,01
Leucocitos (cél/mm ³)	13300* (9275-17650)	10838 (8075-13225)	10850 (7550-13300)	8500 (7480-9950)	8050 (7300-13925)	11700 (8200-15600)	<0,01
Creatinina (mg/dL)	1,03 (0,81-1,39)	0,99 (0,77-1,23)	0,90* (0,77-1,18)	1,04 (0,81-1,42)	1,04 (0,85-2,26)	1,02 (0,79-1,32)	0,01
Urea (mg/dL)	44 (31-66)	42 (33-57)	44 (32-57)	52* (39-72)	58 (44-88)	44 (32-64)	0,02

Las variables se expresan como mediana (cuartiles 25 y 75%) para variables cuantitativas y como número absoluto (porcentaje) para variables cualitativas. *Valores significativos respecto al resto de los grupos. N: Neumonía; AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardíaca; TEP: tromboembolismo pulmonar; PCR: proteína C reactiva, pO₂: presión arterial de oxígeno

1.4. Variables microbiológicas

Se realizaron hemocultivos en 521 (52%) de los 1002 pacientes incluidos en el estudio, de los que 65 (12%) fueron positivos. De los 521 hemocultivos realizados, 418 se realizaron en pacientes diagnosticados de neumonía y de estos, 53 (13%) resultaron positivos. Se han descartado 4 casos de hemocultivos positivos para *S. epidermidis*, por ser este patógeno más probablemente un contaminante que un patógeno causante de enfermedad. El patógeno más frecuentemente aislado en los hemocultivos fue el neumococo (n=47). También se aislaron *K. pneumoniae* (n=3), *E. faecalis* (n=1), *E. aerogenes* (n=1) y *E. coli* (n=1).

Los cultivos de esputo se realizaron más frecuentemente en los casos de AEPOC. Se realizaron un total de 49 cultivos de esputo entre estos pacientes, de los cuales 22 (45%) fueron positivos. Hay que destacar la presencia de *P. aeruginosa* en 13 de los 22 cultivos positivos. Otros microorganismos aislados fueron *H. influenzae*, neumococo, *Aspergillus fumigatus*, *E. coli* y *C. albicans*.

En 67 pacientes de la población incluida se realizaron serologías de neumonía atípica. De ellos, 62 fueron diagnosticados finalmente de neumonía. 10 (16%) de las serologías realizadas a pacientes con neumonía fueron positivas, de las cuales 7 lo fueron para *Chlamydia pneumoniae*, 2 para *Mycoplasma* y 1 para *Coxiella*.

Se realizaron 425 determinaciones de antigenuria en orina entre los 557 pacientes diagnosticados de neumonía, de las cuales 118 (28%) fueron positivas (112 para neumococo y 6 para *Legionella*).

A 37 (7%) pacientes diagnosticados de neumonía, se les realizó una toracocentesis diagnóstica para obtener muestra de líquido pleural. Los cultivos de 5 de las muestras (14%) fueron positivos (en 4 casos se aisló un neumococo y en 1 caso *M. tuberculosis*).

En cuanto a la etiología de forma global, sin tener en cuenta la muestra utilizada para el diagnóstico etiológico (hemocultivo, cultivo de esputo, etc), se conoció el agente causante en un 31% de los casos de neumonía, 12% de los casos de AEPOC y

2% de los casos de BA; mientras que se consideró una etiología desconocida en 386 (69%) de los pacientes con diagnóstico de neumonía, en 199 (88%) de los pacientes con AEPOC y en 137 (98%) de los pacientes con BA.

Todos los datos de las variables microbiológicas de recogen en la tabla 20.

Tabla 20. Datos microbiológicos en los grupos de estudio

	N n=557	AEPOC n=226	BA n=140	IC n=73	TEP n=6	Total n=1002	P
Cultivos sangre	53/418 (13) Neumococo (47) Klebsiella pneu. (3) Enterococo faecalis Enterococo aerogenes E.coli	2/59 (3) E.coli Neumococo	1/40 (3)	0/4	0/0	65/521 (12)	0,11
Cultivo esputo	26/103 (25) Neumococo (6) Candida albicans (5) P. aeruginosa (4) M. tuberculosis (4) MRSA Klebsiella pneumoniae A. baumani E.coli S. viricans M. catharralis	22/49 (45)* P. aeruginosa (13) A. fumigatus (3) E. coli (2) C. albicans (2) Haemophilus Neumococo	0/9	0/3	0/0	48/164 (29)	<0,01
Serologías	10/62 (16)* Chlamydia (7) Mycoplasma (2) Coxiella	0/2	0/2	0/1	0/0	10/67	<0,01
Antígenos orina	118/425 (28)* Neumococo (112) Legionella (6)	5/45 (11) Neumococo (5)	1/22 (5) Neumococo	0/3	0/0	124/495 (25)	<0,01
Cultivo de líquido pleural	5/37 (14)* Neumococo (4) M. tuberculosis (1)	0/1	0/1	0/6	0/0	5/45 (11)	<0,01

*Las variables se expresan como mediana (cuartiles 25 y 75%) para variables cuantitativas y como número absoluto (porcentaje) para variables cualitativas. *Valores significativos respecto al resto de grupos. N: Neumonía; AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardiaca; TEP: tromboembolismo pulmonar*

	N n=557	AEPOC n=226	BA n=140	IC n=73	TEP n=6	Total n=1002	P
Etiología							
Desconocida	388 (69,6)	199 (88)	137 (97,9)	-	-	-	
Conocida	169 (30,3)	27 (12)	3 (2,1)				
Neumococo	118 (21,2)	6 (2,7)	1 (0,7)				
Tuberculosis	11 (2)	-	-				
Chlamydia	7 (1,3)	-	-				
Legionella	5 (0,9)	-	-				
Gripe A (PCR +)	5 (0,9)	-	1 (0,7)				
Ca. albicans	5 (0,9)	2 (0,9)	-				
P. aeruginosa	4 (0,7)	13 (5,8)	-				
K. pneumoniae	3 (0,5)	-	-				
M. catharralis	2 (0,4)	-	-				
Mycoplasma	2 (0,4)	-	-				
E. coli	1 (0,2)	2 (0,9)	1 (0,7)				
Viridans	1 (0,2)	-	-				
A. baumani	1 (0,2)	-	-				
MRSA	1 (0,2)	-	-				
Enterobacter	1 (0,2)	-	-				
Entorococcus	1 (0,2)	-	-				
Haemophilus	-	1(0,4)	-				
A. fumigatus	-	2 (0,9)	-				

Las variables se expresan como mediana (cuartiles 25 y 75%) para variables cuantitativas y como número absoluto (porcentaje) para variables cualitativas. *Valores significativos respecto al resto de grupos. N: Neumonía; AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardiaca; TEP: tromboembolismo pulmonar

1.5. Variables pronósticas

Como variables pronósticas se analizaron la escala pronóstica CRB-65, los días de ingreso hospitalario, la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad (tabla 21).

Se observó que un 13% de los pacientes con neumonía (n=52) tuvieron 0 puntos en la escala de gravedad CRB-65. Una gran parte de los pacientes con neumonía (71%, n=276) obtuvieron una puntuación de 1-2 puntos, mientras que 63 (16%) obtuvieron 3-4 puntos, siendo el grupo de mayor gravedad.

La mediana de los días de ingreso que necesitaron los pacientes con BA e IC fue de 5 días (3-9), inferior a la del resto de grupos.

La necesidad de ingreso en UCI fue superior en el grupo de las neumonías, requiriéndolo 37 (7%) pacientes.

La tasa de mortalidad fue similar en todos los grupos estudiados.

Tabla 21. Datos pronósticos de la población a estudio

	N n=557	AEPOC n=226	BA n=140	IC n=73	TEP n=6	Total n=1002	p
CRB-65							
0-1	209 (38)	-	-	-	-	-	
2-3	173 (32)						
4-5	164 (30)						
Días ingreso	6 (4-10)	6 (4-9)	5 (3-9)*	5 (3-9)*	6 (5-9)	6 (4-10)	0,03
UCI	37 (7)*	3 (1)	1 (1)	1 (1)	0	42 (4)	<0,01
Mortalidad	31 (6)	12 (5)	4 (3)	3 (4)	0	50 (5)	0,74

*Las variables se expresan como mediana (cuartiles 25 y 75%) para variables cuantitativas y como número absoluto (porcentaje) para variables cualitativas. *Valores significativos respecto al resto de grupos. N: Neumonía; AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardiaca; TEP: tromboembolismo pulmonar; UCI: Unidad de cuidados intensivos*

2. Rentabilidad diagnóstica de la PCR y de otras variables para el diagnóstico de neumonía

2.1. Análisis univariante

Se repitió el análisis expuesto en el apartado anterior, excluyendo del mismo a los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca y tromboembolismo pulmonar y clasificando al resto en 2 grupos: neumonía y bronquitis (que agrupa los pacientes con BA y AEPOC). Las características de estos 2 grupos en relación a todas las variables estudiadas, se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Características demográficas, clínicas, analíticas y pronósticas

	Neumonía n=557	Bronquitis n=366	Total n=923	p
Sexo, varón	349 (63)	232 (54)	581 (63)	0,84
Edad, años	72 (56-80)*	79 (71-85)	75 (64-83)	<0,01
Días síntomas	4 (2-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	0,27
Antibiótico previo	164 (33)	100 (30)	264 (32)	0,4
FC	98 (84-110)	97 (84-110)	98 (84-110)	0,56
FR	28 (24-32)	28 (24-32)	28 (24-32)	0,79
PAS (mmHg)	123 (109-140)*	133 (116-146)*	126 (110-142)	<0,01
PAD (mmHg)	69 (60-78)*	71 (63-82)*	70 (60-79)	<0,01
Afebril	197 (35)*	219 (60)	416 (45)	<0,01
Febrícula	163 (29)*	87 (24)	250 (27)	
Fiebre	197 (35)*	60 (16)	257 (28)	
pO2 (%)	61 (55-70)	62 (55-72)	61 (55-70)	0,19
Sat.O2 (%)	93 (89-95)	92 (89-95)	92 (89-95)	0,04
PCR (mg/L)	187 (123-278)*	59 (24-108)	130 (56-225)	<0,01
Leucocitos (cél/mm ³)	13300* (9275-17650)	10838 (7975-13300)	12100 (8600-16000)	<0,01
Creatinina (mg/dL)	1,03 (0,81-1,39)	0,96 (0,77-1,21)	1,01 (0,79-1,32)	0,01
Urea (mg/dL)	44 (31-66)	43 (32-57)	43 (32-62)	0,27
Días ingreso	6 (4-10)	6 (4-9)	6 (4-10)	0,05
UCI	37 (7)*	4 (1)	41 (4)	<0,01
Mortalidad	31 (6)	16 (4)	47 (5)	0,45
CRB-65				
0-1	209 (38)			
2-3	173 (32)	-	-	
4-5	164 (30)			
I. Charlson	4 (2-6)*	6 (4-7)	5 (3-6)	<0,01
I. Charlson				
0-4	309 (56)*	114 (31)	423 (46)	<0,01
5-9	229 (41)*	241 (66)	470 (51)	
10-15	19 (3)*	11 (3)	30 (3)	

Las variables se expresan como mediana (cuartiles 25 y 75%) para variables cuantitativas y como número absoluto (porcentaje) para variables cualitativas. * Valores significativos respecto el resto de grupos; FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, PAS: tensión arterial sistólica, PAD: tensión arterial diastólica, pO2: presión arterial de oxígeno, Sat.O2: saturación de oxígeno; PCR: proteína C reactiva; UCI: unidad de cuidados intensivo; I. Charlson: índice de Charlson

Por lo que respecta a las variables demográficas, el sexo no tuvo significación estadística. En el grupo de las neumonías la mediana de edad fue inferior respecto el de las bronquitis, con una mediana de 72 y 79 años respectivamente.

Como variables clínicas, las cifras de presión arterial fueron inferiores en el grupo de las neumonías, siendo la mediana de PAS de 123mmHg y de PAD de 69mmHg. En el grupo de las bronquitis, la mediana de PAS fue 133mmHg y la mediana de PAD de 71mmHg. Se observó que la temperatura también resultó estadísticamente significativa. Así, se encontraron 197 pacientes (35%) del grupo de las neumonías que estaban afebriles, 197 (35%) con fiebre (temperatura superior o igual a 38°C) y 163 (29%) con febrícula (temperatura entre 37 y 37.9°C). En el grupo de las bronquitis hubo más pacientes sin fiebre (n=219, 60%), y solamente 60 (16%) y 87 (24%) tuvieron fiebre y febrícula respectivamente. La mediana del Índice de Charlson fue de 4 puntos en el grupo de las neumonías y de 6 en el grupo de las bronquitis.

En relación a las variables analíticas, se observó que la cifra de PCR fue más elevada en el grupo de las neumonías que en el de bronquitis, con una mediana de 187 mg/L (123-278), siendo de 59mg/L (24-108) en el otro grupo. Asimismo, la cifra de leucocitos también fue significativamente superior en este grupo: 13300 cél/mm³ (9275-17650) vs 10838 cél/mm³ (7975-13300).

Por lo que al pronóstico se refiere, se observó que solamente 4 pacientes (1%) de los enfermos del grupo de bronquitis requirieron ingreso en UCI, mientras que esta cifra se elevó hasta el 7% (n=37) en el grupo de las neumonías. Aunque la mortalidad fue mayor en la población de pacientes con neumonía (6% vs 4%), ésta no alcanzó significación estadística.

2.2. Análisis multivariante o por regresión logística

Se realizó un análisis multivariante en el que se demostró que la PCR sigue siendo un buen predictor de neumonía después de ajustar por otras variables como la edad, la presencia de fiebre (temperatura \geq 38°C) o febrícula (temperatura 37-37,9°C) o una cifra de leucocitos \geq 15.000 cél / mm³ (tabla 23).

Tabla 23. Predictores de neumonía frente a bronquitis: análisis por regresión logística

Edad < 70 años	OR: 2,83 (1,95-4,09)	p<0,01
Temperatura		p<0,01
Febrícula	OR: 1,96 (1,32-2,92)	p<0,01
Fiebre	OR: 2,51 (1,65-3,81)	p<0,01
PCR ≥ 150 mg/L	OR: 10,44 (7,24-15,05)	p<0,01
Leucocitos ≥ 15.000/mm³	OR: 2,21 (1,5-3,25)	p<0,01

PCR: Proteína C reactiva; OR: Odds ratio

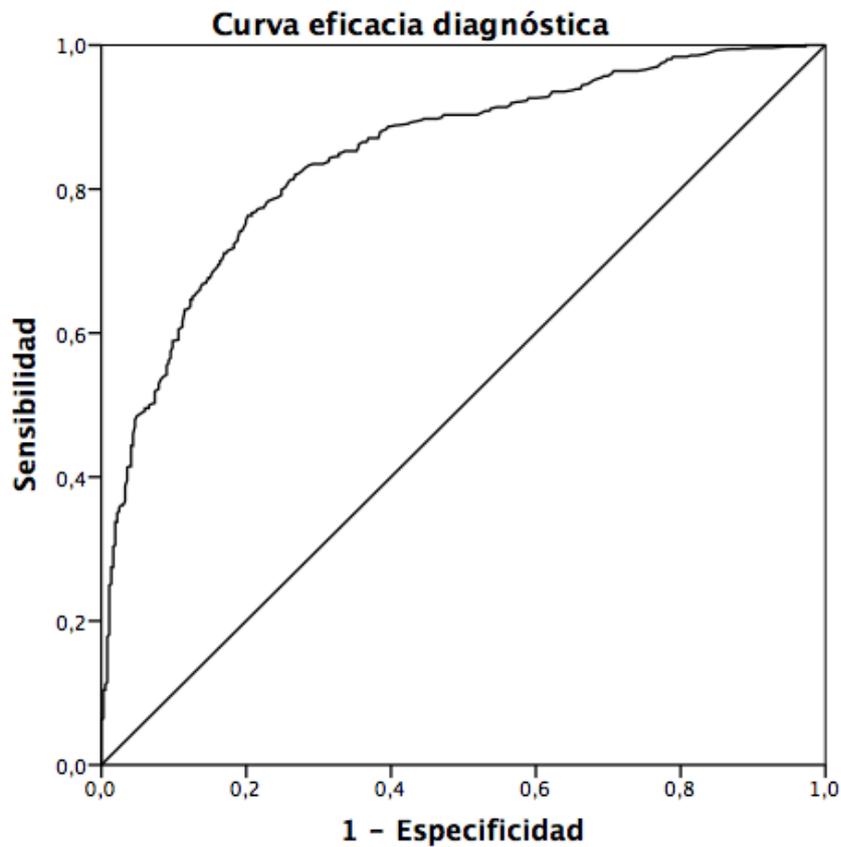
Se ha considerado la edad como variable categórica para facilitar la interpretación de los datos, con un punto de corte de 70 años puesto que es la mediana de edad de los pacientes con neumonía.

Se observó una *odds ratio* (OR) de 10,44 para la variable PCR ≥ 150 mg/L, de forma que un paciente con estos niveles de PCR tiene casi 11 veces más probabilidades de tener una neumonía que una bronquitis. Para la variable leucocitos ≥ 15.000 células/mm³, se obtuvo una OR de 2,21, para la fiebre de 2,51, para la febrícula de 1,96 y para la edad de 2,83.

2.3. Análisis de posibles puntos de corte de la PCR para distinguir entre neumonía y bronquitis

Se estudiaron las características operativas de diversos puntos de corte de la PCR para diferenciar neumonía vs bronquitis, a través de un análisis de la curva de eficacia diagnóstica (figura 20), obteniéndose un área bajo de la curva de 0,846 (IC 95% 0,821-0,871).

Figura 20. Curva de eficacia diagnóstica de la PCR sérica para el diagnóstico de neumonía vs bronquitis



En la tabla 24 se describen las características operativas de varios puntos de corte de la PCR analizados.

Para una PCR ≥ 25 mg/L se observa la sensibilidad más elevada (96%) pero la especificidad más baja (26%) y una *likelihood ratio* positiva (LR+) de 1,3 indicando que el paciente con estos valores de PCR tiene casi las mismas posibilidades de tener una neumonía que de no tenerla. Por el contrario, con valores de PCR ≥ 200 mg/L, se obtiene la sensibilidad más baja (45%) y la especificidad más alta (97%), pero una LR+ de 10 y un valor predictivo positivo (VPP) de casi el 98%.

Tabla 24. Características operativas de distintos punto de corte de PCR sérica

mg/L	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	VPP	VPN
PCR ≥ 25	96,41 (94,52-97,66)	25,96 (21,73-30,68)	1,3 (1,22-1,39)	0,14 (0,09-0,22)	66,46 (63,13-69,63)	82,61 (74,66-88,45)
PCR ≥ 50	91,38 (88,76-93,44)	43,99 (38,99-49,11)	1,63 (1,49-1,79)	0,2 (0,15-0,26)	71,29 (67,86-74,49)	77,03 (70,87-82,22)
PCR ≥ 90	84,38 (81,15-87,23)	68,31 (63,37-72,86)	2,66 (2,28-3,11)	0,23 (0,19-0,28)	80,2 (76,79-83,23)	74,18 (69,26-78,57)
PCR ≥ 100	82,41 (79,02-85,34)	72,4 (67,61-76,73)	3 (2,52-3,54)	0,24 (0,2-0,29)	81,96 (78,57-84,93)	73 (68,21-77,31)
PCR ≥ 110	79,17 (75,61-82,34)	75,14 (70,46-79,29)	3,18 (2,65-3,82)	0,28 (0,23-0,33)	82,89 (79,46-85,86)	70,33 (65,62-74,64)
PCR ≥ 120	76,3 (72,6-79,65)	79,78 (75,37-83,58)	3,77 (3,06-4,65)	0,3 (0,25-0,35)	85,17 (81,78-88,02)	68,87 (64,31-73,09)
PCR ≥ 150	65,17 (61,12-69,01)	87,16 (83,34-90,2)	5,08 (3,86-6,67)	0,4 (0,35-0,45)	88,54 (85,09-91,27)	62,18 (57,91-66,27)
PCR ≥ 200	44,88 (40,8-49,03)	95,63 (93,02-97,29)	10,27 (6,3-16,72)	0,58 (0,53-0,62)	93,98 (90,45-96,26)	53,27 (49,45-57,06)

LR+ = Razón de probabilidad positiva

VPP = Valor predictivo positivo

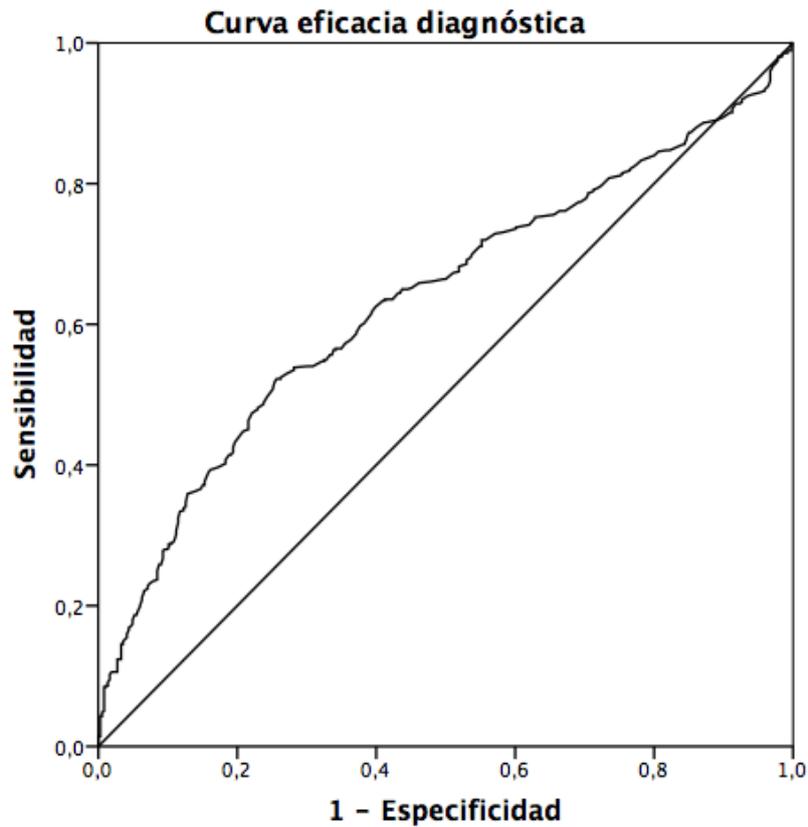
PCR = Proteína C reactiva

LR- = Razón de probabilidad negativa

VPN = Valor predictivo negativo

Se realizó también un análisis de curva de eficacia diagnóstica para obtener el mejor punto de corte de la cifra de leucocitos en suero en los pacientes de ambos grupos. Según las características operativas obtenidas para varios valores, el mejor punto de corte sería $\geq 15.000/\text{mm}^3$ con una sensibilidad del 39%, pero una especificidad del 84%, una LR+ de 2.44 y un VPP del 79%. Se obtuvo un área bajo de curva de 0,635 (IC 95% [0,599-0,670]), que resultó estadísticamente significativa (figura 21).

Figura 21. Curva de eficacia diagnóstica de los leucocitos para el diagnóstico de neumonía vs bronquitis



En la tabla 25 se describen las características operativas mencionadas para cada punto de corte analizado.

Tabla 25. Características operativas de distintos puntos de corte de leucocitos

	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	VPP	VPN
Leucocitos \geq 10000/mm ³	71,1 (67,2-74,71)	44,81 (39,79-49,93)	1,29 (1,16-1,43)	0,65 (0,54-0,77)	66,22 (62,34-69,9)	50,46 (45,05-55,86)
Leucocitos \geq 13000/mm ³	52,24 (48,09-56,36)	73,77 (69,03-78,01)	1,99 (1,65-2,41)	0,65 (0,58-0,72)	75,19 (70,66-79,24)	50,37 (46,15-54,59)
Leucocitos \geq 15000/mm ³	39,32 (35,35-43,43)	83,88 (79,76-87,29)	2,44 (1,89-3,15)	0,72 (0,67-0,78)	78,78 (73,6-83,17)	47,6 (43,77-51,45)
Leucocitos \geq 20000/mm ³	16,52 (13,66-19,83)	95,63 (93,02-97,29)	3,78 (2,26-6,32)	0,87 (0,84-0,91)	85,19 (77,28-90,67)	42,94 (39,59-46,37)

LR+ = Razón de probabilidad positiva
LR- = Razón de probabilidad negativa

VPP = Valor predictivo positivo
VPN = Valor predictivo negativo

Asimismo, se estudiaron las características operativas al combinar los datos PCR y leucocitos séricos con una regla en Y (positividad de las 2 variables) o en O (positividad de al menos una de las dos variables). Por ejemplo, la combinación de PCR ≥ 150 mg/L y leucocitos ≥ 15.000 cél/mm³ alcanzó la mayor *likelihood ratio* positiva (LR+), que fue de 13 y un VPP del 95%. Es decir, de cada 100 pacientes que acudieron a urgencias con una PCR ≥ 150 mg/L y unos leucocitos ≥ 15.000 cél/mm³, el 95% tenían una neumonía; mientras que si no se tenían estas cifras, solo la mitad de ellos la tuvieron. Se analizaron también las combinaciones de PCR y presencia de fiebre y/o febrícula, tal y como se muestra en la tabla 26. Una PCR ≥ 150 mg/L y fiebre o febrícula obtuvo las mejores características operativas, con un VPP del 91% y una LR+ de 7.

Tabla 26. Características operativas de múltiples combinaciones de cifras de PCR y/o leucocitos y/o fiebre/febrícula

	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	VPP	VPN
PCR ≥ 100 y leucocitos ≥ 15.000	35,01 (31,16-39,06)	94,54 (91,71-96,44)	6,41 (4,12-9,96)	0,68 (0,64-0,73)	90,7 (86,07-93,9)	48,87 (45,2-52,55)
PCR ≥ 100 ó leucocitos ≥ 15.000	87,71 (83,76-89,28)	61,75 (56,67-66,58)	2,27 (1,98-2,59)	0,22 (0,17-0,27)	77,53 (74,09-80,63)	75,33 (70,16-79,87)
PCR ≥ 150 y leucocitos ≥ 15.000	28,19 (24,61-32,06)	97,81 (95,75-98,89)	12,9 (6,42-25,92)	0,73 (0,7-0,78)	95,15 (90,73-97,52)	47,23 (43,7-50,79)
PCR ≥ 150 ó leucocitos ≥ 15.000	76,3 (72,6-79,65)	73,22 (68,46-77,5)	2,85 (2,39-3,4)	0,32 (0,28-0,38)	81,26 (77,69-84,37)	67 (62,25-71,43)
PCR ≥ 100 y fiebre o febrícula	54,22 (50,07-58,31)	88,52 (84,85-91,4)	4,73 (3,52-6,34)	0,52 (0,47-0,57)	87,79 (83,91-90,84)	55,96 (51,89-59,95)
PCR ≥ 100 ó fiebre o febrícula	92,82 (90,37-94,68)	43,72 (38,73-48,84)	1,65 (1,5-1,81)	0,16 (0,12-0,23)	71,51 (68,11-74,68)	80 (73,91-84,95)
PCR ≥ 150 y fiebre o febrícula	44,17 (40,1-48,32)	93,72 (90,75-95,78)	7,03 (4,68-10,55)	0,6 (0,55-0,64)	91,45 (87,5-94,24)	52,45 (48,62-56,25)
PCR ≥ 150 ó fiebre o febrícula	85,64 (82,48-88,31)	53,28 (48,16-58,33)	1,83 (1,64-2,06)	0,27 (0,22-0,34)	73,61 (70,09-76,86)	70,91 (65,28-75,96)

LR+ = Razón de probabilidad positiva

VPP = Valor predictivo positivo

PCR = Proteína C reactiva

LR- = Razón de probabilidad negativa

VPN = Valor predictivo negativo

2.4. Rentabilidad pronóstica de la PCR en el manejo de las neumonías

Se analizaron las variables escala CBR-65 y PCR como factores pronósticos en pacientes con neumonía tal y como se muestra en la tabla 27:

Tabla 27. Factores pronósticos en pacientes con neumonía

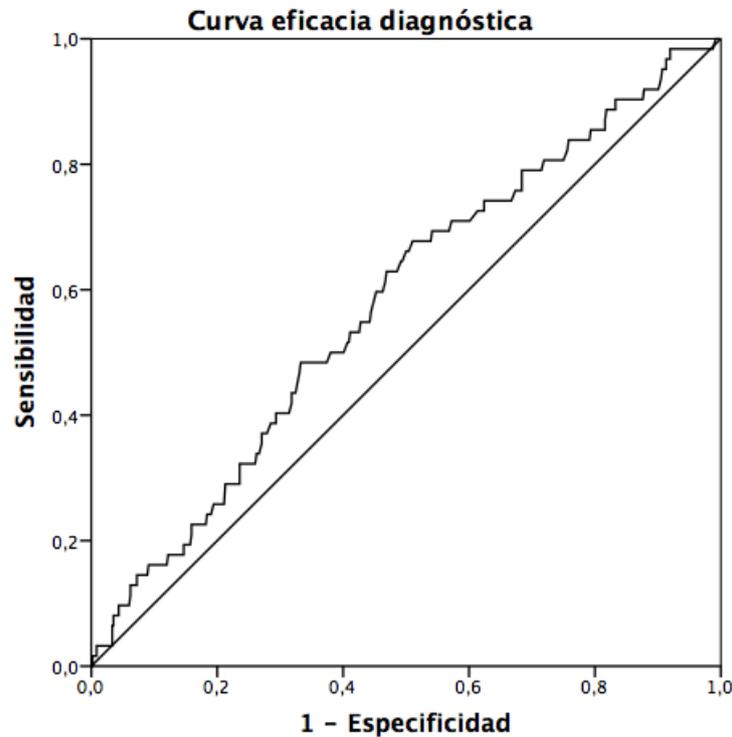
Variable	Total de pacientes	Exitus ó UCI	p
CRB-65			
0	52	2 (3,8%)	<0,01
1	157	8 (5,1%)	
2	120	26 (21,7%)	
3	53	13 (24,5%)	
4	10	5 (50%)	
PCR ≥ 100mg/L	451	55 (12,2%)	0,178
PCR < 100mg/L	95	7 (7,4%)	
PCR ≥ 200mg/L	244	34 (13,9%)	0,088
PCR < 200mg/L	302	28 (9,3%)	

PCR: Proteína C reactiva; UCI: unidad de cuidados intensivos

La escala CRB-65 se correlacionó con el pronóstico: a mayor puntuación, mayor probabilidad de necesitar ingreso en UCI o de morir.

La PCR tuvo utilidad en el pronóstico de estos pacientes, aunque limitada. Se realizó una curva ROC para analizarlo, obteniéndose un área bajo la curva de 0,58 (IC 95% [0,505-0,655]), que resultó estadísticamente significativa (figura 22).

Figura 22. Curva ROC para estudiar la eficacia pronóstica de la PCR en pacientes con neumonía



Se realizó también un análisis para estudiar si la combinación de las 2 variables (PCR y escala CRB-65) influía o no en el pronóstico de los pacientes (tabla 28). Se observó que si se utilizaba la PCR como variable continua sí que influía en el pronóstico (aunque de forma limitada como ya se ha comentado anteriormente), pero en el análisis multivariante teniendo en cuenta diferentes puntos de corte, perdía significación estadística.

Tabla 28. Combinación de PCR y CRB-65 en el pronóstico de pacientes con neumonía

	PCR < 200		PCR ≥ 200	
	Total	Exitus o UCI	Total	Exitus o UCI
CRB-65: 0 puntos	22	1 (4,5%)	30	1 (3,3%)
1 puntos	94	3 (3,2%)	63	5 (7,9%)
2 puntos	68	13 (19,1%)	52	13 (25%)
3 puntos	30	7 (23,3%)	23	6 (26,1%)
4 puntos	2	0	8	5 (62,5%)

PCR: Proteína C reactiva; UCI: Unidad de cuidados intensivos

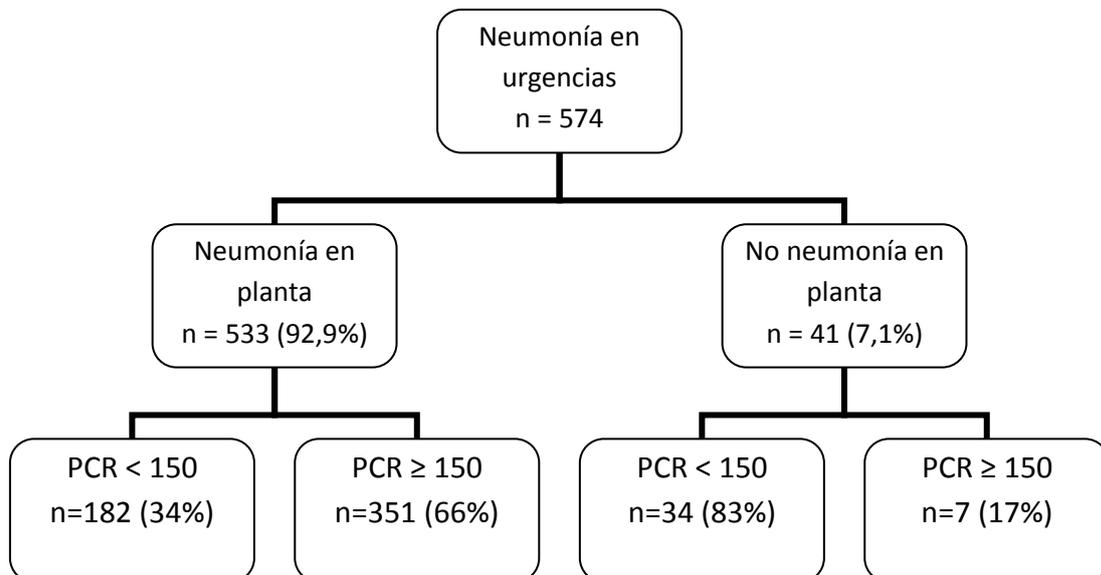
2.5. Influencia de otras variables en la PCR

Se investigó la relación entre los niveles de PCR y otras variables. Se encontró una relación significativa entre PCR y edad, de forma que a mayor edad se obtuvieron niveles menores de PCR ($r=0,26$; $p<0,01$). Asimismo, a mayor índice de Charlson también se describieron unos niveles inferiores de PCR ($r=0,26$; $p<0,01$). Se podría decir que un 7% ($r^2=0,07$) de los valores de PCR se explican por la edad y otro tanto por el índice de Charlson. Otras variables como los días de síntomas o la toma de antibiótico previo al ingreso en urgencias no se relacionaron con los niveles de PCR sérica.

2.6. Análisis del error diagnóstico

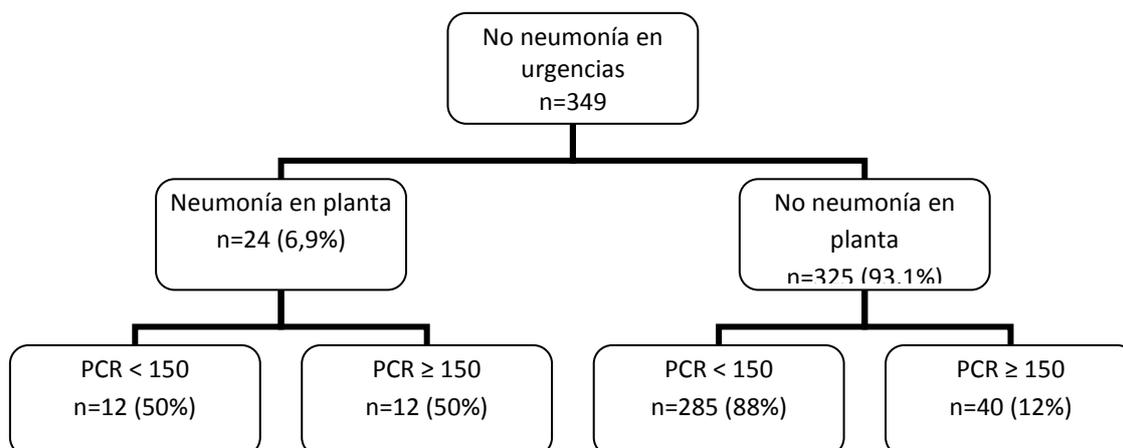
Fueron etiquetados de neumonía 574 pacientes en urgencias. Este diagnóstico se confirmó en el 93% de los casos; mientras que de los 359 pacientes que no fueron diagnosticados inicialmente de neumonía, 24 (7 %) realmente la tuvieron. Por tanto, el error diagnóstico fue del 7% (Figuras 23 y 24).

Figura 23. Diagrama que representa el error diagnóstico de neumonía en urgencias



PCR: Proteína C reactiva

Figura 24. Diagrama que representa el error diagnóstico de “no neumonías” en urgencias



PCR: Proteína C reactiva

Con el criterio de PCR ≥ 150 mg/L, 12 de los 24 (50%) pacientes no diagnosticados de neumonía en urgencias, hubieran podido diagnosticarse correctamente (figura 13). Se analizaron diversas variables para identificar qué factores influyeron en el diagnóstico incorrecto de pacientes en urgencias (tabla 29).

Tabla 29. Factores que influyeron en el diagnóstico incorrecto de neumonía

	Diagnóstico correcto (n=533)	Diagnóstico incorrecto (n=24)	p
Edad	67 (55-80)	72 (70-84)	0,09
Edad < 70 años	239 (45)	5 (21)	0,02
Sexo, varón	332 (62)	17 (71)	0,52
Días síntomas	5 (2-7)	5 (2-7)	0,92
PCR (mg/L)	209 (123-284)	162 (114-240)	0,08
PCR ≥ 150 mg/L	351 (66)	12 (50)	0,59
Leucocitos (mm ³)	14309 (9300-17825)	12563 (7913-16000)	0,43
Leucocitos ≥ 15000 mm ³	212 (40)	7 (29)	0,39
CRB-65: 0	52 (14)	6 (30)	0,05
1-2	159 (43)	14 (70)	
3-4	10 (3)	0	
Temperatura: Afebril	187 (35)	0	0,55
Febrícula	258 (69)	19 (95)	
Fiebre	62 (17)	1 (5)	
Indice Charlson	4 (2-6)	5 (4-6)	0,05
Indice Charlson: 0-4	301 (57)	8 (33)	0,08
5-9	214 (40)	15 (63)	
10-15	18 (3)	1 (4)	

Con respecto a la PCR hay una tendencia no significativa a ser menor en el grupo de diagnóstico incorrecto a pesar de que la mediana sigue siendo > 150 mg/L.

Al ajustar en un modelo de regresión logística, en el que se incluyeron las variables significativas expresadas en la tabla 29 y relacionadas con un diagnóstico incorrecto de neumonía, sólo la edad superior o igual a 70 años se mantuvo estadísticamente significativa en los pacientes con un diagnóstico erróneo (OR: 3,09 IC 95% [1,14-8,4]). La escala CBR-65 y el índice de Charlson perdieron significación en el análisis multivariante.

Si analizamos los errores diagnósticos en los pacientes sin neumonía (bronquitis) se observa que 41 pacientes sin neumonía fueron diagnosticados de neumonía en urgencias (21 AEPOC y 20 BA) (figura 12). De ellos, 14 (34%) tuvieron febrícula y 13 (32%) fiebre. La OR de la febrícula en la discrepancia de diagnósticos fue de 2,81 (1,28-6,17) y de la fiebre fue de 4,05 (1,79-9,18) (Tabla 30).

Tabla 30. Factores que influyeron en el diagnóstico incorrecto de bronquitis

	Diagnóstico correcto de neumonía (n=325)	Diagnóstico incorrecto de neumonía (n=41)	p
Edad	77 (72-85)	75 (70-84)	0,3
Edad < 70 años	67 (21)	9 (22)	0,84
Sexo, varón	207 (64)	25 (61)	0,73
PCR (proteína C reactiva)	74 (22-109)	79 (38-111)	0,3
PCR ≥ 150 mg/L	40 (12)	7 (17)	0,8
Leucocitos (cél/mm ³)	10982 (7800-12900)	12703 (9000-15000)	0,07
Leucocitos ≥15.000 células/mm ³	49 (15)	10 (24)	0,13
Días síntomas	5 (2-7)	6 (2-7)	0,06
Temperatura: Afebril	205 (63)	14 (34)	<0,01
Febrícula	73 (23)	14 (34)	
Fiebre	47 (15)	13 (32)	
Índice Charlson	6 (4-7)	5 (4-6)	0,08
Índice Charlson: 0-4	98 (30)	16 (39)	0,51
5-9	217 (67)	24 (59)	
10-15	10 (3)	1 (2)	

DISCUSIÓN

1. Justificación del estudio

La neumonía continúa siendo un problema clínico en términos de morbilidad, mortalidad y uso de recursos hospitalarios (Torres A et al, 2013).

Aunque los criterios de hospitalización no son homogéneos, se considera que alrededor de un 35% de los pacientes requiere ingreso hospitalario. La mortalidad varía desde menos del 5% a más del 30%, según el agente causal y diversos factores de riesgo individuales. En los países industrializados, la neumonía es la primera causa de muerte por infección y la sexta de mortalidad general. El número de personas que fallecen cada año en el mundo como consecuencia de esta infección se cifra en aproximadamente 5 millones (Menéndez, 2010).

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda sintetizado como respuesta del organismo a la inflamación tisular. Normalmente no hay presencia de PCR en la sangre en sujetos sanos. La PCR es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en el hígado en respuesta a la liberación de citocinas (principalmente interleucina 6) por parte de las células presentadoras de antígeno, llegando a alcanzar concentraciones de hasta 1000 veces su valor basal. Su papel en la inflamación se relaciona con la capacidad para activar el sistema del complemento y para opsonizar (Christ-Crain M, 2010).

Estudios previos (Nauta AJ, 2005; Robin P, 1995) han demostrado que en procesos en los que hay inflamación tisular, existe una relación entre diferentes mediadores de la inflamación conocidos como la PCR, el fibrinógeno, la procalcitonina (PCT), los leucocitos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8). De entre todos los marcadores biológicos anteriormente expuestos, destaca la PCR por su rapidez en variar sus niveles en sangre en función de los niveles de inflamación.

En las neumonías que requieren hospitalización, la determinación de la PCR se ha utilizado básicamente como herramienta en la evaluación pronóstica de la enfermedad. Así, en una serie de 570 pacientes, Chalmers et al (2010) evaluaron la

capacidad de la PCR para predecir la severidad de las neumonías adquiridas en la comunidad. El estudio mostró que los pacientes con unos niveles de PCR $< 100\text{mg/L}$ al ingreso, tenían un riesgo reducido de mortalidad a los 30 días y menor necesidad de medidas invasivas o de soporte hemodinámico durante su evolución. Además se observó que una disminución de menos del 50% de los niveles de PCR al cuarto día del ingreso respecto los valores iniciales, se asociaba a un aumento de la mortalidad a los 30 días.

Por otro lado, es sabido que en ocasiones se produce una sobreutilización de los antibióticos en el medio hospitalario. En los pacientes BA y en los casos de AEPOC, no siempre se incluye la antibioterapia dentro de las opciones terapéuticas recomendadas. En cambio, en la neumonía, la antibioterapia es la base del tratamiento. Diagnosticar correctamente a estos pacientes nos lleva a tomar actitudes terapéuticas adecuadas a la patología a la que nos enfrentamos, pudiendo así indicar o no el uso de antibióticos en algunos enfermos y evitar los problemas derivados del mal uso de la antibioterapia, como el aumento de las resistencias de ciertos patógenos a los antibióticos y la aparición de varios efectos secundarios al tratamiento (Flanders et al, 2004). Así, en un estudio en el que se incluyeron 319 pacientes diagnosticados de neumonía, AEPOC o asma, se evaluó la utilidad de la PCR para distinguir los casos de neumonía (en los que son necesarios los antibióticos) de los casos de asma (en los que la antibioterapia no es útil). Se concluyó que los niveles de PCR podrían utilizarse para guiar el uso de antibioterapia en pacientes con infecciones respiratorias ya que la PCR fue un factor independiente para distinguir los casos de neumonía de los de asma agudizado (Bafadhel et al, 2011), aunque en el análisis estadístico se excluyeron a los pacientes con AEPOC.

Por tanto, los biomarcadores como la PCR, han demostrado ser útiles para establecer la severidad de la neumonía. Sin embargo, no queda aclarada en la literatura su utilidad para distinguir la neumonía de otras infecciones respiratorias.

2. *PCR e infecciones respiratorias. Estudio actual y análisis comparativo con estudios previos*

2.1. Diseño del estudio y muestra poblacional

Nuestro trabajo es un estudio prospectivo. La mayoría de los estudios consultados tienen un diseño prospectivo, excepto dos (Smith et al, 1995; Hansson et al, 1997) que son retrospectivos.

La muestra poblacional de nuestro trabajo es mucho más elevada que el resto de estudios realizados hasta ahora, por lo que ofrece más potencia y sus resultados son más extrapolables. Se reclutaron un total de 1652 pacientes, de los cuales finalmente se incluyeron 1002. El estudio con más población incluida hasta ahora era el de Müller et al (2007), que incluyó inicialmente a 545 pacientes y, tras aplicar criterios de exclusión, quedó una *n* de 373 pacientes para el análisis. El resto de estudios disponibles tienen una muestra poblacional que varía entre 319 pacientes (Bafadhel et al, 2011) y el que menos, con 60 pacientes incluidos (Smith et al, 1995).

2.2. Análisis de la población

En nuestro estudio, de los 1002 pacientes incluidos, hubo 557 casos de neumonía (55,5%), 226 de AEPOC (22,5%), 140 de BA (13,9%), 73 de IC (7,2%) y 6 de TEP (0,5%). Se realizó también un análisis que incluyó pacientes con neumonía, y pacientes con bronquitis (BA y AEPOC, excluyendo los diagnosticados de IC y TEP) por ser los dos grupos más interesantes en cuanto a diagnóstico diferencial. La población total de este segundo análisis fue de 923 pacientes, de los cuales 557 (60,3%) fueron neumonías y 366 (39,6%) fueron bronquitis.

Algunos de los estudios consultados, solamente incluyen pacientes con diagnóstico de neumonía en el análisis realizado, por lo que no tenemos datos acerca de otros diagnósticos. Por ejemplo, Hansson et al. (1997) incluyeron a 97 pacientes con neumonía, por lo que esta patología representa el 100% de la población incluida. En

cambio, Castro A et al. (2000) con la intención de comparar los valores de PCR entre neumonías y no neumonías, reclutó a 284 pacientes diagnosticados inicialmente de neumonía, pero en el análisis solamente incluyó a 208 (73%) que corresponden a los pacientes con neumonía confirmada. Se excluyeron pacientes con AEPOC y otros diagnósticos en los que la antibioterapia fuera posible, por lo que puede haber un sesgo en la selección de la muestra. Otro ejemplo sería el estudio realizado por Müller et al. (2007) en el que se reclutaron inicialmente 545 pacientes con síntomas de infección respiratoria con el objetivo de estudiar la precisión diagnóstica de la PCR en pacientes con infección respiratoria sin radiografía torácica y en pacientes con neumonía confirmada radiológicamente. Se incluyeron en el análisis a 373 pacientes (68,4%) de los 545, por ser aquellos en los que se tenía sospecha de neumonía.

El resto de estudios sí que incluyen otros diagnósticos además de las neumonías. Sería el caso de Smith et al. (1995) que, de 60 pacientes reclutados, 40 (66%) fueron neumonías y 20 (44%) fueron AEPOC. Flanders et al. (2004) incluyeron a 173 pacientes con síntomas de infección respiratoria, de los cuales 25 (14,4%) fueron neumonías y 118 (85,6%) fueron no neumonías (30 BA, 102 con diagnóstico de infección respiratoria inespecífica y 16 pacientes con “otros” diagnósticos). Holm et al (2007) analizó a 364 pacientes, 48 de los cuales fueron neumonías (13,2%) y 316 fueron no neumonías (86,8%), aunque en este caso no se especifican los diagnósticos incluidos en el último grupo. Finalmente Bafadhel et al. (2011), estudió a 319 pacientes, de los que 62 fueron neumonías (19,5%), 161 AEPOC (50,5%) y 96 fueron diagnosticados de asma (30%).

Por tanto, nuestro estudio incluyó a un 55% de pacientes diagnosticados de neumonía, mientras que en el resto de trabajos el porcentaje de neumonías oscilaba entre el 13% (Holm et al, 2007) y el 68% (Müller et al, 2007).

Por lo que se refiere a características demográficas de la población estudiada, nuestro trabajo es bastante similar al resto. Observamos que un 62% de la población total incluida eran varones, tal y como se describe clásicamente en la literatura. Si nos fijamos en la distribución por sexos al realizar el análisis con los grupos neumonía y

bronquitis, observamos que el 63% de los pacientes con neumonía y el 54% de los pacientes con bronquitis eran varones. En el resto de estudios consultados también predominaban los varones con un porcentaje parecido al nuestro. Si nos fijamos en la edad, encontramos que nuestro estudio demuestra una mediana de edad de los pacientes con neumonía un poco más elevada que el resto de estudios, situándose en 72 años frente a los 54 años que demuestran Flanders et al. (2004) en su análisis o los 56 años descritos por Castro A et al. (2000). Pese a estas diferencias, los pacientes con neumonía, en casi todos los estudios, incluido el nuestro, son más jóvenes que los pacientes con otros diagnósticos. En nuestro trabajo se observa una mediana de edad de 79 años en los pacientes con bronquitis frente a los 72 años, como ya hemos dicho, de los pacientes con neumonía. Esto podría deberse a que, por ejemplo, los pacientes con EPOC, suelen ser de edad más avanzada. Cabe destacar el trabajo de Flanders et al (2004) en el que se describe una mediana de edad de 34 años en los pacientes del grupo de no neumonía frente a los 54 años de los casos de neumonía. Esta “excepción” podría estar en relación a que este estudio se ha hecho con pacientes de atención primaria, por lo que es lógico que sean más jóvenes y que los más jóvenes tengan otras infecciones respiratorias que no sean neumonías, pues en estos casos, muchos pacientes acuden directamente a urgencias de un hospital por gravedad clínica.

Un dato que se confirma en nuestro trabajo es que la fiebre aparecía más frecuentemente, de forma significativa, en pacientes con neumonía. En nuestro caso, obtuvimos que el 28% los pacientes tuvieron fiebre y que el 27% tuvieron febrícula. Si lo analizamos por diagnósticos, obtenemos que el 35% de pacientes con neumonía tenían fiebre o febrícula (temperatura > 38°C), mientras que solo el 16% de los pacientes con bronquitis (AEPOC y BA) la tuvieron. Flanders et al. (2004) describieron en su estudio que el 65% de los pacientes con neumonía tuvieron fiebre, mientras que en el grupo de los pacientes sin neumonía, se observó que tuvieron fiebre un 58% de ellos. En el estudio de Smith et al. (1995), aunque no se habla de porcentajes, se describe una mediana de temperatura superior en pacientes con neumonía respecto los pacientes con AEPOC, siendo de 37,7°C (rango entre 36-39,8°C) y de 36,6°C (rango entre 36 y 37,4°C) respectivamente.

Hay otros datos clínicos, que pese a que son estadísticamente significativos, y también se describen en estudios previos de forma similar, no son clínicamente relevantes (TAS, TAD, saturación de oxígeno, FC o FR por ejemplo).

Nuestro estudio aporta una descripción más detallada de la población que el resto de estudios previos, ya que incluimos el índice de Charlson como herramienta para determinar la comorbilidad y complejidad de los pacientes incluidos. No aparecen escalas similares en estudios previos. La población incluida en nuestro estudio, tenía mayoritariamente un índice de Charlson (modificado por la edad) elevado, que se traduce en que muchos de los pacientes incluidos eran altamente complejos. Si nos fijamos en el total de pacientes del estudio, un 43% tenían un índice de entre 0-4, mientras que el 57% restante se puede considerar un grupo de pacientes con elevada comorbilidad (índice entre 5 y 15 puntos). La mediana se sitúa en 5 puntos. Si realizamos un análisis comparativo de la puntuación obtenida según el diagnóstico (neumonía vs bronquitis), vemos que los pacientes con neumonía tienen un índice más bajo, siendo la mediana en este grupo de 4 puntos (un 56% de los pacientes tienen un índice entre 0-4 puntos y un 44% supera los 5 puntos). En el caso de los pacientes con bronquitis, la mediana del índice de Charlson aumenta hasta 6 puntos, observando un mayor porcentaje de pacientes con elevada complejidad (> 4 puntos en nuestro caso) que llega al 69%. Sólo un 31% de pacientes de este grupo tenía un índice entre 0-4 puntos. Esto podría ser debido a que las neumonías afectan tanto a jóvenes como a pacientes mayores y las agudizaciones de EPOC (incluidas en el grupo de las bronquitis) suelen verse en pacientes de edad más avanzada y con más comorbilidades asociadas.

La mortalidad observada en nuestro trabajo es del 6% para el grupo de neumonías, similar a las cifras de mortalidad descritas en la literatura (Torres A et al, 2013).

2.3. Rentabilidad diagnóstica de la PCR para el diagnóstico de neumonía

La mediana de la PCR observada en nuestro estudio es claramente más elevada en los pacientes con neumonía que en los pacientes con bronquitis, siendo la mediana de 187 mg/L en el primer grupo y de 59 mg/L en el segundo. Este hallazgo corrobora lo

encontrado por otros autores, aunque con cifras discretamente diferentes. Castro-Guardiola et al. (2000) encontró que la mediana de PCR en los pacientes con neumonía fue a de 181 mg/L frente a los 88 mg/L de los pacientes sin neumonía. También, Smith et al. (1995) observó una mediana de 217 mg/L en las neumonías una mediana de 18 mg/L en los pacientes con AEPOC, resultados similares a los de Bafhadel et al. (2011) que constatan una mediana de 191 mg/L en neumonías frente a 16 mg/L en pacientes con AEPOC. Las cifras que más se alejan a nuestros resultados son las encontradas por Flanders et al (2003), que describió una mediana de solamente 60 mg/L en pacientes con neumonía y de 9 mg/L en pacientes sin neumonía.

En nuestro trabajo se analiza si los valores de PCR se ven condicionados por otras variables. Se concluye que no parecen verse afectados por los días de síntomas previos o la ingesta previa de antibióticos. Sin embargo, la edad y la comorbilidad (índice de Charlson) influyen negativamente, aunque solamente el 10% del valor de PCR se atribuye a tal variabilidad. En la literatura revisada, únicamente Flanders et al. (2003) realiza también este análisis, observando que ninguna de las variables estudiadas influía en los valores de PCR, aunque éstas no coinciden con las de nuestro trabajo, siendo variables que identifican hallazgos de la exploración física o síntomas relacionados con la neumonía.

La rentabilidad diagnóstica de la PCR para el diagnóstico de neumonía ha sido objeto de estudio por varios autores, la mayoría de ellos lo han analizado con curvas de eficacia diagnóstica (curvas ROC). En nuestro trabajo se demuestra que la PCR tiene un excelente poder discriminativo para diferenciar neumonía de bronquitis, siendo el área bajo la curva de 0,84, resultando de las más elevadas descritas en la literatura. Hosptaken et al. (1995) obtuvo el área bajo la curva más elevada, siendo de 0,87. La más baja fue descrita por Castro A et al. (2000) siendo de 0,76. El resto de estudios revisados, muestran valores similares a los nuestros.

Mediante el análisis de estas curvas de eficacia diagnóstica se han propuesto varios puntos de cortes de la PCR para discriminar entre neumonías y bronquitis a lo largo de varios años. Smith et al (1995) proponen un punto de corte de la PCR > 100

mg/L, observando que el 95% de las neumonías lo tenían y que ningún paciente con AEPOC superó los 100 mg/L, aunque no se describen las características operativas encontradas. En el año 2000, Castro A et al, propusieron un punto de corte de PCR > 100mg/L que combinado con la presencia de un infiltrado en la radiografía torácica, se obtenía una especificidad del 96% con una LR+ de 17,4. Si el punto de corte se aumentaba a PCR \geq 125 mg/L, la especificidad aumentaba hasta el 100%. En el 2004, Hosptaken et al. analizaron varios puntos de corte de la PCR. Destacaron que una PCR \geq 20 mg/L tenía una OR de 9,9. Consideraron una PCR < 20 mg/L como el punto de corte que para determinar los pacientes con bajo riesgo de neumonía. Flanders et al (2004), tras analizar diferentes puntos de corte, escogieron el de PCR > 40 mg/L por tener las mejores características operativas, con una sensibilidad del 70%, una especificidad del 90%, una LR+ de 6,9 y una LR- de 0,33 para el diagnóstico de neumonía. Holm et al. en el año 2007, describen una sensibilidad del 73% y una especificidad del 65% para una PCR \geq 20 mg/L. Un 73% de los pacientes con neumonía tuvieron este valor de PCR. Müller et al. (2007) escogieron una PCR > 100 mg/L como punto de corte ideal, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 86% con una LR+ de 4,94. Si se aumentaba el punto de corte a una PCR \geq 200 mg/L, disminuía sensibilidad al 36% pero la especificidad aumentaba hasta el 96% con una LR+ 8,83. Finalmente Bafhadel et al, en 2011, eligieron una PCR \geq 48 mg/L, obteniendo una sensibilidad del 91% y una especificidad del 93%.

En nuestro estudio, observamos que la relación entre PCR y neumonía es progresiva. Así, sólo el 8,6% de los pacientes con neumonía, tenía un nivel de PCR inferior a 50 mg/L y, sin embargo, el 95,6% de los pacientes con nivel superior a 200 mg/L tenía una neumonía. Según nuestros datos, la presencia de un nivel de PCR superior a 150 mg/L debe hacer pensar al clínico que lo más probable es que se encuentre ante una neumonía (LR+ = 5,08) (incremento del 30% sobre la probabilidad pre-test). Asimismo, la combinación de las variables PCR y leucocitos incrementa el poder discriminativo. De esta forma, cuando la PCR es mayor de 150 mg/L y la cifra de leucocitos superior a 15.000 mm³, la LR+ fue de 12,9 (incremento del 45% sobre la probabilidad pre-test).

Otro tema discutido en la literatura, es el error diagnóstico de pacientes con infección respiratoria en los servicios de urgencias. Los errores son consecuencia muchas veces, de la mala calidad de las radiografías torácicas disponibles, la presión asistencial y a veces, síntomas poco claros o atípicos, sobretodo en pacientes añosos. En nuestro trabajo hemos intentado analizar estos errores diagnósticos. Se ha obtenido un error diagnóstico de alrededor del 7% (los pacientes diagnosticados de neumonía en urgencias que realmente no lo eran representan un 7% y los pacientes diagnosticados de “no neumonía” en urgencias cuando sí eran neumonías, también representan un 7%). Los resultados son similares a otro estudio (Almirall J, 1993) en el que se describe un error diagnóstico del 8,5%.

Todo ello nos lleva a la conclusión de que nuestro estudio ofrece una información valiosa acerca de la precisión de la PCR para diferenciar neumonía de bronquitis, ya que aunque muchos datos son superponibles a la literatura disponible hasta el momento, la muestra poblacional da más fiabilidad y hace más representativo a nuestro trabajo en comparación al resto.

A modo de resumen comparativo entre nuestro trabajo y otros estudios previos, incluimos la siguiente tabla que muestra de forma clara las diferencias entre todos ellos.

Tabla 31. Resumen comparativo entre nuestro estudio y estudios previos

		SMITH 1995	HANSSON 1997	CASTRO 2000	HOPSTAKEN 2004	FLANDERS 2004	HOLM 2007	MÜLLER 2007	BAFHADEL 2011	NUESTRO ESTUDIO	
Diseño del estudio		R	R	P	R	P	P	P	P	P	
Ámbito de estudio		Hospital	Hospital	Hospital	Primaria	Primaria	Primaria	Hospital	Hospital	Hospital	
Tamaño muestral		60	97	284	246	173 (incluidos 20)	364	545 (373)	319	1652 (1002)	
Análisis de la población	Dx	Neumonía	40	97 (100%)	208	32 (13%)	25 (20)	48	373 (68,4%)	62	557
		AEPOC	20	---	Excluidos	---	---	316 (sin especificar dx)	60 (11%)	161 (excl.)	226
		BA	No incluidos	---	Excluidos	---	30		---	---	140
		IC	---	---	6	---	---		---	---	73
		Otros	---	---	21	---	118		---	96	79
Mediana PCR (mg/L)	Neumonía	217	154	188	---	60	14 (Incluyendo todos los dx>)	32	191	187	
	EPOC	18	---	88	---	9		---	16	69 Bronquitis	
	BA	---	---	(no neumonía)	---	(no neumonía)		---	---		
Área bajo la curva		---	---	0,76	0,87	0,83	0,79	0,73	0,96	0,84	
Punto de corte PCR (mg/L)		> 100	---	> 100 > 125	≥ 10 ≥ 20 ≥ 50	≥ 40	> 20	> 100	> 48	> 150	
Característ. operativas	Sensibilidad	---	---	---	---	70 %	73%	69 %	91 %	65	
	Especificidad	---	---	96% (PCR>100) 100% (PCR>125)	---	90%	65%	86 %	93 %	87	
	LR +	---	---	17,4(PCR>100)	---	6,9	---	4,94	---	5,08	
	LR -	---	---	---	---	0,33	---	---	---	0,4	
	OR	---	---	---	21,4 (PCR≥50) 9,9 (PCR≥20) 14,1 (PCR≥10)	---	---	---	---	10,44	
Limitaciones del estudio		Diseño Exclusión BA No constan características operativas	Diseño No comparación N vs otros No puntos corte	Exclusión AEPOC No especifican error dx No especifican error dx	Ámbito Diseño Tamaño Análisis heterogéneo	Ámbito Tamaño Exclusión AEPOC	Ámbito No se especifica dx	Exclusión TBC	Exclusión EPOC en parte del análisis	Único tamaño muestral tan grande. Necesaria validación	

R: Retrospectivo; P: Prospectivo; Dx: diagnóstico; N: neumonía; AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BA: bronquitis aguda; IC: insuficiencia cardiaca; V: varón; PCR: proteína C reactiva; LR+: razón de probabilidad positiva; LR-: razón de probabilidad negativa; OR: odds ratio; excl.: excluido; TBC: tuberculosis

2.4. Limitaciones de nuestro estudio

La población estudiada incluye únicamente aquellos pacientes que han requerido ingreso hospitalario, por lo que los pacientes con neumonía u otras infecciones respiratorias que fueron dados de alta desde urgencias se excluyeron y, por tanto, no se han contemplado en el análisis los datos de esta población.

Cabe decir también, que es el único estudio de la literatura revisada que ofrece un tamaño muestral tan elevado, por lo que probablemente se necesiten más estudios con tamaños similares o superiores para validar los resultados.

CONCLUSIONES

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

1. Los valores de PCR en pacientes con neumonía que requieren ingreso hospitalario son significativamente superiores a los encontrados en aquellos con bronquitis aguda o exacerbación de bronquitis crónica.
2. En pacientes con infección respiratoria, un valor de PCR > 150 mg/L hace de la neumonía el diagnóstico más probable (likelihood ratio positiva: 5,08). Su combinación con la cifra de leucocitos incrementa la probabilidad de neumonía (likelihood ratio positiva: 13).
3. La PCR aplicada a pacientes atendidos en urgencias por infección respiratoria puede disminuir en un 50% los errores diagnósticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection. A prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993;6:14–8.
2. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolomé M, Balanzó X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757–63.
3. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, Morris AJ, Luna CM, Snyderman DR, Ko WC, Chedid MB, Hui DS, Andremont A, Chiou CC. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am Respir Crit Care Med*. 2004;170:440–4.
4. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M, Batham S, Barer MR, Nicholson K et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein in Hospitalized Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia or Exacerbation of Asthma or COPD. *Chest* 2011; 139(6):1410–1418
5. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662-71.
6. Bastien N, Ward D, Van Caesele P, et al. Human metapneumovirus infection in the Canadian population. *J Clin Microbiol* 2003;41:4642-6.
7. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006; 260(1):93
8. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:10, doi:10.1186/1471-2334-7-10.
9. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD001726
10. Blasi F, Bocchino M, Di Marco F, Richeldi L, Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur J Int Med* 2012;23:429-435.
11. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;186: 1330-4

12. Borish L, King MS, Mascali JJ, Johnson S, Coll B, Rosenwasser LJ. Transthyretin is an inhibitor of monocyte and endothelial cell interleukin- 1 production. *Inflammation* 1992;16:471-84.
13. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:95S
14. Castro A, Armengou A, Viejo AL, Peñaraja G, Gracia F. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and nonpneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Int Med* 2000;11:334–339.
15. Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1393–9.
16. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-225.
17. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram A, 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):878-883
18. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83
19. Christ-Crain M, M Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2010; 14(1):203
20. Cillóniz C, Ewing S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community acquired-pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med.* 2009;53:358-65.
21. Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñaraja G, Camps M, Estruch R, Sánchez M, Menéndez M, Niederman MS. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J.* 2008;32:892–901.

22. De Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, Torres A. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2006;27:795–800.
23. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med*. 2006;100:1925-32.
24. Dube R, Rook GAW, Steele J, Brealey R, Dwek R, Rademacher T, Lennard-Jones J. Agalactosyl IgG in inflammatory bowel disease: correlation with C-reactive protein. *Gut* 1990;31:431-4.
25. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002;359:1648-54.
26. Falguera M, Ruiz A, Schoenenberger JA, Touzón C, Gázquez I, Galindo C, Porcel JM. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2010;65:101–6.
27. Fattori E, Cappelletti M, Costa P, Sellitto C, Cantoni L, Carelli M, Faggioni R, Fantuzzi G, Ghezzi P, Poli V. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J Exp Med* 1994;180:1243-50.
28. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdager R, Manresa F, Gudiol F. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:159–69.
29. 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(4):243-250
30. Flanders, Stein, Shochat , Sellers, Holland, Maselli, Drew et al. Performance of a bedside C-Reactive Protein Test in the diagnosis of community acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; Apr 15;116(8):529-35
31. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-48
32. García E, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, marcos MA, de Roux A, Torres A. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702–705.

33. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon β /B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7251-5.
34. Gitlin JD, Colten HR. Molecular biology of the acute phase plasma proteins. In: Pick E, Landy M, eds. *Lymphokines*. Vol. 14. San Diego, Calif.: Academic Press, 1987:123-53.
35. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2015. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
36. Gonzalez Barcala FJ, Takkouche B, Valdes L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Tabaquismo parental y funcion pulmonar en ninos y adolescentes. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:81-5.
37. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulban G, Mutly LC, In E. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:660-7.
38. Hansson L, Hedlund J, Ortqvist. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 111-118.
39. Holm A, Pedersen S, Nexoe J, Obel N, Nielsen L, Koldkjaer O, Pedersen C. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 555–560.
40. Hopstaken RM, Muris JWM, Knottnerus JA et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 358-364.
41. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50:202–9.92
42. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, Leinonen M, Rönberg PR, Saikku P, Stén M, Tarkiainen A, Tukiainen H, Pyörälä K, Mäkelä PH. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1141–54.

43. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
44. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxima combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest*. 2005;128:172-83
45. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.
46. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2001;18:362-8.
47. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82.
48. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 (Suppl 3):iii1-55.
49. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032-7.
50. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-35.
51. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:698-703.
52. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 (Suppl 2):S27-72.

53. Marrie TJ. Mycoplasma pneumonia requiring hospitalization, with emphasis on infection in the elderly. *Arch Intern Med.* 1993;153:488-94
54. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J* 2005; 12:139.
55. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, Restrepo MI, Rello J. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36:612–20.
56. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, Marco MA, Torres A, Mensa J. Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:389–95.
57. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest.* 2001;119:1190-209.
58. McQuillan P, Pilkington S, Allan A, Taylor B, Short A, Morgan G, Nielsen M, Barrett D, Smith G, Collins CH. Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ.* 1998;316:1853–8
59. Melbye H, Aasebo U, Straume B. Symptomatic effect of inhaled fenoterol in acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind study. *Fam Pract* 1991;8:216- 22.
60. Melbye H, Straume B et al. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 226-233
61. Menéndez, A. Torres, J. Aspa, A. Capelastegui, C. Prat, F. Rodríguez-Castro. Neumonía adquirida en la comunidad. Guías SEPAR (actualización septiembre 2010). *Arch Bronconeumol* 2010; 46(10):545-558
62. 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.
63. Miravittles M et al. Grupo de Trabajo GesEPOC. Sociedad Española de Pneumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012;48(Supl 1):2-58.

64. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA et al. Sociedad espanyola de Pneumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(Supl 1):1-16
65. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. Ann N Y Acad Sci 1982;389:406-18.
66. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after longterm follow-up of patients with communityacquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;37:1617-24
67. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disabilityadjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2197-223.
68. Nauta AJ, de Haij S, Botazzi B, et al. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3. Kidney Int 2005; 67(2):543-553
69. Neil AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ, Jackson R, Schousboe M, Frampton C, Hutton S, Chambers ST, Town GI. Community-acquired pneumonia aetiology and usefulness of severity criteria on admission. Thorax. 1996;51:1010-6
70. Orozco M, Garcia J, Villar J, Ramirez A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006;27:542-6.
71. Pomares X, Monton C, Espasa M, Casabon J, Monso E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. Int J Chron Obst Respir Dis. 2011;6:449-56.
72. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD005305
73. Richard P. Wenzel, Alpha A. Fowler. Acute bronchitis. N Engl J Med 2006;355:2125-3.
74. Richards CD, Langdon C, Pennica D, Gauldie J. Murine cardiotrophin-1 stimulates the acute-phase response in rat hepatocytes and H35 hepatoma cells. J Interferon Cytokine Res 1996;16:69-75.

75. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:397–405.
76. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*. 2009;374:733-43.
77. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-5.
78. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2002;162:2527-36.
79. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers E, Winter JH. C-Reactive Protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108:1288-91
80. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000245
81. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio Epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159–66
82. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, Arévalo M, Blanquer J, Celis R, Iriberry M, Prats E, Fernández R, Irigaray R, Serra J. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1456–61.
83. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, Le Berre MA, Lode H, Winter J, Read RC. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study- a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1499–509.
84. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, Rodríguez A. Grupo de la Guía Multidisciplinar para el manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. *Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad*. *Med Clin (Barc)* 2013;140(5):223.e1-223.e19.

85. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:727–33.
86. Van Leeuwen MA, van der Heijde DMFM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, Limburg PC. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis: a comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21:425-9.
87. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis.* 2009;9:62
88. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J.* 2010;35:598–615.
89. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2163-96.
90. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD001288
91. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.
92. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67:71-9
93. Wolf M, Bohm S, Brand M, Kreyman G. Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:729-37.
94. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.

95. Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751-7.