

Utilidad de la proteína C reactiva sérica en el diagnóstico y tratamiento del adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad.

>>> La proteína C reactiva aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). Su determinación a nivel sérico es una práctica habitual, en esta oportunidad se estudia su utilidad en el diagnóstico y tratamiento del adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad.

>>> AUTORES

Fernando Saldías Peñafiel (1), Gerardo Salinas Rossel(a), Katia Farcas Oksenberg(b), Antonia Reyes Sánchez (b), Orlando Díaz Patiño (1)

(1)Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. (a)Alumno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile. (b) Alumnos de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

(Rev Med Chile 2019;147: 983-992)

>>> CORRESPONDENCIA:

Dr. Fernando Saldías Peñafiel Departamento de Enfermedades Respiratorias.

Email: fsaldias@med.puc.cl

División de Medicina, Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diagonal Paraguay 362 – Sexto Piso. Santiago,
Chile.

>>> RESUMEN:

La proteína C reactiva (PCR) se utiliza para controlar la respuesta de los pacientes durante el tratamiento de enfermedades infecciosas. La morbilidad y mortalidad asociadas con la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es alta, particularmente en pacientes hospitalizados. Una mejor predicción del riesgo durante la hospitalización podría mejorar el manejo y, en última instancia, reducir las tasas de mortalidad.

Objetivo: evaluar la PCR medida al ingreso y el tercer día de hospitalización como predictor de

eventos adversos en la NAC.

Material y métodos: un estudio de cohorte prospectivo de pacientes adultos hospitalizados con NAC en un hospital académico. Los principales resultados adversos fueron el ingreso a la UCI, la ventilación mecánica, la prolongación de la estancia hospitalaria, las complicaciones hospitalarias y la mortalidad a los 30 días. Se analizaron las asociaciones predictivas entre PCR (como niveles absolutos y disminución relativa al tercer día) y los eventos adversos.

Resultados: Ochocientos veintitrés pacientes fueron evaluados, el 19% ingresaron en la UCI y el 10.6% requirió ventilación mecánica. La estancia hospitalaria promedio fue de $8,8 \pm 8,2$ días, el 42% tuvo complicaciones nosocomiales y el 8,1% falleció en 30 días. Noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían PCR sérica elevada al ingreso al hospital (18.1 ± 14.1 mg / dL). La proteína C reactiva medida al ingreso se asoció con el riesgo de neumonía bacteriana, neumonía bacterémica, shock séptico y uso de ventilación mecánica. La falta de disminución de la PCR dentro de los tres días posteriores a la hospitalización se asoció con un alto riesgo de complicaciones, shock séptico, ventilación mecánica y estadía prolongada en el hospital.

Conclusiones: las respuestas de PCR al tercer día de ingreso hospitalario fueron un valioso predictor de eventos adversos en pacientes adultos hospitalizados con NAC.

Palabras clave: biomarcadores; Infecciones adquiridas en la comunidad; Proteína C-reactiva, Mortalidad; Neumonía.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ocasiona morbilidad y mortalidad significativas en la población adulta, siendo la principal causa de muerte de origen infeccioso en nuestro país (1-3). Se estima que fallecen alrededor de tres millones de personas en el mundo cada año por esta condición, especialmente niños pequeños y adultos mayores con comorbilidades (4-7). Una vez establecido el diagnóstico de la neumonía, la evaluación de la gravedad basado en elementos clínicos y de laboratorio objetivos permiten decidir el lugar de manejo (ambulatorio o en el hospital), la extensión del estudio microbiológico y planificar el tratamiento antimicrobiano empírico (8). Se han diseñado varios modelos predictivos de mortalidad para evaluar la gravedad de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, tales como el índice de gravedad de la neumonía descrito por Fine y cols (9) y el CURB-65 propuesto por la Sociedad Británica de Tórax (10)

Se ha planteado el uso de los biomarcadores, tales como la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina y proadrenomedulina séricas, para confirmar el diagnóstico clínico de neumonía en el ámbito ambulatorio, orientar acerca del agente causal (virus vs bacterias), definir la gravedad y el pronóstico de los pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (11-13). La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado estimulado principalmente por la acción de

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

● Serología

● Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
● Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsiantes ● Inmunosupresores

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar



la interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en respuesta a una infección o inflamación sistémica (14-15). La PCR sérica es un marcador sensible de inflamación sistémica y daño tisular, siendo su principal papel biológico la activación del sistema del complemento y otros procesos involucrados en la inflamación (14-16). En respuesta a un estímulo de fase aguda, la concentración sérica de esta proteína puede aumentar más de diez mil veces, de menos de 50 μ g/L a más de 500 mg/L. La PCR es sintetizada casi exclusivamente en los hepatocitos bajo la influencia de las citoquinas IL-6 e IL-1, promoviendo una reacción bioquímica inespecífica con una rápida regulación de la síntesis de una variedad de proteínas.

La síntesis de la PCR se inicia precozmente en el hígado frente a un estímulo inflamatorio, alcanzando su concentración máxima alrededor de las 48 h, por lo cual puede encontrarse en concentraciones relativamente bajas al comienzo de una infección respiratoria aguda, lo cual limitaría su rendimiento diagnóstico (14,15). La PCR sérica disminuye más de 50% de su valor basal al tercer o cuarto día de hospitalización en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de evolución favorable (16-18). La ausencia de caída de la PCR sérica entre el tercer y quinto día de hospitalización se ha asociado a mayor riesgo de complicaciones y eventos adversos (16-18). El propósito del estudio es examinar el rendimiento de la PCR sérica medida en la admisión y al tercer día de hospitalización como factor predictivo de eventos adversos en el adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad.

>>> PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio clínico descriptivo prospectivo, se evaluaron 823 pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre el 1 de enero de 2015 y 31 de diciembre de 2018. Se enrolaron en el estudio los pacientes mayores de 18 años que cumplieron los criterios diagnósticos de neumonía comunitaria descritos por Fang y cols (19), quienes aceptaron participar en el estudio

previa firma del consentimiento informado. Se excluyeron del estudio a los pacientes pediátricos, portadores del virus de inmunodeficiencia humana, tumores sólidos o hematológicos diagnosticados en los últimos cinco años o en quimioterapia, con neutropenia (menos de 1.000 células/mm³) y tratamiento quimioterápico o inmunosupresor en los seis meses previos a la admisión al hospital. El estudio clínico fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica.

En los pacientes con neumonía comunitaria hospitalizados se solicitaron los siguientes exámenes microbiológicos: a) Tinción de Gram y cultivo de expectoración; b) Hemocultivos aerobios; c) Tinción de Gram y cultivo de líquido pleural. La identificación de los agentes microbianos y los estudios de susceptibilidad se realizaron según métodos convencionales (20). La solicitud de los siguientes exámenes microbiológicos quedó a discreción del médico tratante, basados en las características epidemiológicas, evolución clínica y gravedad del caso particular: a) Antígeno urinario de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* serotipo 1 mediante inmunocromatografía (Binax Inc; Scarborough, ME); b) Inmunoglobulinas G y M séricas de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en la admisión al hospital y seguimiento a 30 días mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta (Zeus Cientific Inc, Raritan NJ); c) Estudio de virus respiratorios en hisopado nasofaríngeo (*virus influenza A y B*, *parainfluenza 1, 2, 3 y 4*, *virus sincicial respiratorio A y B*, *adenovirus*, *metapneumovirus*, *rhinovirus*, *coronavirus NL63/229E/OC43*, *enterovirus* y *bocavirus*), mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (Seplex RV15 ACE Detection, Seegene, USA).

En los pacientes enrolados en el estudio se consignaron los siguientes antecedentes clínicos: edad, sexo, comorbilidades, consumo de tabaco y alcohol, uso de antibióticos previo a la hospitalización, lugar de procedencia, sospecha de aspiración bronquial, cuadro clínico de presentación y la presencia de alguna enfermedad aguda concomitante (insuficiencia cardíaca, arritmia, isquemia miocárdica, diabetes descompensada, asma bronquial o enfermedad pulmonar

obstructiva crónica reagudizada).

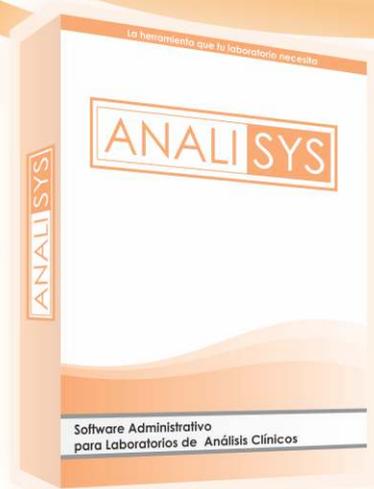
Además, se consignó el lugar de manejo (sala de cuidados generales, unidad de cuidado intermedio o cuidados intensivos), los signos vitales y exámenes de laboratorio solicitados en la admisión al hospital (hemograma, gases arteriales, glicemia, radiografía de tórax, albúmina sérica, electrolitos plasmáticos, nitrógeno ureico y creatinina plasmática) que fueron empleados en el cálculo de los índices de gravedad descritos por Fine y cols. (PSI score)(9) y la Sociedad Británica de Tórax (CURB-65)(10).

En los pacientes enrolados en el estudio, la PCR sérica fue medida mediante ensayo inmunoturbidimétrico (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) en la admisión al hospital. Mediante un sistema de aleatorización simple basado en la secuencia de ingreso (1 cada 3-4 pacientes enrolados) se midió la proteína C reactiva sérica en el 30% de los pacientes (n: 246) en el segundo y tercer

día de admisión al hospital. El rango de concentración normal de la PCR sérica fluctúa entre 0 y 0,5 mg/dL. La evolución de la PCR sérica a las 72 h en el hospital fue clasificada en tres categorías (16-18) a) Declinación de la PCR sérica más del 50% del valor inicial; b) PCR sérica estable; c) Aumento de la PCR sérica más de 50% del valor inicial medido en la admisión al hospital.

Durante la estadía en el hospital se consignaron los tratamientos antimicrobianos y la aparición de las siguientes complicaciones: admisión a UCI, uso de ventilación mecánica, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia mio-cárdica, arritmias, accidente vascular encefálico, insuficiencia renal aguda, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, empiema pleural e infección extrapulmonar. Los pacientes enrolados en el estudio fueron seguidos diariamente por los investigadores durante su estadía en el hospital, consignando los antecedentes clínicos y las complicaciones mediante una ficha clínica estan-

Software de Gestión para Laboratorio Bioquímico



- | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| 
Interfaz intuitiva y amigable | 
Resultados y Validaciones | 
Informes Personalizados | 
Historia Clínica y Antecedentes | 
Envío de Informes por Email | 
Estadísticas y Reportes | 
Acceso medico a resultados |
| 
Computadoras en Red | 
Interfaz con Equipos Autoanalizadores | 
Impresión de Etiquetas | 
Seguridad y control de usuarios | 
Gestión de Facturación | 
Resultados Online | 
Listas de Trabajo |

Hacemos todo mas fácil

developed by  psidev

www.analisis.com.ar
contacto@analisis.com.ar

darizada confeccionada para el protocolo. La duración de la estadía en el hospital y sobrevida en el hospital se obtuvo de los registros clínicos y la sobrevida en el seguimiento a 30 días del registro civil.

>>> ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron expresados como valores promedio \pm desviación estándar para las variables medidas en escala numérica y en porcentaje para las medidas en escala nominal. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de chi cuadrado y el test exacto de Fisher, y las variables continuas con la prueba t de Student o análisis de varianza. Se midió el rendimiento diagnóstico del examen en la admisión al hospital, la capacidad de diferenciar una infección respiratoria según el agente causal (virus o bacterias) y la capacidad de predecir los eventos adversos (admisión a UCI, conexión a ventilador mecánico, estadía prolongada en el hospital (> 7 días), complicaciones en el hospital, riesgo de *shock séptico* y mortalidad en el seguimiento a 30 días). Las curvas receptor operador (ROC) permitieron comparar la capacidad para predecir la etiología y los distintos eventos adversos. Para ello, se describe el área bajo la curva ROC, el intervalo de confianza de 95% y valor de p. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas con un valor de $p < 0,05$.

>>> RESULTADOS

Se evaluaron 823 pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, edad media: 68 ± 18 años (rango: 18-101), 50,5% varones, un tercio fumadores, 78% tenía enfermedades preexistentes, especialmente enfermedades cardiovasculares, respiratorias, neurológicas y metabólicas crónicas. La mayoría de los pacientes fueron manejados con cefalosporinas de tercera generación (89%) asociado a macrólidos (18%) o fluoroquinolonas (26%). Setenta y ocho por ciento corresponden a las categorías de riesgo III-V de Fine, 19% fue manejado en la UCI, 10,6% requirieron conexión a ventilador mecánico, la estadía media en el hospital fue $8,8 \pm 8,2$ días, 42% presentaron complicaciones en el hospital y 8,1% fallecieron en el seguimiento a 30 días (Tabla 1). El 98% de los

pacientes con neumonía comunitaria presentaron PCR sérica elevada ($18,1 \pm 14,1$ mg/dL, rango: 0,5-90 mg/dL) en la admisión al hospital. La PCR sérica medida en la admisión al hospital permitió predecir el riesgo de neumonía bacteriana, neumonía bacteriémica, la conexión a ventilador mecánico y el desarrollo de *shock séptico*; no se asoció al riesgo de complicaciones, admisión a UCI y muerte en el hospital o seguimiento a 30 días (Tablas 2 y 3).

>> **Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

Variables	Promedio \pm DE (Rango) Número (Porcentaje)
n	823 adultos
Edad (años)	68,6 \pm 18,8 (18-101)
Sexo (M-F)	416-407 (50,5-49,5%)
Índice de Fine: I-II-III-IV-V	71-108-138-280-226 (9-13-17-34-27%)
CURB-65 ≥ 2 puntos	528 (64%)
Lugar de ingreso: Sala-Intermedio-UCI	463-205-155 (56-25-19%)
Comorbilidad	638 (78%)
Enfermedad cardiovascular	279 (34%)
Diabetes mellitus	169 (21%)
Enfermedad neurológica crónica	138 (17%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	124 (15%)
Insuficiencia renal crónica	74 (9%)
Neoplasia	63 (8%)
Asma bronquial	60 (7%)
Neumonía multilobar	231 (28%)
Derrame pleural	152 (18%)
PCR sérica en la admisión (mg/dL)	18,1 \pm 14,1 (0-90)
NAC bacteriémica	54 (6,6%)
Uso de ventilación mecánica	87 (10,6%)
Estadía en el hospital (días)	8,8 \pm 8,2 (1-108)
Complicaciones en el hospital	348 (42%)
Shock séptico	84 (10,2%)
Mortalidad en el hospital	46 (5,6%)
Mortalidad a 30 días	67 (8,1%)

Nota: M: masculino, F: femenino, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, PCR: proteína C reactiva, NAC: neumonía adquirida en la comunidad. Los resultados se expresan como valores promedio \pm DE o número de casos y porcentaje.

>> **Tabla 2.** Rendimiento de la proteína C reactiva sérica medida en la admisión al hospital en la identificación del agente causal y la pesquisa de eventos adversos en adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

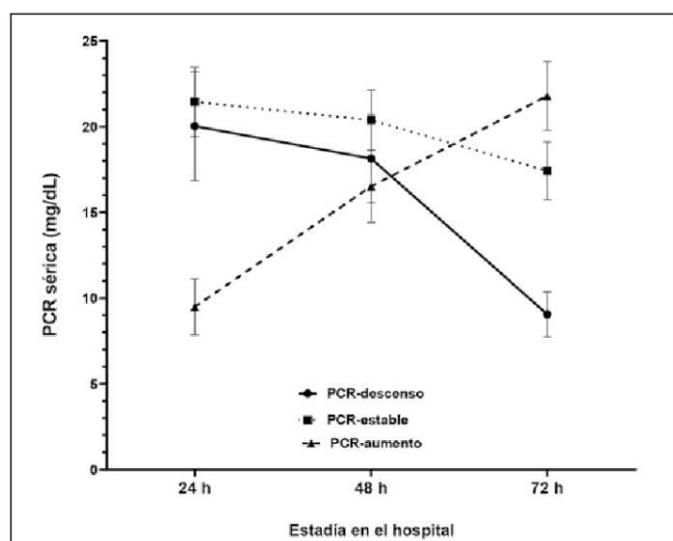
PCR sérica medida en la admisión al hospital	Área bajo la curva	IC 95%	p
Neumonía bacteriana	0,69	0,63 - 0,74	0,001
Neumonía bacteriémica	0,66	0,63 - 0,69	0,001
Admisión a UCI	0,51	0,47 - 0,54	0,817
Ventilación mecánica	0,61	0,57 - 0,64	0,002
Complicaciones	0,50	0,47 - 0,54	0,859
Shock séptico	0,58	0,54 - 0,61	0,029
Estadía prolongada	0,53	0,50 - 0,57	0,100
Mortalidad en hospital	0,54	0,50 - 0,57	0,417
Mortalidad a 30 días	0,54	0,51 - 0,58	0,310

>> **Tabla 3.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la proteína C reactiva sérica medida en la admisión al hospital en la identificación del agente causal y la pesquisa de eventos adversos en adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

Proteína C reactiva	S	E	VPP	VPN
Neumonía bacteriana ¹	0,54	0,79	0,75	0,59
Neumonía bacteriémica ²	0,56	0,76	0,17	0,95
Ventilación mecánica ³	0,41	0,79	0,19	0,92
Shock séptico ⁴	0,50	0,67	0,15	0,92

Puntos de corte de la PCR sérica: (1): > 18 mg/dL; (2): > 27 mg/dL; (3): > 28 mg/dL; (4): > 21 mg/dL. S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

>> **Figura 1.** Evolución de la proteína C reactiva sérica en pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (Promedio ± EE).



En 246 pacientes se midió la PCR sérica durante los primeros tres días en el hospital, en un tercio disminuyó más de 50% del valor inicial, en 44% se mantuvo estable y en 23% aumentó más del 50% del valor inicial (Figura 1). La PCR sérica medida a las 72 h de admisión al hospital se asoció al riesgo de neumonía bacteriémica, uso de ventilación

mecánica y estadía prolongada en el hospital; no se asoció al riesgo de complicaciones, admisión a UCI o muerte en el seguimiento a 30 días (Tabla 4). Sin embargo, la mantención o el aumento de la PCR sérica medida a las 72 h de admisión al hospital se asoció al riesgo de complicaciones, desarrollo de shock séptico, uso de ventilación mecánica y estadía prolongada en el hospital (Tablas 5 y 6).

>> **Tabla 4.** Rendimiento de la proteína C reactiva sérica medida a las 72 h de la admisión al hospital en la pesquisa de eventos adversos en adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

PCR sérica medida a las 72 h de admisión al hospital	Área bajo la curva	IC 95%	p
NAC bacteriémica	0,73	0,67 - 0,79	0,001
Admisión a UCI	0,51	0,42 - 0,61	0,800
Ventilación mecánica	0,71	0,61 - 0,78	0,001
Complicaciones	0,55	0,45 - 0,64	0,433
Shock séptico	0,54	0,44 - 0,63	0,571
Estadía prolongada	0,63	0,53 - 0,71	0,022
Mortalidad en hospital	0,52	0,42 - 0,61	0,849
Mortalidad a 30 días	0,53	0,43 - 0,62	0,780

>> **Tabla 5.** Evolución de la proteína C reactiva sérica a las 72 h de la admisión al hospital en la pesquisa de eventos adversos en pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

Falla en la declinación de la PCR sérica a las 72 h*	S	E	VPP	VPN	p
Admisión a UCI	0,73	0,29	0,38	0,63	0,887
Ventilación mecánica	0,92	0,35	0,30	0,93	0,010
Complicaciones	0,80	0,44	0,74	0,53	0,008
Shock séptico	0,88	0,33	0,28	0,90	0,050
Estadía prolongada	0,80	0,40	0,65	0,60	0,022
Mortalidad en el hospital	0,88	0,30	0,09	0,97	0,304
Mortalidad a 30 días	0,91	0,31	0,13	0,97	0,137

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo. *La proteína C reactiva sérica medida al tercer día de hospitalización disminuye menos de 50% del valor basal medido en la admisión al hospital.

>> **Tabla 6.** Evolución en el hospital de los pacientes adultos inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad según categorías de riesgo de la PCR sérica.

Características	PCR en declinación	PCR estable	PCR en aumento	p
CURB 65 ≥ 2	81,1%	70,3%	81,2%	0,44
Índice de Fine: IV-V	83,8%	73,0%	84,4%	0,39
Admisión a UCI	36,6%	34,1%	43,8%	0,68
Ventilación mecánica	6,6%	29,5%	31,3%	0,03
Complicaciones	46,6%	72,7%	75,0%	0,03
Shock séptico	10,0%	31,8%	21,9%	0,08
Estadía prolongada hospital	40,0%	64,9%	65,6%	0,05
Mortalidad a 30 días	3,3%	18,2%	5,7%	0,07

>>> DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio fueron: a) La mayoría de los pacientes hospitalizados por neumonía comunitaria tienen elevada la PCR sérica en la admisión al hospital; b) La PCR sérica medida en la admisión al hospital se asoció al riesgo de neumonía bacteriana, neumonía bacteriémica, *shock séptico* y uso de ventilación mecánica; c) La mantención o elevación de la PCR sérica al tercer día en el hospital se asoció al riesgo de complicaciones, desarrollo de *shock séptico*, uso de ventilación mecánica y estadía prolongada en el hospital.

En la mayoría de los pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, la PCR sérica estaba elevada en la admisión al hospital; esta información ha sido utilizada para confirmar el diagnóstico clínico de neumonía en los servicios de atención primaria, especialmente en aquellos que no tienen acceso a exámenes radiológicos (21-25). En una revisión sistemática, el área bajo la curva receptor operador de la PCR sérica para confirmar el diagnóstico clínico de neumonía fue 0,80 (IC 95%: 0,75-0,85); con diferentes puntos de corte del examen, la sensibilidad (10-98%) y especificidad (44-99%) fueron muy variables (22). La PCR sérica medida en los pacientes adultos atendidos por síntomas respiratorios agudos permitiría confirmar el diagnóstico clínico de neumonía y reduciría la prescripción inapropiada de antimicrobianos en los servicios de atención primaria (25).

En nuestro estudio, la PCR sérica elevada en la admisión al hospital permitió predecir el riesgo de neumonía bacteriémica. De hecho, se han diseñado varios modelos predictivos de neumonía bacteriémica que han incluido los síntomas y signos asociados a infección pulmonar severa (fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial) y la alteración de algunos parámetros de laboratorio incluyendo el recuento de leucocitos y la PCR sérica medidos en la admisión al hospital (26-30).

Similar a lo descrito en otros estudios, la PCR sérica elevada fue más frecuente en las infecciones respiratorias bacterianas comparado con las infecciones virales (31-34). Sin embargo, la

sensibilidad y especificidad del examen han sido insatisfactorios, careciendo de precisión, así no permitiría discriminar entre una infección respiratoria aguda de etiología bacteriana o viral (31,34). De hecho, la procalcitonina sérica ha demostrado ser mejor predictor de la etiología de la neumonía que la PCR sérica (11-13).

La PCR sérica medida en la admisión al hospital se asoció al riesgo de *shock séptico* y uso de ventilación mecánica (35); sin embargo, no se asoció al riesgo de complicaciones (35,36), admisión a UCI (37) o mortalidad en el hospital o seguimiento a 30 días como ha sido descrito en otros estudios (38-44). En una revisión sistemática reciente (45), se ha destacado que la procalcitonina, proadrenomedulina y péptido natriurético auricular séricos son mejores predictores de mortalidad en pacientes con neumonía comunitaria comparado con la PCR sérica cuya área bajo la curva receptor operador fue 0,62 (IC 95%: 0,58-0,67).

La evolución de la PCR sérica durante las primeras 72 h en el hospital se asoció al riesgo de complicaciones, desarrollo de *shock séptico*, uso de ventilación mecánica y estadía prolongada en el hospital, similar a lo descrito en otros estudios (16-18,46-50)

Sin embargo, no permitió predecir el riesgo de admisión a UCI o la mortalidad en el seguimiento a 30 días como ha sido señalado en algunos estudios (16, 18, 37,48,50). Las diferencias encontradas en algunos resultados pueden ser atribuidas a las características de las poblaciones examinadas, diseño metodológico y tamaño muestral de los estudios, y las técnicas de medición de la PCR, entre otras.

Los biomarcadores se consideran una forma eficaz de monitorear la respuesta del huésped a la infección (11-13). Se utilizan ampliamente para evaluar la gravedad de la neumonía y la respuesta al tratamiento antibiótico (35-50). Los principales biomarcadores examinados en el manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad han sido la proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina séricas.

La PCR se sintetiza principalmente en el hígado en respuesta a la inducción de la IL-6, su concentración sérica depende directamente de la velocidad de síntesis hepática en respuesta a la inflamación sistémica (14,15). Las principales limitaciones de la PCR sérica son la lenta respuesta al estímulo inflamatorio y su pobre especificidad, ya que se eleva en una variedad de condiciones no infecciosas, tales como la cirugía, traumatismos, quemaduras y enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente. Esto ha limitado su aplicabilidad clínica en el diagnóstico de neumonía en los servicios de atención primaria, la diferenciación entre una infección respiratoria viral o bacteriana, y definir la gravedad del paciente en la admisión al hospital para decidir su lugar de manejo. Sin embargo, la medición seriada de la PCR sérica en el paciente hospitalizado por neumonía comunitaria ha demostrado ser útil en el seguimiento clínico, establecer los criterios de estabilidad clínica, definir los criterios de fracaso de tratamiento, riesgo de complicaciones, estadía prolongada y muerte en el hospital (45-50).

Las principales limitaciones del estudio fueron su ejecución en un solo centro asistencial y la medición de la PCR sérica en el segundo y tercer día de hospitalización sólo en 30% de los pacientes, lo cual limitaría la generalización de los resultados y conlleva a riesgo de sesgos de selección.

En conclusión, en el adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad, la evolución de la PCR sérica medida en las primeras 72 h de admisión al hospital permitió predecir el riesgo de complicaciones, desarrollo de shock séptico, uso de ventilación mecánica y estadía prolongada en el hospital. Este examen ha demostrado ser de utilidad en el seguimiento clínico y manejo de los pacientes adultos hospitalizados por neumonía u otros procesos infecciosos graves.

>>> REFERENCIAS

- Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med* 2015; 127: 607-15.
- Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ* 2017; 358: j2471.
- Aston SJ. Pneumonia in the developing world: Characteristic features and approach to management. *Respirology* 2017; 22: 1276-87.
- File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010; 122: 130-41.
- Isturiz RE, Luna CM, Ramírez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e852-6.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71-9.
- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 1133-61.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
- Blasi F, Bocchino M, Di Marco F, Richeldi L, Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 429-35.
- Torres A, Ramírez P, Montull B, Menéndez R. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 266-71.
- Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 159-67.
- Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-25.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
- Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11: R92.
- Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726-32.
- Andersen SB, Baunbæk Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of community-acquired pneumonia. *Infect Dis (Lond)* 2017; 49: 251-60.
- Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307-16.
- Baron E, Murray P. Bacteriology. In: Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenoer F, Tenover R, Tenover R, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM Press, 1999; 246-821.
- Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 358-64.
- Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assen-delft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331(7507): 26.
- Engel MF, Paling FP, Hoepelman AI, van der Meer V, Oosterheert

- JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract* 2012; 29: 383-93.
24. Van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, Zuithoff NP, de Jong PA, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 2013; 346: f2450.
25. Minnaard MC, de Groot JAH, Hopstaken RM, Schierenberg A, de Wit NJ, Reitsma JB, et al. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data. *CMAJ* 2017; 189: E56-E63.
26. Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Franco Vicario R, García Jiménez N, Miguel de la Villa F. Predictive model for community acquired bacteremia in patients from an Internal Medicine Unit. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 241-6.
27. Lee J, Hwang SS, Kim K, Jo YH, Lee JH, Kim J, et al. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 700-4.
28. Saldías F, Reyes T, Sáez J, Rain C, Illanes P, Briceño C, Díaz . Clinical predictors of bacteremia in immunocompetent adult patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Rev Med Chile* 2015; 143: 553-61.
29. Amaro R, Liapikou A, Cilloniz C, Gabarrus A, Marco F, Sellares J, et al. Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 48: 797-807.
30. Kim B, Choi J, Kim K, Jang S, Shin TG, Kim WY, et al. Bacteremia prediction model for community-acquired pneumonia: external validation in a multicenter retrospective cohort. *Acad Emerg Med* 2017; 24: 1226-34.
31. Molinos L, Fernández R, Gullón JA, Rubines G, Alonso MA, Escudero C, et al. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con tratamiento hospitalario. Interés de la clínica y exámenes complementarios en la predicción de la etiología. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 230-4.
32. Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabrià M, García-Parés D, Reynaga E, García-Núñez M. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* or *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 330-4.
33. Huijskens EG, Koopmans M, Palmen FM, van Erkel AJ, Mulder PG, Rossen JW. The value of signs and symptoms in differentiating between bacterial, viral and mixed aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *J Med Microbiol* 2014; 63 (Pt 3): 441-52.
34. Saldías F, Gassmann J, Canelo A, Díaz O. Características clínicas de la neumonía adquirida en la comunidad del adulto inmunocompetente hospitalizado según el agente causal. *Rev Med Chile* 2018; 146: 1371-83.
35. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-25.
36. Menendez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009; 64: 987-92.
37. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2011; 39: 2211-7.
38. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Hoffken G. Adrenal function is related to prognosis in moderate community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 615-21.
39. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2011; 26: 287-94.
40. Salluh JIF, Rabello LSCF, Rosolem MM, Soares M, Bozza FA, Verdeal JCR, et al. The impact of coagulation parameters on the outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia requiring intensive care unit admission. *J Crit Care* 2011; 26: 496-501.
41. Lacombe A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, Bas A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 825-33.
42. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2012; 7: e46561.
43. Horie M, Ugajin M, Suzuki M, Noguchi S, Tanaka W, Yoshihara H, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2012; 343: 30-5.
44. Courtais C, Kuster N, Dupuy AM, Folschveiller M, Jreige R, Bargnoux AS, et al. Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 215-21.
45. Viasus D, Del Río-Pertuz G, Simonetti AF, García-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 72: 273-82.
46. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-52.
47. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1026-32.
48. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of C-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care* 2012; 16: R53.
49. Akram AR, Chalmers JD, Taylor JK, Rutherford J, Singanayagam A, Hill AT. An evaluation of clinical stability criteria to predict hospital course in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 1174-80.
50. Nseir W, Farah R, Mograbi J, Makhoul N. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care* 2013; 28: 291-5. ■