

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

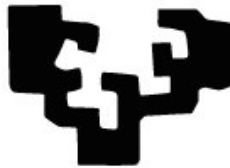
Euskal Herriko
Unibertsitatea

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad.

Pedro Pablo España Yandiola

2016

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

**Evaluación y predicción del riesgo de mala
evolución de la neumonía adquirida en la
comunidad.**

Autor: Pedro Pablo España Yandiola

Directora de tesis: Susana García Gutiérrez

2016

A Arantza, por su empuje y apoyo que

me han motivado a cumplir este reto

A Paule y Asier por su alegría y su comprensión

**Haz de los obstáculos escalones
para aquello que quieres alcanzar**

Charles Chaplin

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría agradecer en estas líneas la ayuda que muchas personas y colegas me han prestado durante el proceso de elaboración y redacción de este trabajo

A mi directora Susana García Gutiérrez, por su disponibilidad, indicaciones y trabajo en la dirección de esta tesis, y a Joaquín Durán por su labor de tutoría.

A mi mujer Arantza, por su ánimo y por sus contribuciones que han hecho posible esta tesis.

Así mismo, deseo expresar mi reconocimiento a mis compañeros del Servicio de Respiratorio y del Servicio de Urgencias del Hospital de Galdakao, por su colaboración y trabajo en equipo.

A Enrique de la Puerta, por su visión en el inicio de la gestión del proceso de la neumonía como director médico del Hospital de Galdakao, y a la Unidad de Investigación por su inestimable colaboración.

ABREVIATURAS

| | |
|------------|--|
| ATS/IDSA | American Thoracic Society and Infections Diseases Society of America |
| AUC | Área bajo la curva |
| BIOEF | Basque Foundation for Health Innovation and Research |
| BUN | Nitrógeno ureico |
| CART | Arbol de clasificación y regresión |
| CI | Intervalo de confianza |
| CT-pro-AUP | Copeptina |
| CURB-65 | Confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial, y edad ≥ 65 |
| DE | Desviación Estándar |
| E | Especificidad |
| ED | Emergency Department |
| FP | Médico de familia |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| HCAP | Healthcare associated pneumonia |
| IL | Interquinolona |
| IQR | Rango intercuartil |
| m-ATS | Regla modificada de la Sociedad Torácica Americana |
| NAC: | Neumonía adquirida en la comunidad |

| | |
|------------------|---|
| NACG | Neumonía adquirida en la comunidad grave |
| OR | Razón de momios |
| PA | Presión arterial |
| PaO ₂ | Presión arterial de oxígeno |
| PCR | Proteína C reactiva |
| PCT | Proclacitonina |
| PLR | Ratio de probabilidad positiva |
| Pro-Adm | Proadrenomedulina |
| Pro-ANP | Péptido natriurético auricular |
| PSI | Pneumonia Severity Index |
| ROC | Curva de característica operativa del receptor |
| S | Sensibilidad |
| SCAP | Regla pronóstica de gravedad de la neumonía derivada en el Hospital de Galdakao |
| SEPAR | Sociedad Española de la Patología del Aparato Respiratorio |
| UCI | Unidad de cuidados intensivos |
| UCRI | Unidad de cuidados respiratorios intermedios |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| VPP | Valor predictivo positivo |
| WBC | Leucocitos |

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1.-ANTECEDENTES | 1 |
| 1.1-Importancia del problema | 1 |
| 1.2 Diagnóstico microbiológico. | 2 |
| 1.3.-Variabilidad de la práctica clínica. | 3 |
| 1.3.1-Guias de práctica clínica. | 3 |
| 1 3.2- Evaluación del impacto y aplicabilidad de la guía de práctica clínica. | 5 |
| 1.4.- Evaluación de la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. | 6 |
| 1.4.1- Definición de neumonía grave. | 6 |
| 1.4.2- Estratificación del riesgo. | 7 |
| 1.5.- Papel de los biomarcadores en el diagnóstico microbiológico y en la predicción de la gravedad. | 12 |
| 1.5.1- Respuesta inflamatoria en la NAC. | 12 |
| 1.5.2- Biomarcadores séricos. | 13 |
| 1.5.3- Predicción etiológica en la NAC por biomarcadores. | 14 |
| 1.5.4- Biomarcadores y predicción del riesgo. | 15 |
| 1.5.5-Biomarcadores junto a reglas pronósticas | 16 |
| 2.- JUSTIFICACIÓN | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 3.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. | 21 |
| 3.1 Hipótesis. | 23 |
| 3.2 Objetivos. | 23 |
| 4.- METODOLOGÍA. | 25 |
| 4.1 Implementación y evaluación de la GPC | 27 |
| 4.1.1 Implementación de una guía de práctica clínica de neumonía adquirida en la comunidad para la toma de decisiones en el servicio de urgencias del hospital. | 27 |
| 4.1.2.- Evaluación de una guía de práctica clínica de neumonía adquirida en la comunidad para la toma de decisiones en el servicio de urgencias del hospital. | 29 |
| 4.2 Trabajo de campo | 30 |
| 4.2.1 Diseño | 30 |
| 4.2.2-Ámbito del estudio | 30 |
| 4.2.3 Sujetos a estudio | 30 |
| 4.2.4 Tamaño muestral | 31 |
| 4.2.5 Aspectos éticos | 32 |
| 4.2.6 Variables a estudio | 32 |
| 4.2.7 Recogida de la información | 35 |
| 4.2.8 Análisis estadístico | 36 |
| 4.2.9 Resumen de la metodología en cada una de las contribuciones | 37 |
| 5.- RESULTADOS. | 41 |
| 5.1- Implementación de una guía de práctica clínica en la toma de decisiones en la Urgencia del Hospital. | 43 |
| 5.2- Desarrollo y validación de una nueva regla de predicción (SCAP | 48 |

score) para la neumonía comunitaria grave.

5.2.1.- Desarrollo y validación de una nueva regla de predicción (SCAP score) 48
para la neumonía comunitaria grave

**5.3- Validación de la regla obtenida en una muestra externa de pacientes 75
con NAC.**

5.3.1.-Comparación prospectiva de la regla SCAP score, con otras reglas 76
pronosticas, para predecir resultados clínicamente relevantes en pacientes
hospitalizados por neumonía comunitaria

5.3.2- Validación y comparación de la regla SCAP score, con otras reglas 98
pronosticas, para la identificación de pacientes de bajo riesgo de complicación
en pacientes vistos en la urgencia del hospital.

**5.4.-Evaluación de la capacidad predictiva de ciertos biomarcadores de 124
inflamación y cardiovasculares, en solitario y asociados a las reglas
pronósticas, en relación a la etiología y la gravedad de la NAC.**

5.4.1.- Evaluación de la capacidad predictiva de ciertos biomarcadores de 125
inflamación (PCR y PCT) en la predicción etiológica y ubicación de pacientes
con neumonía comunitaria

5.4.2.- Papel del biomarcador Pro-ADM , individualmente y en combinación 157
con reglas pronosticas, en la identificación precoz de complicaciones
relacionadas con la neumonía comunitaria

6.- DISCUSIÓN Y PLANES DE TRABAJO FUTURO. 185

7.- CONCLUSIONES 195

8.- BIBLIOGRAFÍA 199

RESUMEN DE LA TESIS

La Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en la comunidad con una incidencia que oscila alrededor de 2-8 casos por 1.000 habitantes/año, provocando una mortalidad entre el 10 y el 15% en aquellos pacientes que requieren ingreso hospitalario y aún mayor en aquellos que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Alrededor de un 5-10% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso en UCI por la gravedad de la enfermedad. Por otro lado supone una enorme carga para los sistemas de salud en términos de visitas al médico de atención primaria y servicio de urgencias, ingresos hospitalarios, tratamientos médicos y cuidados en el seguimiento.

Conocido el gran impacto clínico-económico que provocan la NAC y dada la habitual variabilidad en la práctica clínica, se entiende por qué desde los últimos 20 años se han venido desarrollando una serie de guías clínicas para la estandarización del manejo de la NAC.

Por todo lo comentado anteriormente, se vio la necesidad de desarrollar e implementar una guía de práctica clínica (GPC) que ayudara a la disminución de la variabilidad en el proceso de cuidados y a la mejora de los resultados en los pacientes.

La implementación de la GPC en el hospital de Galdakao supuso una mejora tanto en el proceso de cuidado como en los resultados finales y permitió almacenar información de los pacientes atendidos, lo que ha servido de base para la creación de una nueva regla de predicción con el objetivo de optimizar las decisiones terapéuticas y la elección del destino del paciente, así como evaluar el poder predictivo de ciertos biomarcadores para el diagnóstico de la etiología y predicción de la mala evolución de los pacientes con NAC.

Parece evidente que la identificación precoz de los pacientes más graves y la de aquellos que rápidamente van a agravarse, puede permitirnos intervenir precozmente con la estrategia adecuada, como puede ser la ubicación del paciente en la planta de hospitalización o en la UCI o en la unidad de cuidados respiratorios

intermedios (UCRI), para que los pacientes puedan beneficiarse del cuidado y la observación propios de cada sitio y de esta manera, potencialmente, mejorar los resultados.

Bajo esta premisa se desarrolló en el año 2006 una regla predictiva de gravedad, la SCAP score (Severity Community Acquired Pneumonia score) que fue derivada y posteriormente validada para la predicción de mortalidad intrahospitalaria y/o necesidad de ventilación mecánica y/o shock séptico . Esta regla utiliza 8 variables: En el análisis multivariante se otorgó una puntuación a cada variable, pudiéndose desglosar en 2 variables mayores (pH arterial $< 7,3$ y tensión arterial sistólica < 90 mm Hg) y 6 variables menores (confusión o estado mental alterado; frecuencia respiratoria >30 /minuto; urea >30 mg/dl; pO₂ arterial <54 mmHg o pO₂/FiO₂ <250 mmHg; edad >80 años; y afectación multilobar en la Rx de tórax). El valor principal de esta regla fue su habilidad en identificar pacientes con mayor necesidad de monitorización y tratamiento más agresivo después de la primera valoración en la urgencia.

Con el objetivo de poder generalizar los resultados obtenidos con la regla predictiva SCAP score, se validó en 3 cohortes independientes de pacientes hospitalizados y se comparó con las 2 reglas más universalmente utilizadas en ese momento, como eran el PSI y el CURB-65. En un estudio se validó el poder discriminativo en la predicción de eventos clínicamente relevantes durante el ingreso como eran ingreso en UCI, progresión a sepsis grave, necesidad de ventilación mecánica y presencia de fracaso terapéutico. En este estudio el SCAP score fue ligeramente más preciso que la otras reglas, apreciando que los pacientes identificados como de alto riesgo por el SCAP, tuvieron tasas más altas de ingreso en UCI, ventilación mecánica y sepsis grave. Posteriormente se llevó a cabo otro estudio con el objetivo de validar la exactitud y el poder discriminativo de esta regla para predecir mortalidad a 30 días y evaluar su capacidad de identificar pacientes con bajo riesgo de muerte que podrían ser candidatos a tratamiento ambulatorio. Como resultado se apreció que el SCAP score se correlacionó estrechamente con la mortalidad a 30 días y fue más preciso

en la identificación de pacientes de bajo riesgo de mortalidad que el PSI y el CURB-65.

Sin embargo, dado que en la práctica clínica las reglas de predicción existentes presentaban algunas limitaciones, se vio el interés por el estudio de ciertos biomarcadores séricos para mejorar el poder predictivo en el diagnóstico y el pronóstico de las reglas

Con este interés, en el año 2010 iniciamos un estudio en el que se valoró el poder predictivo de la etiología mediante ciertos biomarcadores en pacientes con NAC no grave. El biomarcador procalcitonina (PCT) fue significativamente más elevado en pacientes con neumonía bacteriana (especialmente neumococo) que en pacientes con neumonía atípica o vírica. Un segundo objetivo de este estudio fue evaluar el valor predictivo de estos biomarcadores junto con la regla CURB-65 en la decisión de hospitalización, demostrando que al añadir el biomarcador PCT al CURB-65 mejoraba significativamente la habilidad de la regla.

Posteriormente en el año 2013 se inició una investigación sobre la utilidad de la determinación de la concentración de los biomarcadores PCR, PCT y proadrenomedulina (Pro-ADM), combinada con reglas pronósticas, SCAP score, PSI y CURB-65 en la identificación de complicaciones relacionadas con la neumonía. En el estudio el biomarcador Pro-ADM y la regla de predicción SCAP score presentaron las mejores AUCs para la predicción de complicaciones relacionadas con la NAC. El uso combinado del biomarcador y la regla supuso una mejora del poder predictivo de ambos por separado. La combinación de SCAP score y Pro-ADM permitía estratificar a los pacientes en clases con alto y bajo riesgo de mortalidad y/o complicaciones, posibilitando la elección más adecuada del tratamiento y lugar de cuidado.

En conclusión esta tesis realiza una revisión sobre la experiencia en la implementación de la GPC del manejo de la NAC en nuestro hospital y en concreto, sobre el desarrollo de una regla pronóstica de gravedad (SCAP) derivada y validada posteriormente en una cohorte externa de pacientes, y cómo el empleo de

ciertos biomarcadores, tanto individualmente como asociados a las reglas pronósticas, parecen mejorar el poder predictivo de las mismas.

ESTRUCTURA DE LA TESIS

Esta tesis doctoral trata sobre la predicción de la posible mala evolución en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Está desarrollada en 6 capítulos.

En el primer capítulo se detalla el importante impacto sociosanitario y económico de la NAC junto a la llamativa variabilidad existente en su manejo. Se introducen los criterios de evaluación de la gravedad con las reglas predictivas existentes, así como el papel de los nuevos biomarcadores de inflamación en la predicción de dicha gravedad.

En el segundo capítulo se presenta la justificación del estudio, y a continuación, las hipótesis y objetivos de la investigación, en el capítulo tercero. En el cuarto capítulo se describe por un lado la metodología empleada en la implementación de una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de la NAC en el hospital de Galdakao, y por otro lado la metodología empleada en el desarrollo de las cinco contribuciones que conforman el núcleo de esta tesis. Teniendo en cuenta que la mayoría de los análisis estadísticos para llevar a cabo estos estudios son comunes, la metodología se presenta en un bloque común y las especificidades para responder a cada objetivo se pueden encontrar en las secciones de metodología de cada artículo.

En el capítulo quinto se presentan los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Todos estos resultados están publicados como artículos originales en revistas internacionales, con lo que se presentan los resultados ya publicados. Estos resultados están escritos en lengua inglesa tal como fueron publicados en los artículos originales, aunque dos de ellos están traducidos a lengua castellana, idioma del resto de la tesis.

La bibliografía correspondiente a la introducción y discusión está reflejada al final de la tesis y la bibliografía correspondiente a cada una de las cinco contribuciones se encuentra insertada al final de cada artículo.

En el capítulo seis se presenta una discusión general y las futuras líneas de investigación. Y finalmente en el capítulo siete se presentan las conclusiones de la tesis.

1.-ANTECEDENTES

1.-ANTECEDENTES

1.1-IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se define como una infección del parénquima pulmonar asociada a un infiltrado en la radiología de tórax no existente previamente, y la presencia de 2 ó más síntomas respiratorios como fiebre, tos, expectoración, disnea o dolor pleural. La NAC es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en la comunidad y supone una enorme carga para los sistemas de salud (1,2), en términos de visitas al médico de atención primaria y servicio de urgencias, ingresos hospitalarios, tratamientos médicos y cuidados en el seguimiento. Recientes trabajos realizados en USA (3), Europa (2) y concretamente en España (4), reflejan el importante consumo de recursos sanitarios así como la importante incidencia y morbi-mortalidad que causa la NAC.

En cuanto al impacto económico, la media de los costes directos en el tratamiento de los pacientes hospitalizados en un estudio realizado en España (5) fue de 2.332€, mientras que se encontraba en torno a los 698€ para los pacientes manejados ambulatoriamente.

Su incidencia oscila alrededor de 2-8 casos por 1.000 habitantes y año (6), provocando una mortalidad entre el 10 y el 15% en aquellos pacientes que requieren ingreso hospitalario y aún mayor en aquellos que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (7). Esta incidencia aumenta con la edad y las comorbilidades asociadas. Alrededor del 5-10% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso en UCI. La mortalidad oscila a nivel global entre menos del 3% en pacientes manejados a nivel ambulatorio, un 5-10% entre los pacientes hospitalizados, un 25-30% al año del diagnóstico y en torno al 40% a los 5 años del proceso evolutivo, remarcando el gran impacto en mortalidad tanto a corto como a largo plazo.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Tratando de conocer la incidencia y evolución de los pacientes con NAC en el área de referencia del Hospital de Galdakao (Comarca Interior de Bizkaia con 300.00 habitantes) se realizó un estudio poblacional prospectivo entre los años 2006-2007 en dicha área. En dicho trabajo intervinieron los 150 médicos de atención primaria de la zona, los médicos del servicio de urgencias y los neumólogos del hospital de Galdakao. La incidencia de pacientes con NAC fue de 3.1/1000 adultos por año. El 43.5% requirió ingreso hospitalario, siendo la mortalidad global a los 30 días de todos los pacientes del 4 % (9.1% en los pacientes hospitalizados y 0% en los pacientes tratados ambulatoriamente). De los pacientes inicialmente tratados a nivel ambulatorio el 3.1% requirió ingreso posterior (8).

1.2.-DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El agente etiológico de la NAC es habitualmente desconocido, por lo que se utiliza un tratamiento antibacteriano empírico basado en los patógenos causales más probables. Una rápida identificación del patógeno podría disminuir el tiempo de inicio del tratamiento con un antibiótico apropiado, mejorando la evolución del paciente y disminuyendo la estancia hospitalaria y el coste. Poder discriminar entre neumonía por bacterias típicas o atípicas y virus supone un paso importante en la precisión del tratamiento de la NAC, que podría condicionar el empleo de antibióticos de espectro más reducido con la consecuente disminución de aparición de resistencias a los antibióticos.

Actualmente disponemos de test diagnósticos tradicionales como el cultivo, de test inmunológicos como la detección de antígeno urinario (Binax Now) y la técnica de reacción de cadena de polimerasas para muestras respiratorias. Recientemente se ha introducido el empleo de biomarcadores de inflamación en un intento de mejorar la interpretación de los resultados microbiológicos.

Según el germen causante de la infección, el paciente puede presentar diferente respuesta inflamatoria, y esta respuesta inflamatoria podría ser una herramienta útil para el diagnóstico etiológico. Los pacientes con etiologías bacterianas típicas como el neumococo, mostraron niveles significativamente más altos de ciertos

biomarcadores como la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) que los pacientes con etiología viral y atípica (9).

1.3.-VARIABILIDAD EN LA PRACTICA CLINICA

En el ejercicio de la profesión médica, lo natural es tener que tomar decisiones en poco tiempo, compatibilizando la responsabilidad clínica con el análisis crítico de una avalancha de información recibida. Por lo tanto, es hasta cierto punto entendible que, ante un mismo problema, varios profesionales opten por acciones diferentes, incluso en áreas clínicas donde existe evidencia científica y un alto grado de consenso entre los expertos.

Hay estudios (10-12) que han reflejado una marcada variabilidad entre instituciones en el cuidado de pacientes con NAC, incluyendo un significativo porcentaje de pacientes ingresados con bajo riesgo de gravedad, una diferente prescripción de tratamiento antibiótico así como una diferencia en días para la estancia hospitalaria. Estas variaciones sin embargo no parecen que puedan ser atribuidas exclusivamente a factores relacionados con el paciente.

Es evidente que se necesitan instrumentos que enlacen la investigación y los nuevos conocimientos con la práctica clínica diaria, para ayudar al profesional a asimilar, evaluar e implantar de forma efectiva la cada vez mayor cantidad de información y literatura científica. Ha sido por tanto el reconocimiento de la existencia de una significativa variabilidad en la práctica clínica y la creencia de que los cambios en el proceso de cuidado de los pacientes con NAC pueden suponer mejoras en los resultados, lo que ha llevado al desarrollo de diferentes guías de práctica clínica (GPC) para el manejo de la NAC.

1.3.1 Guías de práctica clínica

Las “guías de práctica clínica (GPC)” se desarrollan bajo las premisas de establecer recomendaciones explícitas con la intención definida de influir en la práctica médica. Una guía de práctica clínica de hecho se define como el conjunto de

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

recomendaciones desarrolladas de una forma sistemática con el objetivo de ayudar a los profesionales en la toma de decisiones en circunstancias clínicas específicas, seleccionando las opciones diagnósticas y/o terapéuticas más adecuadas. Por tanto, su éxito estará condicionado por su valor añadido y la facilidad de uso en la práctica diaria.

A pesar del reconocimiento de su utilidad hay problemas en la implantación de las guías clínicas. El hecho de realizar y publicar una normativa o guía clínica no significa que se aplique.

Convertir la “evidencia” en GPC supone un primer paso esencial, pero la mera diseminación pasiva de las GPC no ha sido un método efectivo para mejorar la práctica clínica. Determinadas experiencias nos indican que no basta con que sea académicamente correcta. El concepto de guía de práctica clínica debería ir por tanto ligado ineludiblemente al de la evaluación de su aplicación.

Los elementos básicos de una guía clínica están reflejados a continuación:

1. Características de selección de la condición clínica:

- Problema frecuente
- Importante variabilidad clínica
- Suficiente evidencia científica

2. Deben llevarse a cabo por equipos multidisciplinares

3. Debe estar basada en revisiones sistemáticas de la bibliografía

4. Debe presentar recomendaciones “explícitas” y acordes con el grado de evidencia

5. Deben ser capaces de mejorar la eficacia o la eficiencia de los servicios sanitarios

Capítulo 1 Antecedentes

6. Deben contener una evaluación del proceso de implementación (definición de indicadores)

7. Deben tener mecanismos de control sistemático, actualización y mejora

Una condición básica para que resulte interesante el desarrollo de una guía de práctica clínica es que se trate de una patología frecuente. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad común que como se ha dicho tiene una incidencia de entre 2 y 8 casos por 1.000 habitantes/año y una elevada mortalidad. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con NAC requieren hospitalización, suponiendo el 90% del gasto en el cuidado de este proceso

. 1.3.2.-Evaluación del impacto y aplicabilidad de las GPC

Para mejorar es necesario medir, porque lo que no se mide no se puede evaluar. Si no tenemos datos de lo que estamos realizando en nuestros procesos clínicos, será imposible mejorar. Todo proceso de evaluación lleva consigo un ejercicio de revisión y autocrítica por parte de los profesionales implicados. Sólo reconociendo los errores y analizando los resultados se pueden identificar áreas de mejora. Por tanto, es necesario definir indicadores específicos basados en las guías que permitan ser registrados y medidos de forma sencilla. Sobre la base de la guía se establecen y priorizan los indicadores de calidad y a partir de éstos se construyen unas medidas de cumplimiento. Los indicadores pueden ser relativos al cuidado del paciente (criterios de admisión en el hospital, uso de terapia antibacteriana consistente con las guías, administración del antibiótico en las primeras 4-8 horas tras el diagnóstico, paso de tratamiento por vía parenteral a oral) o indicadores de resultado (estancia hospitalaria, readmisión en 30 días, mortalidad a 30 días, coste del cuidado). A partir de estos indicadores, se construyen las medidas de cumplimiento (porcentaje de pacientes que cumplen con determinado indicador). Según sea este grado de cumplimiento se adoptarán programas de mejora. Dado que las GPC deben estar adaptadas a la población en la que se van aplicar, la mejora en la implementación de la guía es casi siempre un proceso local

1.4.-EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA NAC

1.4.1.- Definición de NAC grave

Cuando la neumonía adquirida en la comunidad es de carácter grave (NACG) nos encontramos ante una situación crítica que puede requerir su ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Se estima que la frecuencia de la NACG oscila entre el 5% y el 35% (13), con una mortalidad entre el 20% y el 50% (14). Este relativo amplio rango en los porcentajes nos está indicando una disparidad entre las definiciones de NACG.

No disponemos de una definición de NACG universalmente aceptada. Durante la pasada década, el término ha sido utilizado para los casos que en último término acababan falleciendo (15,16) y/o para aquellos que requerían ser ingresados en una UCI. Tales definiciones, eminentemente prácticas, resultan insuficientes ya que muchos de los pacientes considerados como graves sobreviven al episodio de la NAC. Por otro lado, la variabilidad en la decisión de ingresar un caso en la UCI es un hecho constatado y atribuible a que la decisión de hacerlo depende del juicio clínico del médico responsable y de las normas y prácticas locales (17-20). Más recientemente se han utilizado definiciones mixtas, que tratan de solventar la variabilidad ligada al ingreso en la UCI, y que además incluyen no sólo a los pacientes que fallezcan durante el episodio. De tal forma que se consideraría una NAC como grave cuando el caso fallece durante el episodio y/o utiliza ventilación mecánica invasiva y/o se complica con un shock (21).

La importancia de definir adecuadamente la NACG queda de relieve dado que la gravedad de la enfermedad está condicionando decisiones importantes como pueden ser el ingreso en una UCI, la extensión de la evaluación, el nivel de cuidados y el tipo de tratamiento.

1.4.2.-Estratificación del riesgo

La evidencia nos muestra que los clínicos pueden, en cierto tipo de pacientes, tanto infravalorar como sobrestimar la gravedad de la NAC (16,22). Para solucionar este problema, y poder complementar al juicio clínico, se han desarrollado en los últimos años reglas pronósticas de gravedad que pretenden estratificar a los pacientes en grupos de riesgo en función de la probabilidad de mortalidad observada a los 30 días, o en función de la probabilidad de necesitar un tratamiento más agresivo, tal y como un soporte ventilatorio o hemodinámico (vasopresores). Según el grupo o clase de riesgo en el que se incluya al paciente, podremos decidir el sitio más adecuado para su manejo (ambulatorio, planta de hospitalización, unidades de cuidados intermedios o de cuidados intensivos), en un intento de racionalizar los recursos disponibles.

Las dos más comúnmente utilizadas y recomendadas por las guías clínicas para el manejo de la CAP son el Pneumonia Severity Index (PSI) y el CURB65, acrónimo de 5 variables (confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial, y edad ≥ 65 años).

El PSI, desarrollado en USA por Fine et al (16), utiliza 20 variables que incluyen la edad, sexo, comorbilidades, signos vitales y alteraciones analíticas y radiológicas, con una asignación de puntos para cada una de estas variables (tabla I). Según la puntuación total se estratifica a los pacientes en 5 categorías o clases (I-V) en función del riesgo de mortalidad a los 30 días desde el diagnóstico. Las clases I-III son las que tienen baja probabilidad de muerte (0.1-2.8%), la clase IV implica un riesgo intermedio (8.2-9.3%) y la clase V son los que tienen una alta probabilidad de muerte (27-31%). Los autores recomiendan el tratamiento ambulatorio para las clases I-II, siempre y cuando los pacientes no presenten hipoxemia ($Po_2 < 60$ ó pulsioximetría $< 90\%$), y la observación en unidades de corte estancia para la clase III, estableciendo el ingreso hospitalario para las clases IV-V.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Tabla I. Estratificación de riesgo según la regla PSI (pneumonia severity index).

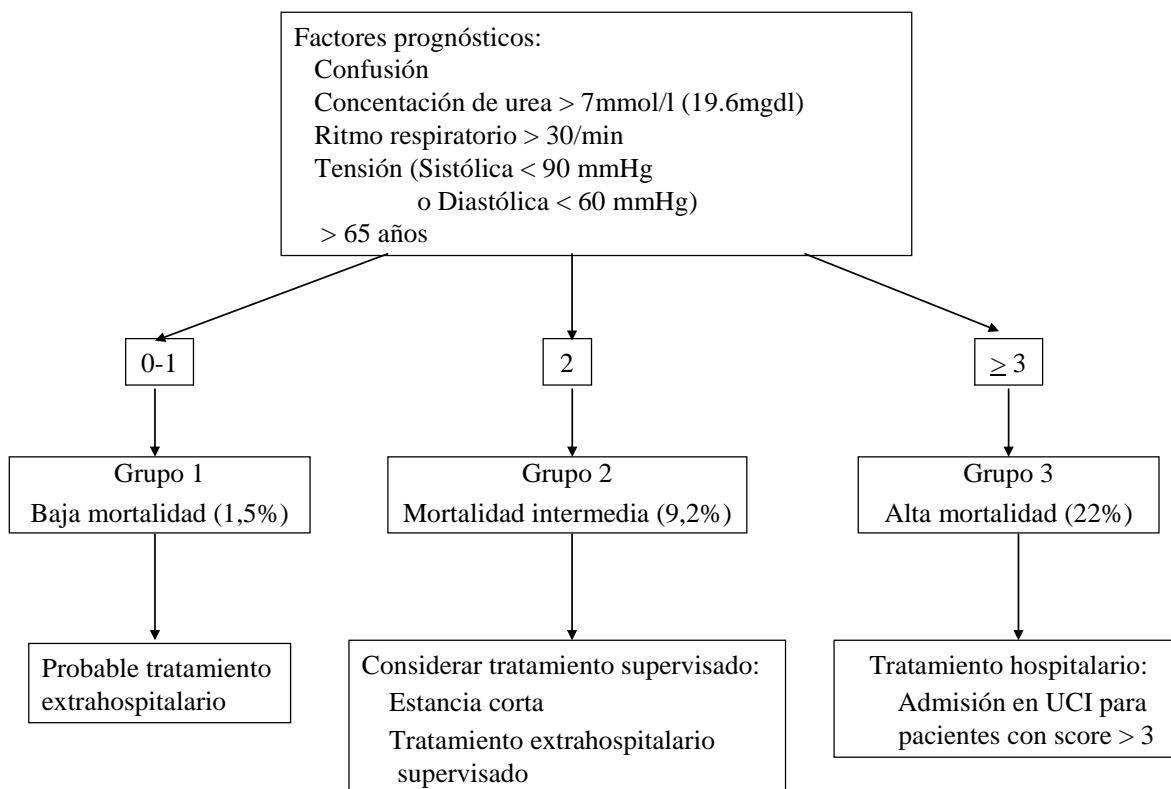
| Puntuación de las variables para predicción de mortalidad | | |
|--|--|-------------------|
| Características | Puntuación | |
| Edad: hombres | Número de años | |
| Edad: mujeres | Número de años-10 | |
| Asilo o residencias | +10 | |
| Enfermedad neoplásica | +30 | |
| Enfermedad hepática | +20 | |
| Insuficiencia cardíaca congestiva | +10 | |
| Enfermedad cerebrovascular | +10 | |
| Enfermedad renal | +10 | |
| Estado mental alterado | +20 | |
| Frecuencia respiratoria > 30/min | +20 | |
| PA sistólica <90 | +20 | |
| Temperatura <35°C o > 40°C | +15 | |
| Pulso > 125/min | +10 | |
| pH arterial < 7,35 | +30 | |
| BUN > 30 mg/dl | +20 | |
| Na < 130 nmol/l | +20 | |
| Glucosa > 250 mg/dl | +10 | |
| Hematocrito < 30% | +10 | |
| PaO2 < 60 mmHg | +10 | |
| Derrame pleural | +10 | |
| Clase de Riesgo Fine | Puntuación | Muerte 30 días, % |
| Clase I | Si < 50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardiaca, 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 |
| Clse V | > 130 | 27-29,2 |

PA: presión arterial; PaO2 : presión arterial de oxígeno

Capítulo 1 Antecedentes

El CURB65 fue inicialmente desarrollado por la British Thoracic Society y posteriormente rediseñado por Lim et al (15). Incluye 5 variables: **C**onfusión, **U**rea >7mmol/l ó 20mg/l, **R**espiratory rate (frecuencia respiratoria >30 por minuto, **B**lood pressure (presión arterial sistólica <90 mmHg ó diastólica <60 mmHg) y edad >**65** años. El cálculo de la puntuación final se realiza sumando un punto por cada variable presente con un rango entre 0-5 puntos. Esta regla estratifica a los pacientes en tres grupos o clases de riesgo (0-1= bajo riesgo, mortalidad 1.5%; 2= riesgo intermedio, mortalidad 9.2%; 3-5= alto riesgo, mortalidad 22%). Se aconseja el ingreso hospitalario cuando la puntuación es >1, sobre todo si existen otros factores de gravedad como hipoxemia o afectación multilobar en la Rx de tórax (Figura 1).

Figura 1. Estratificación de riesgo según la regla CURB-65



Pero la necesidad de ingreso hospitalario no depende únicamente del riesgo de mortalidad por NAC, sino que existen otra serie de complicaciones presentes en el

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

momento del diagnóstico o que pueden desarrollarse durante la evolución, que requerirán una mayor monitorización y control. En un esfuerzo por predecir mejor qué perfil de pacientes requieren ingreso en UCI, en un principio la American Thoracic Society y posteriormente la American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) (23) han propuesto un nueva regla de gravedad (tabla 2), basada en opiniones de expertos. Dicha regla incluye 2 criterios mayores (ventilación mecánica invasiva y shock séptico con necesidad de vasopresores) y 8 criterios menores (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto; Pao₂/Fio₂ <250; infiltrado multilobar en Rx de tórax; confusión/desorientación; uremia >20mg/dl; leucopenia (<4000 leucocitos); trombopenia (< 100.000 plaquetas); hipotermia (<36°C); hipotensión requiriendo fluidoterapia agresiva. La presencia de un criterio mayor o al menos tres criterios menores requerirá ingreso en UCI o en unidades de alto nivel de monitorización.

Tabla 2. Variables de la regla ATS/IDSA agrupadas en criterios mayores y menores.

| |
|--|
| <p>Criterios menores</p> <p>Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones /minuto</p> <p>PaO₂/Fi O₂ ratio ≤ 250</p> <p>Infiltrados multilobares</p> <p>Confusión/desorientación</p> <p>Uremia (nivel Bun ≥ 20mg/dL)</p> <p>Leucopenia (WBC < 400 células/mm³)</p> <p>Trombocitopenia (plaquetas $< 100,000$ células/mm³)</p> <p>Hipotermia (temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$)</p> <p>Hipotensión (T.A.S. < 90mmHg)</p> <p>Criterios mayores</p> <p>Ventilación mecánica invasiva</p> <p>Shock séptico con necesidad de vasopresores</p> |
|--|

ATS/IDSA: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; BUN: nitrógeno ureico en sangre; PaO₂/Fi O₂: presión de oxígeno arterial/fracción de oxígeno inspirado; WBC: leucocitos.

1.5.-PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO Y EN LA PREDICCIÓN DE RIESGO DE LAS NAC

1.5.1.- Respuesta inflamatoria en la NAC:

Todas estas reglas pronósticas citadas miden primordialmente el efecto fisiológico de la infección en el huésped, pero no los mecanismos de respuesta inflamatoria del órgano afectado contra el microorganismo.

Es conocido que hay pacientes con NAC que presentan una mala evolución a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado y una comprobada cobertura de la sensibilidad del germen. La invasión microbiana del tejido pulmonar ocasiona una respuesta inflamatoria encaminada a limitar la progresión de la infección y destruir el microorganismo. El objetivo de esta respuesta proinflamatoria, mayoritariamente compartimentada en el pulmón, es la de facilitar la llegada de polinucleares y otras células inflamatorias para que ejerzan su función defensora. Sin embargo, la infección pulmonar no provoca únicamente una respuesta proinflamatoria, sino que también se produce la liberación de mediadores cuyo objetivo es controlar y limitar una respuesta inflamatoria potencialmente excesiva. La respuesta inflamatoria será beneficiosa siempre y cuando se limite al control de la infección local. Cuando la respuesta inflamatoria es excesiva, se generaliza, y tiene una traducción sistémica que influye decisivamente en la evolución del proceso infeccioso. En general, los niveles plasmáticos de los mediadores inflamatorios parecen correlacionarse con la gravedad de la sepsis o de procesos infecciosos como la neumonía. Un mejor conocimiento de la respuesta inflamatoria temprana puede tener una trascendencia clínica determinada por una mayor eficacia terapéutica en los pacientes con NAC más graves. Parece ser que una respuesta inflamatoria exagerada, medida por una elevación excesiva de ciertos marcadores séricos o biomarcadores, puede tener efectos negativos en el pronóstico.

1.5.2-Biomarcadores séricos:

Se ha comprobado en la evolución clínica de pacientes con NAC que en algunos casos las reglas pronósticas sobrevaloran o infravaloran la gravedad. Dada la limitación de estas reglas pronósticas, se han realizado esfuerzos para mejorar las estrategias con la inclusión de biomarcadores, por su teórica capacidad de detectar mecanismos de la respuesta inflamatoria del paciente. El biomarcador ideal para ser empleado en la NAC debería permitir un diagnóstico precoz, tener un valor pronóstico y facilitar decisiones terapéuticas

En la respuesta inflamatoria producida en el tracto respiratorio inferior, los productos bacterianos como lipopolisacáridos o peptidoglicanos juegan un papel primordial, ya que estimulan a los macrófagos alveolares produciendo citoquinas como interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa. Estas citoquinas han sido probadas con la intención de medir la respuesta inflamatoria, pero su detección en suero ha sido poco útil por su escasa vida media y su producción predominantemente pulmonar que resultan en bajos valores en suero.

Donde se ha puesto mayor interés es en el estudio de proteínas reactantes de fase aguda que se producen como consecuencia del estímulo de éstas citoquinas, los denominados biomarcadores séricos (24). La medición en suero de estos mediadores inflamatorios es más sencilla dado que poseen una vida media más larga. En general, los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios parecen correlacionarse con la gravedad en los procesos infecciosos como la neumonía. Existen diferentes biomarcadores séricos que han sido estudiados en el manejo de la NAC: inflamatorios como leucocitos, proteína C-reactiva (PCR) y pro-calcitonina (PCT), cardiovasculares como los péptidos natriurético 9 atrial(pro-ANP), copeptina (CT-pro-AVP), pro-Endotelina-T y la proadrenomedulina (pro-ADM); de coagulación como el dímero D, y de respuesta al estrés como el cortisol. Los más ampliamente estudiados son la PCR, PCT y pro-ADM.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

La Proteína-C reactiva, estimulada a nivel hepático por la interleuquina-6, se ha estudiado para el diagnóstico y monitorización de diversos procesos inflamatorios, observándole cierta relación con la gravedad de la NAC.

La Procalcitonina, es un precursor de la calcitonina que se encuentra elevado en las infecciones bacterianas. Su liberación durante la infección se induce directamente por toxinas bacterianas (endotoxinas) o indirectamente por factores humorales (IL-1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral) y células del sistema monocito-macrófago. La inducción puede verse atenuada por citoquinas como interferón-gamma, liberadas durante infecciones virales (25).

La ProADM, es el fragmento más estable de la degradación de la adrenomodulina, potente vasodilatador con propiedades metabólicas y acción en la modulación de la respuesta inmune. Se ha postulado como marcador pronóstico en pacientes con sepsis y como marcador útil en la estratificación de riesgo de mortalidad en pacientes con NAC.

1.5.3.-Predicción etiológica en la NAC por biomarcadores:

El agente causal, como ya se ha dicho, es habitualmente desconocido, por lo que se utiliza un tratamiento antibacteriano empírico basado en los patógenos causales más probables. Poder discriminar entre neumonía por bacterias típicas o atípicas y virus supone un paso importante en la precisión del tratamiento de la NAC, que podría condicionar el empleo de antibióticos de espectro más reducido con la consecuente disminución de aparición de resistencias a los antibióticos. Habitualmente, a pesar de usar técnicas adecuadas, sólo en un 50% de los casos se logra establecer un diagnóstico etiológico (23). Las principales desventajas de los métodos diagnósticos convencionales son: la dificultad de disponer de la muestra cuando no hay expectoración, el retraso en tener el resultado (necesidad de días para el resultado del cultivo), una subóptima sensibilidad (hemocultivos, empleo de antibiótico previo), y una baja especificidad (contaminación).

Según el germen causante de la infección, el paciente puede presentar diferente respuesta inflamatoria, y esta respuesta inflamatoria podría ser una herramienta útil para el diagnóstico etiológico (26) Los pacientes con causas bacterianas típicas como el neumococo, mostraron niveles significativamente más altos de PCT y PCR que los pacientes con causa viral y atípica, tal como se ha visto en varios estudios.

1.5.4 Biomarcadores y predicción del riesgo

Recientemente se ha evaluado la monitorización de ciertos biomarcadores durante el tratamiento para predecir el fracaso terapéutico y la mala evolución, aunque la mayoría de los estudios se han enfocado en la mejora de la predicción de mortalidad a corto y a largo plazo. Menendez et al (27) investigaron la utilidad de la PCR y la PCT para evaluar la estabilidad clínica después de 72 horas de tratamiento y la ausencia de complicaciones graves posteriores. Los pacientes estables desde el punto de vista clínico, según los criterios de Halm (28), presentaban a las 72 horas de evolución niveles más bajos de PCT y PCR que los inestables. Con un punto de corte de 0.25 ng/ml de PCT y de 3 mgr /dL para la PCR, los pacientes con estabilidad clínica no presentaron complicaciones posteriores. En su estudio, Boussekey y cols (29) encontraron en pacientes con NAC grave que precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), un incremento de los niveles de PCT en la evolución que se relacionaba con un peor pronóstico. Así se apreciaba un incremento de los niveles de PCT entre el día 1 y el día 3 en los pacientes que fallecían y un descenso entre los supervivientes. En el grupo de pacientes ventilados mecánicamente, un nivel de PCT < 0.95ng/ml se asoció con una evolución favorable. Por otro lado, Ramirez et al (30) también encontraron que los pacientes clínicamente graves que en el momento de la admisión por NAC presentaban tres de los criterios menores de la ATS/IDSA (Tabla 2), pero que presentaban niveles de PCT<0.35 ng/ml, no requirieron ser transferidos a la UCI posteriormente.

1.5.5.- Biomarcadores junto a reglas pronósticas

Sin embargo no hay que sobrevalorar la utilización de los biomarcadores. En estudios realizados en los servicios de urgencia, los biomarcadores empleados aisladamente como predictores de mortalidad o mala evolución, no parecen tener una clara ventaja sobre las reglas de predicción de gravedad como el PSI o CURB65.

Las reglas de predicción descritas parecen valorar aceptablemente la gravedad de los pacientes con NAC en el momento del diagnóstico. No obstante, la práctica clínica nos pone de manifiesto que, algunos pacientes categorizados como de riesgo bajo-moderado por las reglas de predicción se deterioran rápidamente y acaban desarrollando una NAC grave. Hay que avanzar para determinar si el uso potencial de los biomarcadores pudiera complementar el valor de las reglas de predicción, mejorando su poder de predicción de una mala evolución.

2.- JUSTIFICACIÓN

2.-JUSTIFICACIÓN

Conocido el gran impacto clínico-económico que provocan la NAC y dada la habitual variabilidad en la práctica clínica, se entiende por qué desde los últimos 20 años se han venido desarrollando una serie de guías clínicas para la estandarización del manejo de la NAC.

Por todo lo comentado anteriormente, se vio la necesidad de desarrollar e implementar una guía de práctica clínica (GPC) que ayudara a la disminución de la variabilidad en el proceso de cuidados y a la mejora de los resultados en los pacientes.

La implementación de la GPC en el hospital de Galdakao supuso una mejora tanto en el proceso de cuidado como en los resultados finales y permitió almacenar información de los pacientes atendidos, lo que ha servido de base para la creación de una nueva regla de predicción con el objetivo de optimizar las decisiones terapéuticas y la elección del destino del paciente (hospitalización en planta, UCI ó UCRI o el manejo ambulatorio).

Sin embargo, dado que en la práctica clínica las reglas de predicción actuales presentan algunas limitaciones, se ha visto el interés por el estudio de ciertos biomarcadores séricos para mejorar el poder predictivo en el diagnóstico y el pronóstico de las reglas.

Esta tesis realiza una revisión sobre la experiencia en la implementación de la GPC del manejo de la NAC en nuestro hospital y en concreto, sobre el desarrollo de una regla pronóstica de gravedad (SCAP) derivada y validada posteriormente en una cohorte externa de pacientes, y cómo el empleo de ciertos biomarcadores, tanto individualmente como asociados a las reglas pronósticas, parecen mejorar el poder predictivo de las mismas.

3.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1-Hipótesis

1.- Existe la necesidad de implementar una GPC ante la variabilidad médica de actuación detectada. La adherencia a las GPC se traducirá en mejores resultados para el paciente (reingresos, estancia hospitalaria y mortalidad).

2.- Es posible identificar variables predictoras de la evolución de la NAC y combinarlas en una regla que evalúe la gravedad de la NAC en función de la mortalidad/mala evolución a corto plazo (30 días tras la visita a urgencias), basada en un modelo predictivo robusto y estable.

3.-Esta regla debería ser validada en una cohorte externa, manteniéndose el área bajo la curva (AUC) superior a 0,80. De esta manera los resultados podrían ser extrapolables a otras poblaciones pudiendo influir en su práctica clínica.

4.- Las reglas pronósticas son estáticas y no reflejan la reacción inflamatoria que se da entre el huésped y el microorganismo durante la evolución de la NAC. Es posible que existan ciertos biomarcadores relacionados con la inflamación que aumenten la capacidad predictiva de las reglas pronósticas

3.2-Objetivos

1.-Implementar y evaluar una GPC de NAC para la toma de decisiones en el servicio de urgencias del hospital de Galdakao.

2.-Identificar variables predictoras de mala evolución en la NAC (definida como necesidad de ventilación mecánica y/o vasopresores y/o mortalidad intrahospitalaria) y combinarlas en una nueva regla de predicción.

3.-Validar la regla obtenida en una muestra de pacientes con NAC externa a la de derivación en función de su capacidad predictiva de muerte/mala evolución a corto

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

plazo y comparar su capacidad predictiva con la de otras reglas conocidas internacionalmente (PSI/CURB65)

4.-Evaluar el poder predictivo de ciertos biomarcadores (PCR, procalcitonina, proadenomodulina) de inflamación y cardiovasculares, en solitario y asociados a las reglas pronósticas, para el diagnóstico de la etiología y la evaluación y predicción de la gravedad y mala evolución de la NAC.

4.-METODOLOGÍA

4.1-IMPLEMENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1.1.-Implementación de una guía de práctica clínica de neumonía adquirida en la comunidad para la toma de decisiones en el servicio de urgencias del hospital.

Durante el periodo 1999-2000 se desarrolló en el Hospital Galdakao-Usansolo una GPC para la NAC, por un equipo multidisciplinar formado por médicos y enfermeras de los servicios de neumología y urgencias, expertos en calidad, metodólogos de la unidad de investigación, y personal del equipo directivo. La GPC se puso en marcha en marzo del 2000.

Los puntos fundamentales de dicha guía clínica fueron los siguientes:

a) El establecimiento de unos criterios explícitos para la toma de decisión de ingreso, basados en el nivel de gravedad medido por la regla Pneumonia Severity Index (PSI) (Tabla 1, página 16) (16) con una serie de criterios adicionales (PO₂<60, shock, comorbilidad descompensada, derrame pleural, intolerancia oral, problema social y fracaso terapéutico a tratamiento empírico adecuado) (31).

b) El tratamiento precoz con el antibiótico adecuado se decidió de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y de la Sociedad Española de Quimioterapia (Frias J, Gomis M, Prieto J, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. Rev Esp Quimioterapia 1998; 11: 255-261.)

c) Se determinó el momento de pasar de la medicación intravenosa a la oral si se cumplían todos los criterios siguientes:

-que hayan transcurrido 24 horas desde que el paciente haya alcanzado un estado mental normal o similar a su situación mental previa,

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

- PaO₂ > 90 mmHg respirando aire ambiente o una saturación de O₂ > 90% por pulsioximetría,

- temperatura < 38°C

-estabilidad hemodinámica

- control de las comorbilidades

-capacidad para tomar antibióticos por vía oral

d) Se definieron como criterios apropiados para decidir el alta hospitalaria si después de 24 horas de pasar la medicación de intravenosa a oral, la situación clínica del paciente permanecía estable y se podía garantizar el tratamiento en su domicilio .

Para mejorar la implementación y facilitar el uso en el servicio de urgencias se desarrolló un programa informático en el que tras introducir los factores de riesgo definidos por Fine (16), el paciente era asignado a una de las clases de riesgo establecidas por este autor, que iban de riesgo I (riesgo muy bajo de muerte a 30 días) a V (riesgo muy alto de muerte a 30 días).

De acuerdo a los criterios explícitos de ingreso basados en la regla PSI y los factores de riesgo adicionales antes citados (31), el programa obtenía la recomendación sobre destino del paciente (ingreso en planta de hospitalización convencional, unidad de cuidados intensivos/unidad de cuidados intermedios, área de observación o alta domiciliaria) y sobre la terapia antibiótica. La implementación de GPC con la ayuda de nuestro programa informático combina 2 beneficios: por un lado se adapta a las recomendaciones de las GPC, nos sirvió como registro/estudio de pacientes y además, mejora la calidad de los datos ya que se realiza de una forma prospectiva.

El programa fue instalado en los ordenadores del servicio de urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo. Se planteó un estudio quasiexperimental, diseño pre-post, en el

que se compararon datos de pacientes que, previa a la implantación de la GPC habían sido diagnosticados de NAC en la urgencia del Hospital Galdakao-Usansolo y datos de pacientes que acudieron a los hospitales de Cruces, Txagorritxu, Basurto y hospital Donostia.

4.1.2.- Evaluación de una guía de práctica clínica de neumonía adquirida en la comunidad para la toma de decisiones en el servicio de urgencias del hospital.

Los indicadores incluidos relacionados con el tratamiento fueron los siguientes: a) tratamiento antibiótico inicial de acuerdo con las recomendaciones de la SEPAR b) cobertura de gérmenes atípicos (incluye tratamiento con macrólidos o levofloxacino y similares); c) administración del antibiótico en las primeras 8 h desde la llegada del paciente al servicio de urgencias; d) duración del tratamiento antibiótico intravenoso, y e) duración total del tratamiento antibiótico. Se midieron los siguientes resultados: a) mortalidad intrahospitalaria y en 30 días; b) mortalidad intrahospitalaria y en 30 días, excluidos los 49 pacientes cuyo fallecimiento se consideró un evento terminal esperado debido a una grave comorbilidad crónica incapacitante; c) ingreso en la UCI; d) utilización de ventilación mecánica invasiva; e) reingreso en el hospital en un plazo de 30 días debido a complicaciones relacionadas con la NAC (2 neumólogos entrenados evaluaron de forma independiente las historias clínicas de todos los pacientes reingresados), y f) duración de la estancia hospitalaria (calculada como la fecha del alta menos la fecha del ingreso). La mortalidad se evaluó utilizando el contacto telefónico, la historia clínica del paciente y una base de datos del País Vasco sobre el estado vital. Para calcular el porcentaje de los pacientes que fueron ingresados en la UCI y que utilizaron la ventilación mecánica invasiva se excluyó a los 49 pacientes cuyo fallecimiento se consideró un evento terminal esperado debido a una grave comorbilidad crónica incapacitante.

4.2-TRABAJO DE CAMPO

Sirva este apartado de resumen de la metodología común del proyecto iniciado en 2001 que ha dado lugar a toda esta línea de trabajo. La metodología específica para responder cada objetivo la pueden encontrar en las secciones de metodología de cada artículo que presento a lo largo de esta tesis

4.2.1 Diseño:

Este es un proyecto multicéntrico, observacional prospectivo en el que se han reclutado pacientes que han sido diagnosticados en urgencias de NAC (Neumonía Adquirida en la Comunidad), y con seguimiento longitudinal hasta 30 días tras la visita a urgencias. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes diagnosticados de NAC en los hospitales participantes desde 2001 hasta la actualidad.

4.2.2 Ámbito del estudio

Estudio multicéntrico que se realizó en 5 hospitales públicos vascos, Galdakao-Usansolo (Galdakao), Basurto (Bilbao), Cruces (Barakaldo), Txagorritxu (Gazteiz) y Donostia. Además, participan en determinados momentos del estudio los hospitales La Fe (Valencia) y el Clínico de Barcelona.

4.2.3 Sujetos de estudio

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión: Se incluyeron de forma consecutiva, todos los pacientes adultos (≥ 18 años) con un diagnóstico de NAC, tanto ingresados como manejados ambulatoriamente.
- Definición de neumonía: La neumonía se definió como un infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax, que no se conociese como antiguo y síntomas indicativos de neumonía, tales como tos, disnea, fiebre y/o dolor pleural.

Capítulo 4 Metodología

- Criterios de exclusión: Se excluyeron los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, los pacientes inmunodeprimidos (aquellos pacientes transplantados de víscera sólida, esplenectomizados, tratados con al menos 10mg/día de prednisona o equivalentes durante más de 30 días, tratados con otros agentes inmunodepresores o neutropénicos o que el paciente presente neutropenia $<1,0 \times 10^9/L$ neutrófilos) y los pacientes hospitalizados en los 14 días previos.

- Pérdidas. Definimos cómo pérdida a todo paciente en el que una vez incluido en el estudio, no se obtenga información de variables clínicas necesarias para responder los objetivos. Se recogerán los datos mínimos del episodio de estos pacientes considerados pérdidas, para poder compararlos con los pacientes que se incluyeron en el estudio. Estimamos que las pérdidas sean menores del 6%.

4.2.4 Tamaño muestral.

Los estudios de desarrollo de modelos predictivos establecen que es necesario contar con al menos 10 sucesos de la variable dependiente de interés (en nuestro caso las variables dependientes serían, por un lado, la mortalidad intrahospitalaria, shock séptico, ventilación mecánica, y por otro mortalidad a 30 días.) por cada variable independiente incluida en el modelo multivariante de regresión logística (Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. JAMA 1997; 277(6):488-494). Dado que nuestra intención fue incluir inicialmente un número limitado de variables en los modelos de regresión logística multivariante (previsiblemente, no menos de 2-3 pero no más de 8), estimamos que será necesario que se den entre 50 a 100 de estos sucesos de la variable dependiente en la muestra de la que derivaremos la regla de predicción más compleja para asegurarnos que el modelo de regresión logística converge adecuadamente. Datos recogidos previamente nos hablan de que el número de eventos de nuestra variable dependiente estaría un 5-6% de mortalidad intrahospitalaria para pacientes ingresados más un 3% para shock o ventilación mecánica, lo que hace un número de eventos esperado de la variable principal de unos 100. Desde el 2000 al 2015 se han reclutado más de 4.000 pacientes, que nos

han permitido, por un lado, crear y validar el modelo predictivo y crear nuevos modelos incluyendo biomarcadores.

Nuestra regla de predicción se publica en diciembre de 2006. A partir de entonces lo hemos validado externamente en una muestra recogida en diferente marco temporal. Vergouwe, Steyerberg et al, (Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. J Clin Epidemiol. 2005 May;58(5):475-83. PubMed PMID:15845334.) publicaron que se necesitaban al menos 100 eventos de la variable dependiente de interés para asegurar un tamaño muestral adecuado en los estudios de validación externa. Desde entonces se han dado más de 100 eventos de cada una de las variables de interés, lo que asegura el poder estadístico necesario para contestar este objetivo.

4.2.5 Aspectos éticos

Todos los participantes o sus familiares accedieron verbalmente o firmaron el consentimiento informado después de haber comentado con los investigadores los objetivos, riesgos y beneficios potenciales del estudio. Los derechos de los pacientes estarán en todo momento protegidos por la declaración de Helsinki. Este proyecto contó con la aprobación del Comité de Ética de Euskadi e Investigación Clínica.

4.2.6 Variables a estudio.

4.2.6.1 - Variables independientes:

La evaluación de los pacientes manejados ambulatoriamente o ingresados incluían el registro de las siguientes variables:

1 Variables relacionadas con el estado del paciente (socio-demográficas, comorbilidades, exploración física, analíticas) en el momento del diagnóstico y en los controles.

2- Variables relacionadas con la gravedad en el momento del ingreso.

Se recogieron las variables necesarias para calcular la clase de riesgo establecida por la regla Pneumonia Severity Index (PSI) (16) y por la regla CURB-65 (Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, age>65) (15) recogidas durante las primeras 8 horas del diagnóstico. La regla PSI utiliza 20 variables ponderadas para clasificar a los pacientes en función de su gravedad en 5 clases de riesgo: la clase I tiene la gravedad y mortalidad más baja y la clase V la más alta. La regla CURB-65 utiliza sus 5 variables para clasificar a los pacientes en 6 clases de riesgo: la regla 0 (sin variable alguna), tiene la gravedad y mortalidad más baja y la clase 5 (con las 5 variables) la más alta. Además, se recogieron otras variables adicionales que pensamos que no eran recogidas por las reglas anteriores y pudieran ser útiles para la creación de nuestra regla.

A partir de 2010 se realizó el análisis de biomarcadores (PCR y PCT) en el momento del diagnóstico a todos los pacientes y a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento a los pacientes ingresados. La pro-ADM se comienza a analizar en 2012 a partir de muestras de plasma almacenadas en bioquímica/biobanco. A los 30 días se volvían a determinar los valores de estos biomarcadores.

La PCR fue medida por inmunoturbidimetría en plataforma Roche Modular (CRPLX, Nº de referencia 3002039). La Procalcitonina y la Pro-adrenomedulina, por análisis inmunoluminométricos (Time Resolved amplified cryptate Emisión, Brahms Diagnostica, Germany) .

3- Variables relacionadas con la evolución (variables que podrán ser analizadas como independientes en unos casos y como dependientes en otros).

- Fracaso terapéutico: persistencia de fiebre, inestabilidad hemodinámica con shock, aumento del infiltrado radiológico, aumento o aparición de insuficiencia respiratoria (Menendez R, Torres A, Zalacaín R et al. Risk factors to treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59 (11):960-965).

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

-Fracaso terapéutico precoz (primeras 72 horas de tratamiento): cuando la situación clínica se deteriora y se acompaña de inestabilidad hemodinámica, aparición o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica, progresión radiológica o aparición de un nuevo foco infeccioso.

-Fracaso terapéutico tardío (después de las primeras 72 horas de tratamiento): persistencia o reaparición de la fiebre que precise un cambio en el tratamiento antibiótico o la puesta en marcha de nuevos test diagnósticos, o bien, persistencia o reaparición de la fiebre y alguna de las circunstancias señaladas en el fracaso terapéutico precoz .

- Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Recogiendo necesidad de ventilación mecánica, shock séptico y número de días de ingreso en la UCI y de ventilación mecánica. Se define shock séptico como tensión sistólica < 90 en un paciente que no esté tomando medicación antihipertensiva, y que precise medicación vasoactiva para mantener la tensión.

- Complicaciones instauradas durante su evolución: shock, insuficiencia respiratoria ($P_{O_2}/F_{iO_2} < 250$) , insuficiencia renal (creatinina plasmática > 2 mg), derrame pleural.

- Duración de la estancia hospitalaria (fecha de alta menos fecha de ingreso).

- Duración de síntomas y vuelta a la actividad habitual y laboral, datos que se registraran en las entrevistas de seguimiento.

4- Variables relacionadas con el tratamiento administrado.

- Administración de antibiótico previo a su diagnóstico

- Clase de antibiótico empleado.

Capítulo 4 Metodología

- Adherencia del tratamiento antibiótico a la normativa SEPAR (variable categórica)(31).
- Tiempo transcurrido entre la llegada al Servicio de Urgencia hospitalario y la administración de la primera dosis de antibiótico.
- Tiempo en pasar la medicación intravenosa a oral (en pacientes ingresados).
- Uso de ventilación mecánica invasiva y tiempo con ese tratamiento.
- Uso de ventilación mecánica no invasiva y tiempo con ese tratamiento.

5- Variables relacionadas con el diagnóstico bacteriológico.

La estrategia para el diagnóstico bacteriológico incluyó 2 hemocultivos, la determinación de antígenos urinarios de neumococo y legionella en fase aguda y los test serológicos para bacterias atípicas tanto durante la fase aguda y como en la remisión o convalecencia.

4.2.6.2 Variables dependientes principales:

- Variable dependiente principal: mortalidad intrahospitalaria, presencia de shock séptico y necesidad de ventilación mecánica.
- Mortalidad en un periodo de 30 días desde su diagnóstico.
- La mortalidad fue inicialmente determinada por medio de una consulta establecida en ese periodo de tiempo y en su ausencia de una entrevista telefónica 30 días después del diagnóstico. Los fallecimientos y sus correspondientes fechas fueron confirmados por medio del soporte informático hospitalario y por los registros públicos de los certificados de defunción.

4.2.7 Recogida de información.

Los pacientes se incorporaron al estudio una vez diagnosticados de NAC. En ese momento se ponían en marcha los procedimientos establecidos para realizar un

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

diagnóstico bacteriológico y análisis de biomarcadores. Se estructuró la recogida de las variables independientes a lo largo de su evolución de la siguiente manera: variables relacionadas con la gravedad en el momento del diagnóstico que fueron recogidas en las primeras 8 h; variables relacionadas con el tratamiento y evolución (fracaso terapéutico; ingreso en cuidados intensivos; complicaciones como shock, insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica, y mortalidad intrahospitalaria) y estancia hospitalaria. A los 30 días después del diagnóstico se realizaba una consulta médica y en su ausencia una encuesta telefónica, para recabar información sobre las variables dependientes. La comprobación de la causa de la muerte se efectuaba a partir de entonces por medio de la revisión de la historia clínica, y en caso de fallecer fuera del hospital se recababa información tanto de su médico de referencia como de sus familiares.

Durante su periodo hospitalario y ambulatorio los pacientes fueron manejados de acuerdo a la normativa establecida por la SEPAR (Alfageme I et als. Arch Bronconeumol 2005;41:272-89) que hace referencia al tipo de antibiótico adecuado, a su administración en las primeras 8 horas, en el paso precoz de medicación iv a oral y en su posterior alta hospitalaria una vez alcanzados determinados criterios de estabilidad. No se realizaban intervenciones extraordinarias en el manejo de los pacientes después de su alta hospitalaria.

4.2.8- Análisis estadístico.

Los datos descriptivos del estudio se presentarán en forma de tablas de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y medias, desviación estándar, mediana y rango para las variables cuantitativas. Se compararán las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes de los que tenemos datos completos como de los que no. Para la comparación de variables cualitativas se utilizará el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y para la comparación de las variables cuantitativas se utilizará la prueba t de Student o el test no paramétrico de Wilcoxon cuando la variable no siga una distribución normal.

Derivación de los modelos predictivo y evaluación del papel de los biomarcadores:

Para identificar cuáles de las variables independientes, están asociadas con la mala evolución en primer lugar se realizarán análisis univariantes independientemente para cada una de las variables dependientes comentadas anteriormente, mediante modelos de regresión logística. A continuación, se utilizarán modelos de regresión logística multivariante independientemente para cada una de las variables dependientes descritas, y como variables independientes todas aquellas variables que hayan resultado estadísticamente significativas en los análisis univariantes, o con $p < 0.15$. Se considera que el número de variables independientes será pequeño y que incluirán variables tales como: variables sociodemográficas, comorbilidades, variables clínicas relacionadas con el episodio de neumonía, variables relativas a las pruebas complementarias solicitadas y analíticas, entre ellas, biomarcadores. En cualquier caso, no se pretenden incluir más de 8-10 variables en cada modelo. Con el objetivo de complementar los resultados, también se realizarán análisis mediante modelos de regresión de Cox, en el caso del estudio de la mortalidad

Se obtendrán parámetros tales como la sensibilidad/especificidad, el área bajo la curva y el parámetro C comparándolos con los resultados obtenidos en nuestra muestra de derivación.

4.2.9 Resumen de la metodología de cada contribución:

A continuación se resumen los diseños concretos que se utilizaron para contestar a cada uno de los objetivos de esta tesis:

Objetivo 2.-Identificar variables predictoras de mala evolución en la NAC (definida como necesidad de ventilación mecánica y/o vasopresores y/o mortalidad intrahospitalaria) y combinarlas en una nueva regla e predicción.

Artículo 1: "Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006 Dec 1;174(11):1249-56

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se reclutaron pacientes que acudieron a las urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo y fueron diagnosticados de NAC. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas relativas al episodio de NAC, antecedentes personales y tratamientos instaurados hasta 12 meses tras su llegada a urgencias. La regla SCAP se derivó y validó internamente en estos pacientes (cohorte de derivación 1057 pacientes y cohorte de validación interna 719 pacientes) y posteriormente fue validada externamente en una cohorte de 1121 pacientes atendidos en otros 4 hospitales de la red sanitaria de Osakidetza (que fueron Cruces, Basurto, Txagorritxu y Complejo Donostia).

Objetivo3.-Validar la regla obtenida en una muestra de pacientes con NAC externa a la de derivación en función de su capacidad predictiva de muerte/mala evolución a corto plazo y comparar su capacidad predictiva con la de otras reglas (PSI/CURB65)

Artículo 2: Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia”. Chest 2009;135:1572-1579.

El estudio compara la precisión y el poder discriminativo de la regla creada por nuestro grupo (SCAP) con las otras dos más utilizadas (PSI y CURB-65) en la predicción de varios eventos evolutivos graves como son la admisión en UCI, la necesidad de ventilación mecánica, la progresión a sepsis grave y el fracaso terapéutico, así como su correlación con la estancia hospitalaria. Para ello se analizaron 2 cohortes de validación: una cohorte de validación interna formada por 1189 pacientes consecutivos ingresados en el Hospital de Galdakao y otra cohorte de validación externa formada por 671 pacientes de otros 3 hospitales (Hospital de Cruces en Bizkaia, Hospital Clínico de Barcelona y Hospital La Fe de Valencia).

Artículo 3.-“Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia”. Journal of Infection (2010) 60.106-113.

Capítulo 4 Metodología

Se valida el SCAP score en función de su capacidad predictiva de mortalidad a 30 días, para identificar a pacientes con bajo riesgo de muerte y se compara el SCAP con las reglas PSI y CURB-65. Para este estudio se incluyeron 2404 pacientes en la corte de validación interna (1501 pacientes hospitalizados y 903 pacientes manejados a nivel ambulatorio) del hospital de Galdakao y otros 712 pacientes hospitalizados en otros 3 hospitales (Hospital de Cruces en Bizkaia, Hospital Clínico de Barcelona y Hospital La Fe de Valencia) formaron la cohorte externa de validación.

Objetivo 4.-Evaluar el poder predictivo de ciertos biomarcadores (PCR, procalcitonina, proadrenomedulina) de inflamación y cardiovasculares, en solitario y asociados a las reglas pronósticas, en relación a la etiología y la gravedad de la NAC.

Artículo 4: "Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community acquired pneumonia". Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Dec; 31(12).3397-405.

Se evaluó la capacidad pronóstica de la PCR y la procalcitonina, así como la utilidad de estos biomarcadores, PCT y PCR; para determinar el adecuado sitio de cuidado y para la predicción de etiología en pacientes con NAC diagnosticados en el servicio de urgencias del hospital. La población en estudio fue formada por 344 pacientes con NAC no-grave.

Artículo 5 "Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcome in community-acquired pneumonia". Journal of Infection (2015) 70: 457-466.

Para evaluar la capacidad pronóstica de la proadrenomedulina, se realizó, además, un estudio en el que se evaluaba la utilidad de los 3 biomarcadores (PCR, PCT y pro-ADM) individualmente y en combinación con 3 reglas pronósticas (PSI, CURB-65, y SCAP score) en la identificación precoz de complicaciones relacionadas con la NAC. En el estudio no se realizó una intervención con criterios preestablecidos de manejo del paciente sino que el clínico que decidía según las prácticas clínicas usuales del hospital. Se evaluaron como complicaciones la presencia de una o más de las

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

siguientes variables: Fallo respiratorio ($PaO_2/FiO_2 < 250$), fallo renal agudo (creatinina > 2 mgr), shock (tensión sistólica < 90 y necesidad de vasopresores), necesidad de ventilación mecánica, ingreso en UCI, fracaso terapéutico, derrame pleural complicado y readmisión hospitalaria de pacientes manejados inicialmente como extrahospitalarios.

Se analizaron 491 pacientes (256 hospitalizados y 235 manejados de forma extrahospitalaria). Los biomarcadores y las reglas pronósticas fueron comparados según la capacidad predictiva para detectar presencia o no de complicaciones relacionadas con la neumonía. Adicionalmente se evaluó si la inclusión de cada biomarcador a las reglas pronósticas mejoraba su poder predictivo comparando los valores de AUC por medio de modelos de regresión logística. Los modelos fueron ajustados por la edad, comorbilidad, antibiótico previo y uso de corticoides.

La puntuación de gravedad dada por el SCAP y el biomarcador categorizados, ambos en tres grupos de riesgo, se utilizó para crear un algoritmo de decisión a través de árboles de clasificación y regresión (CART). Se desarrolló un árbol de clasificación teniendo en cuenta las complicaciones de la neumonía como variable dependiente, y el biomarcador y la puntuación del SCAP como variables independientes. Para cada nodo del árbol de clasificación, proporcionamos la predicción de complicaciones relacionadas con la neumonía. De este modo se ha desarrollado una nueva regla de decisión.

5.-RESULTADOS

5. 1.- IMPLEMENTACIÓN DE UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NAC PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL Y EVALUAR SUS RESULTADOS.

El programa informático que se implantó en la urgencia del Hospital Galdakao-Usansolo consistía en 4 pantallas interactivas, donde se introducían las variables definidas como factores de riesgo, tal y como queda reflejado a continuación:

Pantalla 1

DATOS PARA RELLENAR EN LA URGENCIA

Guardar datos

Datos demográficos | Anamnesis y Exploración | Analítica y Rx | Grupo de riesgo y tipo neumonía

CIC

Fecha y hora

Nurg

Nombre

Primer apellido

Segundo apellido

Fecha Nacimiento.:

Teléfono

Edad años

Sexo

Vive en residencia

INGRESADO

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Pantalla 2

DATOS PARA RELLENAR EN LA URGENCIA

Guardar datos  

Datos demográficos | Anamnesis y Exploración | Analítica y Rx | Grupo de riesgo y tipo neumonía

Antecedentes

- Cáncer
- Hepatopatía
- Insuf. Cardíaca Congestiva
- Enf. Cerebrovascular
- Enfermedad renal
- Estado mental alterado

Exploración

Frecuencia respiratoria resp./min.

Tensión arterial sistólica mm Hg

Temperatura °C

Pulso /min




Al introducir decimales PONER COMA Y NO PUNTO

INGRESADO

Capítulo 5 Resultados

Pantalla 3

DATOS PARA RELLENAR EN LA URGENCIA

Guardar datos   

Datos demográficos | Anamnesis y Exploración | **Analítica y Rx** | Grupo de riesgo y tipo neumonía

Radiología

Derrame pleural Afectación multilobar/bilateral

Analítica

| | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Hematocrito <input type="text"/> % | Uremia <input type="text"/> mgr/dL |
| Sa O2 <input type="text"/> 0 | Glucemia <input type="text"/> mgr/dL |
| Si Sa O2 < 92 | Sodio <input type="text"/> mEq/L |
| pO2 <input type="text"/> mmHg | |
| pH <input type="text"/> | |

Al introducir decimales PONER COMA Y NO PUNTO

INGRESADO

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Pantalla 4

DATOS PARA RELLENAR EN LA URGENCIA

Guardar datos

Datos demográficos | Anamnesis y Exploración | Analítica y Rx | Grupo de riesgo y tipo neumonía

Grupo de riesgo

Puntuación del riesgo Grupo de riesgo

Derrame pleural significativo.:

Intolerancia Oral.....:

Problema Personal/Social.....:

Valoración Ingreso UCI.....:

Falta Respuesta tto empírico.:

Comorbilidad no controlada.....:

Sospecha de Aspiración.....:

Tratamiento.....:

Otros.....:

AVISO: Recuerda poner 1ª dosis en Urgencias.

INGRESADO

CASO GRAVE -> VALORAR UCRI / UCI

Ayuda

Score severidad

El clínico va completando las diferentes pantallas, basándose en los datos individuales del paciente que tiene que atender en ese momento hasta llegar a la última en la que el programa, basándose en la regla de predicción de riesgo de Fine, en los criterios adicionales descritos anteriormente y en las recomendaciones antimicrobianas empíricas recomendadas por la Sociedad española de patología respiratoria en ese momento, da una recomendación tanto de tratamiento como de destino del paciente. Estas pantallas son completadas en urgencias, pero además, el paciente queda registrado y el especialista en neumología puede seguirle posteriormente independientemente del destino. Se siguió a estos pacientes hasta el año del episodio de urgencias.

Capítulo 5 Resultados

Los resultados del estudio cuasiexperimental diseño antes-después que se realizó para evaluar la GPC muestran que la implementación de la GPC mejoró tanto el proceso de cuidado como los resultados finales por encima de las tendencias seculares.(10) En los hospitales de control no hubo cambios significativos en los indicadores principales, mientras que en hospital de estudio, se produjo una mejora estadísticamente significativa en todos los indicadores menos uno (administración del antibiótico en las primeras 8 horas).

Tras varios ciclos de mejora, en el seguimiento a lo largo de 4 años tras la implementación de la GPC (32) se han demostrado tendencias estadísticamente significativas en la reducción de ingresos hospitalarios, de la duración de la estancia hospitalaria y de la administración del antibiótico en las primeras 8 horas, alcanzando este último indicador en el 87,3% de los pacientes en el cuarto año de seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre los 4 años de evolución en indicadores de resultado como la mortalidad en 30 días, mortalidad intrahospitalaria, la utilización de cuidados intensivos y la necesidad de ventilación mecánica en el hospital de la implementación de la guía. No obstante, comparando los resultados de pacientes manejados de acuerdo a la guía clínica con los pacientes manejados conforme al tratamiento estándar, es decir, los pacientes tratados en los hospitales de control y aquellos manejados en el propio hospital pero en el periodo preintervención, se comprobó un descenso estadísticamente significativo en la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días (18).

5.2-DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA NUEVA REGLA DE PREDICCIÓN (SCAP SCORE) PARA LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

5.2.1.- Artículo 1: “Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia”.

Am J Respir Crit Care Med, 2006 Dec 1;174(11):1249-56

IF:9.091 Q1

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Severe Community-acquired Pneumonia

¹Pedro P. España, ¹Alberto Capelastegui, ¹Inmaculada Gorordo, ¹Cristobal Esteban, ¹Mikel Oribe, ²Miguel Ortega, ³Amaia Bilbao, and ⁴José M. Quintana

From the ¹Service of Pneumology; ²Department of Emergency Medicine Hospital de Galdakao, Galdakao, Bizkaia; from the ³Basque Foundation for Health Innovation and Research (BIOEF). Sondika Bizkaia, and ⁴Research Unit, Hospital de Galdakao, Galdakao, Bizkaia.Spain.

Keywords: emergency department; prediction rule; severe community- acquired pneumonia

Rationale: Objective strategies are needed to improve the diagnosis of severe community-acquired pneumonia in the emergency de- partment setting.

Objectives: To develop and validate a clinical prediction rule for identifying patients with severe community-acquired pneumonia, comparing it with other prognostic rules.

Methods: Data collected from clinical information and physical examination of 1,057 patients visiting the emergency department of a hospital were used to derive a clinical prediction rule, which was then validated in two different populations: 719 patients from the same center and 1,121 patients from four other hospitals.

Measurements and Main Results: In the multivariate analyses, eight independent predictive factors were correlated with severe community- acquired pneumonia: arterial pH < 7.30, systolic blood pressure < 90 mm Hg, respiratory rate > 30 breaths/min, altered mental status, blood urea nitrogen > 30 mg/dl, oxygen arterial pressure < 54 mm Hg or ratio of arterial oxygen tension to fraction of inspired oxygen < 250 mm Hg, age > 80 yr, and multilobar/bilateral lung affectation. From the 8 parameter obtained in the multivariate model, a score was assigned to each predictive variable. The model shows an area under the curve of 0.92. This rule

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

proved better at identifying patients evolving toward severe community-acquired pneumonia than either the modified American Thoracic Society rule, the British Thoracic Society's CURB-65, or the Pneumonia Severity Index.

Conclusions: A simple score using clinical data available at the time of the emergency department visit provides a practical diagnostic decision aid, and predicts the development of severe community-acquired pneumonia.

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common and potentially serious illness. Management decisions regarding site of care, extent of assessment, and level of treatment are based primarily on disease severity. Severe CAP (SCAP) is a life-threatening condition that requires intensive care. Estimates of the frequency of SCAP range from 5 to 35% (1), with mortality ranging from 20 to 50% (2). These relatively wide ranges indicate disparities between definitions of SCAP. There is no universally accepted definition of SCAP. During the last decade, the term has been used for cases that ultimately result in death (3, 4), and/or patients requiring admission to an intensive care unit (ICU). Such practical definitions seem to be insufficient because the risk of death from CAP is not the same as the need for inpatient care. On the other hand, the decision to admit a patient to the ICU depends on the clinical judgment of individual clinicians and the local practices of their hospitals, differences that could account for much of the variability regarding ICU admission (3–8). Studies focused on the evaluation of patients admitted to the ICU (9–11) mix some variables evident at the time of admission with other potentially evolutionary criteria, which are not applicable to early hospital admission. Other criteria, such as mechanical ventilation and septic shock (11), are less subject to interpretive variability and better reflect illness severity.

Identification of patients likely to have a major adverse outcome is a key step in reducing the mortality rate of SCAP. Unfortunately, many patients may not appear severely ill at initial presentation. In these patients and others, suboptimal management in the period between hospital admission and ICU referral has been

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

associated with increased mortality (12). Early identification of the sickest patients or those with rapidly progressing CAP may allow for earlier intervention and thus potentially improve outcomes.

Approximately 75% of CAP cases are initially evaluated and treated in hospital emergency departments (EDs) (13), making these centers the ideal location for the establishment of a medical practice guideline to evaluate SCAP. The identification of patients at risk for adverse outcomes can greatly aid clinical decision making in the ED.

The main goal of the present study was the development and validation of a prediction rule for SCAP used in the ED. We used hospital mortality, mechanical ventilation, and/or septic shock as dependent variables to define SCAP, then compared the results of applying this prediction rule with those derived from the application of three other validated prediction rules: the modified American Thoracic Society rule (m-ATS) (9), the British Thoracic Society's CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate, and blood pressure at age 65 years or older) (3), and the Pneumonia Severity Index (PSI) (4, 14).

Methods

Selection Criteria

Patients included in the study were non immunosuppressed adults aged 18 yr or older with a pulmonary infiltrate on chest X-ray not known to be old and with symptoms consistent with pneumonia, including cough, dyspnea, fever, and/or pleuritic chest pain. (Additional details are provided in the online supplement.) Patients with an expected terminal event, defined as any patient with metastatic cancer, advanced dementia, or a disease or condition with a high likelihood of predicted fatality during the next 30 d, were explicitly included in the study.

Derivation and Internal Validation Cohort

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

The prediction rule was internally derived and validated at Galdakao Hospital, a 400-bed teaching hospital that serves a population of 300,000 inhabitants. The study included all consecutive patients with a diagnosis of CAP who visited the hospital's emergency room between March 2000 and March 2004. Patients were randomized into two groups to create a derivation cohort with 60% of the patients and an internal validation cohort with the other 40% (Figure 1). Data were collected prospectively.

External Validation Cohort

An external validation cohort was formed with patients admitted to four other hospitals in the same health network. Patient records were randomly selected and retrospectively analyzed for two periods, March 1998 to March 1999 and March 2000 to September 2001. This cohort had been used in a previous study (6). Sample design and hospital characteristics, as well as additional details regarding identification, evaluation, and exclusion criteria, have been described previously elsewhere (15). (Additional details are available in the online supplement.) Local ethics committees approved the project.

Data Collection

Predictive variables were clearly defined and selected after an exhaustive literature review. Patients in the derivation and internal validation cohorts were managed according to a clinical guideline that guaranteed the prospective and systematic collection of relevant clinical information. The data were managed using a computer-based score with previously defined dedicated software (16). The same variables were gathered for the clinical history reviews of the external validation cohort. A protocol was defined for the collection of data and definition of variables such as septic shock, severe sepsis, and mechanical ventilation. (Additional details are in the online supplement.)

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

Statistical Analysis

Descriptive statistics included frequency tables and mean and standard deviations. The χ^2 and Fisher's exact tests were used to test for statistical significance among proportions. For continuous variables, the Student t test or analysis of variance was performed when appropriate in the univariate analysis of the three cohorts.

To identify the variables correlated with SCAP, we performed univariate analyses using the χ^2 test. Patients with statistically significant results at $p < 0.15$ were entered in a multivariate model.

We performed logistic regression models to select the variables for our prediction rule. We provide the area under the curve (AUC) of the final model and the odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of all selected variables. No assumptions were made in relation to missing values.

We also estimated the same parameters for other prediction rules (m-ATS, CURB-65, and PSI) as applied to the three cohorts. All effects were considered significant at $p < 0.05$, unless otherwise noted. (Additional details are available in the online supplement.)

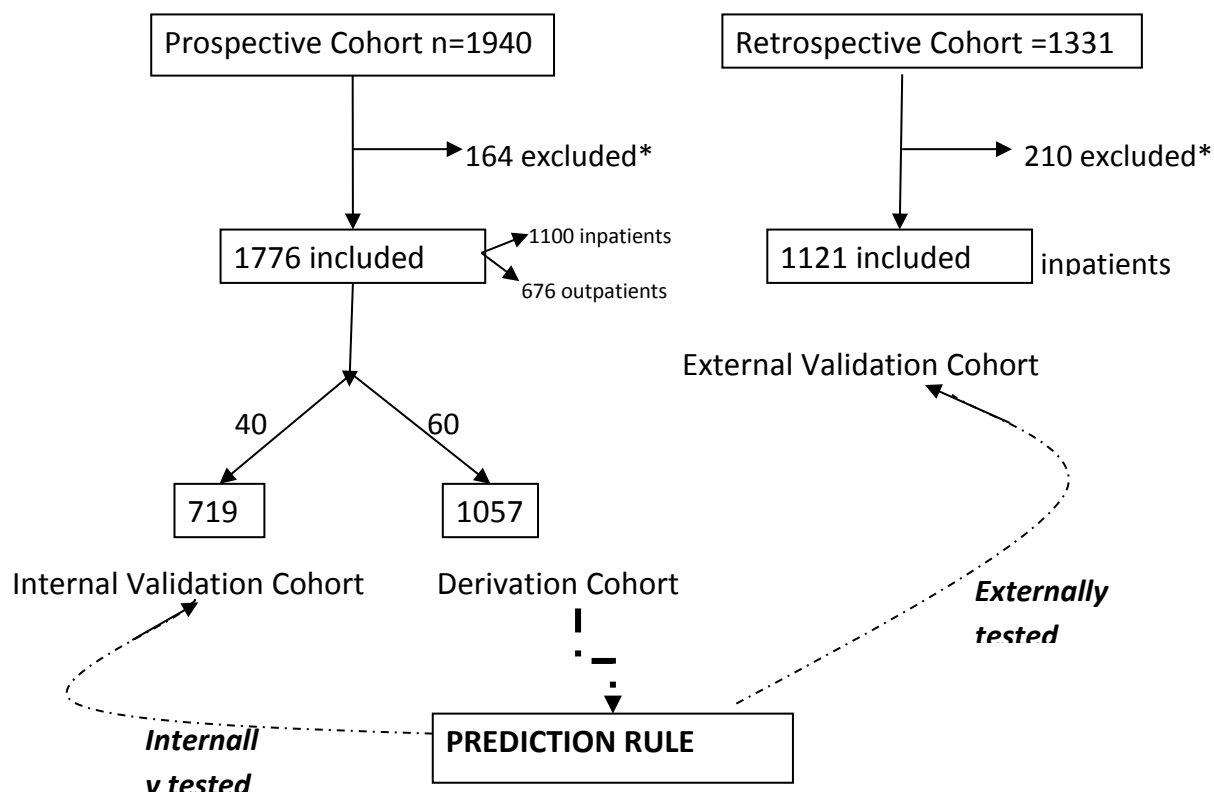
Results

A total of 1,940 episodes of CAP diagnosis were recorded in the ED; 1,776 satisfied all criteria for inclusion in the outcome analysis (Figure 1). Of these, 46 episodes were classified as an expected terminal event at the time of diagnosis. A total of 1,057 patients were randomly assigned to the derivation cohort and 719 to the internal validation cohort. The external validation cohort was formed by 1,121 patients admitted to four other hospitals. The sociodemographic features of the derivation, internal validation, and external validation cohorts are described in Table 1. The average age was 64.7 yr (SD, 19.7 yr). Some variables were missing in the external validation cohort, although only respiratory rate, arterial pH, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mm Hg showed missing percentages higher than 5%. Patients in the derivation

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

and internal validation cohorts were managed following a clinical guideline, so they did not show any missing values. Pulse oximetry was performed on 4.1% of patients, whereas the rest underwent blood gas analysis. The rate of SCAP among admitted patients was 11.5% in the derivation cohort, 9.8% in the internal validation cohort, and 12% in the external cohort, whereas in-hospital mortality was 9.1, 8.2, and 9.7%, respectively. Of the total number of patients evaluated at the ED, 3% were admitted to the ICU; among inpatients, 4% were admitted to the ED. The sociodemographic characteristics of admitted patients in the derivation and validation cohorts are described in Table E1 in the online supplement.

Figure 1.- Cohort distribution in the prediction rule



Patients assigned to the derivation and validation cohorts are shown together with the flow used for establishing the rule.

*Excluded patients were known to be positive for the human immunodeficiency virus, chronically immunosuppressed and hospitalized during the previous 14 days.

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

Table 1. Sociodemographic Characteristics In The Derivation And Validation Cohorts

| Characteristics | Derivation (N:1057) | Internal Validation (N:719) | External Validation† (N:1121) | Missing ‡ % |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| | % | % | % | |
| Demographic factors | | | | |
| Age ≥80 years | 25.0 | 22.3 | 31.3 | |
| Women | 35.6 | 38.4 | 37.4 | |
| Nursing home | 6.8 | 4.2 | 6.9 | |
| Prior antibiotic treatment | 19.5 | 20.2 | 22.8 | |
| Comorbidity % | | | | |
| Neoplastic disease | 4.4 | 3.6 | 7.1 | |
| Liver disease | 4.0 | 2.8 | 3.9 | |
| Congestive heart failure | 5.1 | 6.5 | 12.9 | |
| Cerebrovascular disease | 7.6 | 8.9 | 14.0 | |
| Renal disease | 6.4 | 6.5 | 4.4 | |
| Chronic obstructive lung disease | 21.3 | 18.8 | 29.1 | |
| Physical exam | | | | |
| Altered mental status | 11.1 | 8.8 | 9.4 | |
| Pulse > 125/min | 6.7 | 7.4 | 8.4 | 3.5 |
| Respiratory rate > 30/min | 11.7 | 10.7 | 28.0 | 39.7 |
| Systolic blood pressure < 90 mmHg | 3.2 | 3.2 | 3.4 | 2.0 |
| Temperature < 35°C or > 40°C | 3.0 | 2.8 | 4.1 | 1.6 |

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Laboratory and x-ray findings

| | | | | |
|---|------|------|------|------|
| Blood urea nitrogen > 30 mg/dl | 19.2 | 19.2 | 24.9 | 3.4 |
| Glucose > 250 mg/dL | 5.8 | 6.3 | 7.9 | 2.8 |
| Hematocrit < 30 | 0.4 | 0.3 | 0.9 | 2.8 |
| Sodium < 130 mmol/l | 4.0 | 4.9 | 4.4 | 3.9 |
| PaO ₂ /FiO ₂ <250 mg/dl | 16.7 | 15.2 | 25.6 | 17.1 |
| Arterial pH < 7.30 | 2.3 | 2.1 | 3.2 | 16.9 |
| Pleural effusion | 10.0 | 8.1 | 7.6 | |
| Multilobar/Bilateral X-ray | 17.2 | 18.6 | 24.1 | |
| SCAP Criteria* % | 11.5 | 9.8 | 12.0 | |
| In-hospital death % | 9.1 | 8.2 | 9.7 | |
| Mechanical ventilation % | 1.5 | 1.8 | 2.0 | |
| Shock % | 2.3 | 1.6 | 2.3 | |
| ICU %** | 3.9 | 4.4 | 3.4 | |

*Defined as in-hospital death, septic shock and/or need for mechanical ventilation

** Only for admitted patients.

†External validation cohort included only admitted patient

‡Missing percentage is calculated on the total n:1121

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

Table 2 shows the 14 variables analyzed in the derivation cohort associated with SCAP in the univariate analysis. Of those, two were sociodemographic, one was comorbidity, five involved the physical exam, four were analytical, and two were related to X-ray results.

In the multivariate analyses, eight independent predictive factors were correlated with SCAP: systolic blood pressure < 90 mm Hg, arterial pH < 7.30, respiratory rate > 30 breaths/min, blood urea nitrogen (BUN) > 30 mg/dl, oxygen arterial pressure < 54 mm Hg or PaO₂/FiO₂ < 250 mm Hg, altered mental status, age > 80 yr, and multilobar/bilateral lung affectation in X-rays.

Although living in a nursing home was also correlated with SCAP (OR, 2.4; 95% CI, 1.1–5.5), it was not included in the predictive model. Results from the multivariate analyses were used to develop a clinical prediction rule. From the parameter obtained in the multivariate model, a score was assigned to each predictive variable (Table 3). By adding up the points assigned to each predictive variable, a score was given to each patient, with a higher score corresponding to a higher likelihood of SCAP. This enabled us to group patients in different risk categories (Figure 2). The prediction rule showed good discriminating power, as measured by the AUC of 0.92. Applying this prediction rule to the cohorts yielded an AUC of 0.92 for the internal cohort and 0.80 for the external validation cohort. The prediction rule also showed good discriminating power when applied to in-hospital mortality (see Figure E2).

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Table 2. Variables associated with Severe Community Acquired Pneumonia in the derivation cohort

| Variables | Presence SCAP (N:76) % | Non Presence-SCAP (N:981) % | p Value | OR (95% CI) |
|--|---------------------------|--------------------------------|---------|-----------------|
| Age \geq 80 yrs | 63.2 | 22.0 | <0.001 | 6.1 (3.7-9.9) |
| Nursing home resident | 26.3 | 5.3 | <0.001 | 6.4 (3.6-11.4) |
| Cerebrovascular disease | 21.1 | 6.5 | <0.001 | 3.8 (2.1-7.0) |
| Altered mental status | 43.4 | 8.6 | <0.001 | 8.2 (4.9-13.6) |
| Pulse > 125/min | 15.8 | 6.0 | <0.01 | 2.9 (1.5-5.7) |
| Respiratory rate > 30/min | 54.0 | 8.5 | <0.001 | 12.7 (7.7-21.0) |
| Systolic pressure < 90 mmHg | 19.7 | 1.9 | <0.001 | 12.5 (6.0-25.7) |
| Temperature < 35c ^o or > 40c ^o | 7.9 | 2.7 | <0.05 | 3.1 (1.3-7.9) |
| Blood urea nitrogen > 30mg/dl | 59.2 | 16.1 | <0.001 | 7.6 (4.6-12.3) |
| Glucose > 250mg/dl | 11.8 | 5.3 | <0.05 | 2.4 (1.1-5.1) |
| PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mm Hg | 51.3 | 14.0 | <0.001 | 6.5 (4.0-10.5) |
| Arterial pH < 7.30 | 17.1 | 1.1 | <0.001 | 18.2 (7.8-42.3) |
| Pleural effusion | 23.7 | 9.0 | <0.001 | 3.1 (1.8-5.6) |
| Multilobar/Bilateral x-ray | 47.4 | 14.9 | <0.001 | 5.1 (3.2-8.3) |

Definition of abbreviations: CI=confidence interval; OR= odds ratio; SCAP= severe community acquired pneumonia

*n=1057 pacientes

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

Table 3. Multivariate analysis in derivation cohort and points assigned

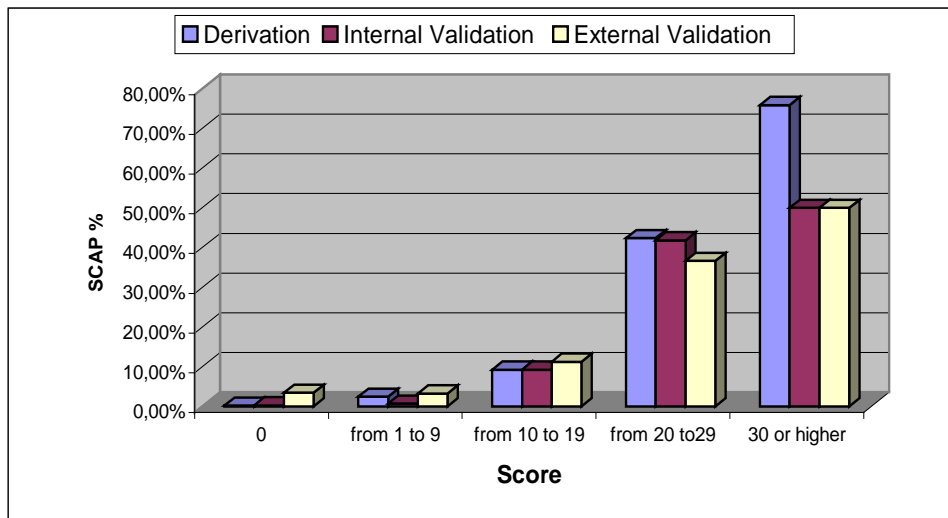
| Variables | β Parameter | OR (95% CI) | Points | Criteria |
|---|-------------------|-----------------|--------|----------|
| Intercept | -4.79 | | | |
| pH < 7.30 | 2.38 | 10.8 (3.5-34.0) | 13 | Major |
| Systolic pressure < 90mm Hg | 2.19 | 8.9 (3.2-25.2) | 11 | Major |
| Respiratory rate > 30 | 1.83 | 6.3 (3.4-11.7) | 9 | Minor |
| Blood urea nitrogen > 30mg/dl | 0.92 | 2.5 (1.4-4.7) | 5 | Minor |
| Altered mental status | 0.87 | 2.4 (1.2-4.6) | 5 | Minor |
| PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg | 1.12 | 3.1 (1.7-5.7) | 6 | Minor |
| Age >= 80 years | 0.86 | 2.4 (1.3-4.4) | 5 | Minor |
| Multilobar/Bilateral x-ray | 0.68 | 2.0 (1.1-3.7) | 5 | Minor |

Definition of abbreviations: CI=confidence interval; OR= odds ratio

The model has an area under the curve of 0.92.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Figure 2. SCAP Prediction Rule behavior in the derivation and validation cohorts



| Score (points) | Derivation | Internal Validation | External Validation |
|----------------|------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 0,19% | 0,27% | 3,43% |
| from 1 to 9 | 2,40% | 0,66% | 3,25% |
| from 10 to 19 | 9,26% | 9,23% | 11,24% |
| from 20 to 29 | 42,37% | 41,82% | 36,62% |
| 30 or higher | 75,86% | 50,00% | 50,00% |

Percentage of severe community-acquired pneumonia for each cohort according to the cut-off intervals of the rule

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

When applying a cutoff point of 10 or greater, our prediction rule showed an AUC of 0.83 for the derivation cohort, 0.86 for the internal validation cohort, and 0.72 for the external validation cohort. Values of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values for our rule and three other predictive rules are shown in Table 4. Both m-ATS and CURB-65 had low sensitivity (51.3 and 68.4%, respectively), whereas PSI risk class IV–V and adjusted PSI demonstrated poor specificity (68.1 and 57.5%) for the derivation cohort, a trend lessened in the validation cohorts. The performance of the different rules was consistent across cohorts.

When applied to the entire prospective cohort (derivation and internal validation cohorts), our prediction rule did not detect eight false negatives out of 1,250 patients. All eight died, although only one patient with a history of congestive heart failure was admitted to the ICU on the third day after admission, requiring mechanical ventilation and vasopressors. Another patient died of complications from lung thromboembolism, diagnosed via computerized axial tomography, without requiring any modification of the antibiotic treatment. Another patient suffered from neurologic degenerative disease and was treated with home-administered noninvasive mechanical ventilation; this patient presented with a pH of 7.35 and a Pco₂ of 69 mm Hg at the time of admission. Three patients were between 76 and 80 years of age, and fulfilled, in addition, one of the other criteria in the rule (either Po₂ or BUN). The other two were 80 year or older. One of these patients had advanced stage neoplastic disease and the other presented with three criteria (BUN of 29 mg/dl, Po₂ of 59 mm Hg, and respiratory rate of 30 breaths/min, just under the limit of the cutoff for this variable) at the time of diagnosis (see Table E2). Of the 526 patients positively identified as having SCAP by the prediction rule, there were 414 false positives. Fourteen required admission to the ICU for monitoring. The contributors to the false positives were systolic blood pressure < 90 mm Hg (32 cases), arterial pH < 7.30 (21 cases), BUN > 30 mg/dl (204 cases), respiratory rate > 30 breaths/min (121 cases), PaO₂/FiO₂ < 250 mm Hg (162 cases), altered mental status (102 cases), multilobar/bilateral lung affectation in X-rays (157 cases), and age > 80 yr (262 cases). Of the 414 patients with false-positive results, 82% presented with severe

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

sepsis early in the hospital course, defined as infection plus new-onset acute organ dysfunction using consensus criteria. Among the 80 patients without severe sepsis, the relevant variables were age, BUN, multilobar lung affectation, and respiratory rate.

After excluding patients with expected terminal events, who were more likely to receive aggressive treatment, we evaluated the rule for predicting SCAP in the entire prospective cohort. The AUC was 0.92; when a cutoff of 10 or greater was used, the AUC was 0.84.

Table 4. Characteristics of different clinical prediction rules for severe community-acquired pneumonia.

| Rule | Sensitivity % | Specificity % | PPV § % | NPV % | AUC ** | p Value |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------|----------|--------|---------|
| SCAP Prediction Rule | | | | | | |
| Derivation | 92.1 | 73.8 | 21.4 | 99.2 | 0.83 | |
| Internal Validation | 95.5 | 76.7 | 21.1 | 99.6 | 0.86 | |
| External Validation | 84.3 | 60.3 | 22.0 | 96.7 | 0.72 | |
| m-ATS * | | | | | | |
| Derivation | 51.3 | 95.9 | 49.4 | 96.2 | 0.74 | <0.01 |
| Internal Validation | 61.4 | 96.7 | 55.1 | 97.5 | 0.79 | 0.07 |
| External Validation | 50.4 | 91.9 | 47.2 | 92.8 | 0.71 | 0.37 |
| CURB-65 (3-4 -5) † | | | | | | |
| Derivation | 68.4 | 86.8 | 28.6 | 97.3 | 0.78 | <0.05 |
| Internal Validation | 63.6 | 87.3 | 24.6 | 97.4 | 0.75 | <0.01 |
| External Validation | 60.3 | 78.4 | 26.7 | 93.8 | 0.69 | 0.17 |
| PSI (IV-V) ‡ | | | | | | |
| Derivation | 94.7 | 68.1 | 18.7 | 99.4 | 0.81 | 0.24 |
| Internal Validation | 88.6 | 69.3 | 15.9 | 98.9 | 0.79 | <0.01 |
| External Validation | 91.4 | 50.7 | 19.8 | 97.8 | 0.71 | 0.32 |
| Adjusted PSI †† | | | | | | |
| Derivation | 97.4 | 57.5 | 15.1 | 99.7 | 0.77 | <0.01 |
| Internal validation | 95.5 | 61.2 | 13.8 | 99.5 | 0.78 | <0.01 |
| External validation | 95.7 | 36.4 | 16.7 | 98.5 | 0.66 | <0.05 |

**AUC: Area under the curve; || NPV: Negative predictive value; § PPV: Positive predictive value.

‡ PSI: Pneumonia Severity Index (risk class IV or V) *m-ATS: modified American Thoracic criteria for severe community-acquired pneumonia.;

†CURB-65: British Thoracic Society criteria for severe community-acquired pneumonia (risk class>=3).

†† Adjusted PSI: Pneumonia Severity Index (risk class IV or V and class I-III with oxygen desaturation)
The p values refer to the comparison of each rule's AUC with the SCAP prediction rule, in each cohort

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

Discussion

Our findings suggest that a simple model that uses only eight variables, which are easily accessible and interpretable at the time of ED presentation, can identify seriously ill patients with CAP who are at risk for an adverse outcome and can provide a practical diagnostic decision aid. Using data initially collected in the ED, our rule can identify at admission patients developing SCAP within and beyond the first 24 h. To our knowledge, this is the first such prediction rule that achieves this goal.

This rule achieved high sensitivity and high AUC, which were maintained in validation samples. It was derived from a significant number of consecutive patients from the ED of a single hospital and validated in two cohorts with a wide sample of patients, thus suggesting that such a rule could be applied with some confidence in medical practice while undergoing future prospective evaluations. The model has a higher discriminatory power for predicting SCAP than do the m-ATS, CURB-65, and PSI.

Instead of using ICU admission, which is highly variable according to individual ICU admission practices (3–8), as a criterion for determining SCAP, we considered in-hospital death, mechanical ventilation, and/or septic shock as endpoints, given their more objective nature as variables (11).

The main value of this prediction rule is its ability to identify patients who need additional monitoring and more aggressive treatment after the first evaluation in the ED either at the ICU or other alternative settings, such as intermediate care units or a specialized regular ward, depending on the severity of the patient's condition.

Multiple logistic regression results identified eight independent predictive factors that correlated with SCAP. As stated earlier, the "nursing home" variable, although significantly associated with SCAP, was excluded from the prediction rule because cultural and social differences regarding the use of nursing homes could affect the rule's generalizability.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

The strongest clinical predictors of SCAP were pH < 7.30 and systolic pressure < 90 mm Hg. A depressed pH, which is likely a side effect of metabolic acidosis derived from sepsis (17), is not included in other prediction rules such as CURB-65 or m-ATS (3, 9). On the other hand, it is given the highest score in the PSI (4) and also appears as a clinical characteristic associated with mortality in patients with SCAP admitted to the ICU (18).

All of the variables used to create our score are included in the PSI, except for multilobar/bilateral lung affectation in X-rays, which has recently been related to treatment failure and poor prognosis (7). Our rule presents a simplified and reweighted PSI with a different cutoff for pH, Po₂, and age. Dealing with only eight variables instead of 20 offers greater simplicity and applicability. The covariates in our rule are readily obtainable in the normal course of a patient's ED work-up. An overall score was computed from the scores assigned to each of the eight predictive variables. It must be noted that having eight variables with different scores makes memorization difficult. For this reason, the score may be used as a continuous variable or with a cutoff of 10 or greater, with easy-to-use major and minor criteria that do not require any tool. Thus, our score includes variables present in other well-known prediction rules, such as the CURB and PSI, and recalculates the relative weight of these variables and comes up with a simple, easy-to-memorize algorithm that can easily identify patients at risk of an adverse evolution. Our rule is less complicated than the PSI; it adds variables to the CURB-65 that have been demonstrated to improve the ability to predict severity; and it is more useful than the m-ATS for patients in the ED. It was not our goal to prove or disprove the validity of these rules when they are applied in a way consistent with their original purposes.

The variables we used are also included in the CURB-65, although this rule uses an age cutoff of 65 yr, which is lower than our cutoff of 80 yr. In addition, we included three more variables—pH, PaO₂/FiO₂, and multilobar/bilateral lung affectation in X-rays—that the authors of the CURB-65 had pointed out would likely be necessary to consider (19). Hypoxemia has been associated with impending respiratory failure, subsequent ICU admission (4), and mortality (20) in patients with CAP, reflecting the

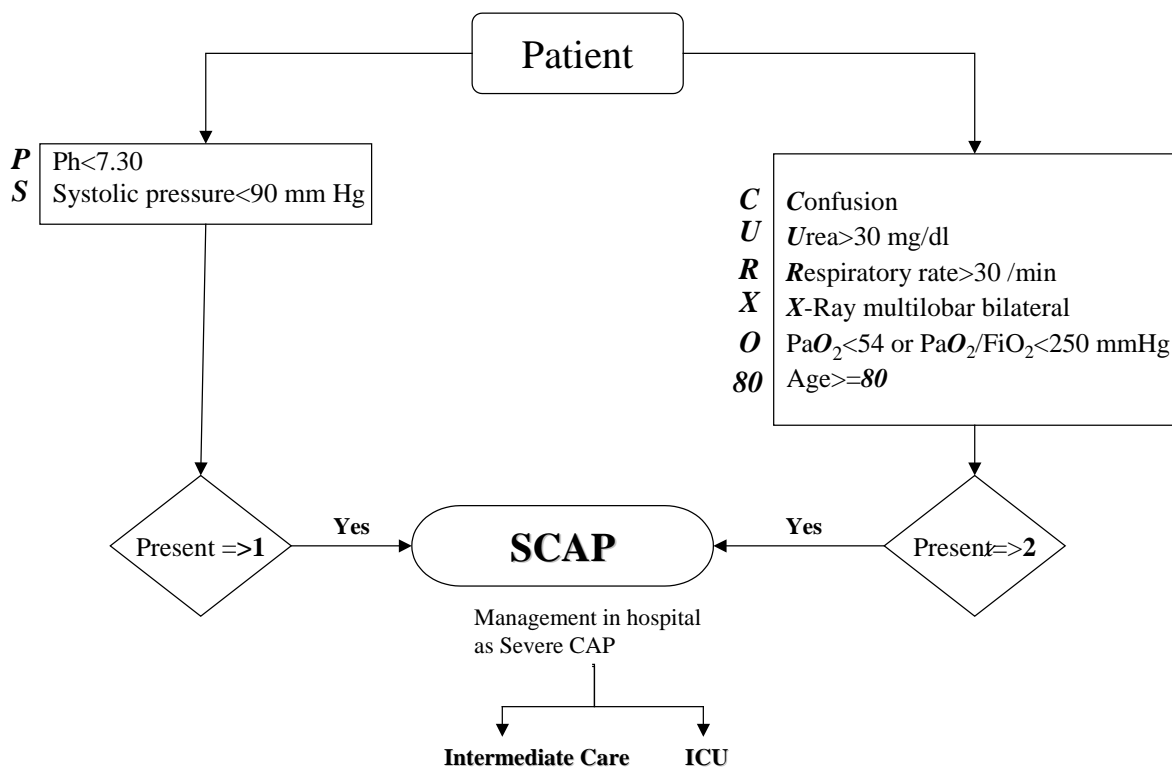
Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". Am J Respir Crit Care Med, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

severity of primary organ impairment in this illness. Furthermore, the identification of arterial hypoxemia has direct treatment implications, which include the delivery of supplemental oxygen, ventilatory support (21), as well as hospitalization for more intensive clinical observation. Arterial blood gas provides useful information about arterial pH and PaO₂, although in patients with hemodynamic stability, it could be avoided with a pulse oximetry finding of greater than 90%. With respect to the m-ATS criteria, our score shares some variables with this system. In our score, however, the two major m-ATS criteria, septic shock and mechanical ventilation, were defined as endpoints because they are potentially evolutionary criteria. Consequently, they are not applicable to early hospital admission.

The variables can be grouped into major (pH < 7.30 and systolic pressure < 90 mm Hg) and minor (respiratory rate 30 breaths/min, confusion, BUN > 30 mg/dl, PaO₂ < 54 mm Hg or PaO₂/FiO₂ < 250 mm Hg, age 80 yr, and multilobar/bilateral lung affectation in X-rays). If we apply the score with a cutoff of 10 or greater, the evaluation of SCAP is based on the presence of one major criterion, or two or more minor criteria (see Table 3 and Figure 3).

Figure 3. The variables of score grouped in major and minor criteria



The evaluation of SCAP is based on the presence of one major criteria or two or more than two minor criteria

At a cutoff of 10 or greater, the prediction rule showed 92.1% sensitivity and 73.8% specificity, which proved superior when compared with the application of m-ATS or CURB-65 with three or more factors, although it showed less sensitivity than PSI classes IV and V and the adjusted PSI. The specificity findings suggest that our rule has the potential to identify a larger proportion of patients as low risk than the PSI. We chose a cutoff of 10 or more because it presented good sensitivity while showing the best balance between sensitivity and specificity. The low sensitivity of m-ATS is probably due to the use of data available at initial evaluation. On the other hand, the low sensitivity of CURB-65 may be due to the fact that the class with two factors had a 7% mortality rate and that the cutoff for this rule is established with three or more factors.

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*, 2006
Dec 1;174(11):1249-56

Due to the substantial proportion of outpatients included in our study, the prevalence of SCAP in the prospective cohort was lower than in the external derivation cohort and in other studies primarily focused on inpatients (3, 5, 8–11). This explains why the negative predictive values for all prediction rules were uniformly high, whereas the positive predictive values were generally low in our study cohort. The low positive predictive value of the rules often failed to select the patients at risk for subsequent SCAP. Therefore, its best use as a stratification tool may be as an adjunct to clinical judgment. The negative predictive value was excellent for all rules, which means that all patients who do not fulfill the criteria could be safely managed without intensive care.

Approximately 80% of the patients with false-positive results presented with severe sepsis. Severe sepsis is common in CAP, occurring in approximately one-half of all hospitalized patients with CAP and early in the course of the hospital stay (22). It has been shown that early intervention in subjects with incipient severe sepsis may improve outcome (23). Our rule did not detect a small population of eight patients who developed SCAP, only one of whom required admission to the ICU. This patient was admitted with associated comorbidity and evolved to shock and respiratory failure on the third day after admission, thus underscoring the importance of evolution during the first hours of acute-onset diseases such as CAP. Given that pneumonia is a dynamic process, a small yet important number of patients who might not fulfill severity criteria on hospital admission may nevertheless be at risk of developing SCAP in the following days. In connection with this, Ewig and colleagues (5) observed that the m-ATS rule predicted 100% of ICU admissions later in the course of hospitalization (within 48–72 h).

Although the aforementioned prediction rules currently established by scientific societies (24–28), such as CURB-65 and PSI, adequately predict the risk of death and therefore the decision for hospital admission, they do not specify the level of care most likely required. In an effort to fill that gap, our study focused on the identification of patients whose disease can suddenly take a turn for the worse, and thus who may

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

require additional monitoring and care (hemodynamic monitoring, ventilatory support, and nursing observation). For that reason, despite the high number of false positives, our rule is adequate for identifying seriously ill patients with CAP at the time of ED evaluation who are at risk for an adverse outcome, which is a more efficient tool from a clinical point of view. It is important to increase the degree of awareness about signs of severity in CAP, because it has been demonstrated that treatment for patients with obvious signs of severity, such as confusion and hypotension, often does not measure up to treatment guidelines (29).

Exclusion from the derivation and internal validation cohorts of the 46 patients considered to be having terminal events maintained the model's predictive capability. It is difficult to predict the terminal phase of many diseases (30), which is why these patients were not excluded initially. In either case, this rule is valid for identifying all at-risk patients in the ED as well as those suitable for more aggressive treatment.

This study has four main limitations:1.) The rule was derived from patients from a single hospital and validated with an external cohort in which some data were missing due to the retrospective manner of their collection. To evaluate whether our findings could be generalized to other populations, we compared our patients with other populations of hospitalized patients with CAP described in the literature (3, 31). Using a well-established prediction rule for risk of death and other adverse outcomes, the data indicate that the population of patients with pneumonia in our hospital is similar to the populations of patients admitted to other hospitals. In addition, our score was validated in an external cohort of patients from four other hospitals. Still, a prospective validation is required to assess the generalizability of these findings.2.) The external validation cohort does not include outpatients, because it involved a retrospective analysis of the clinical history of admitted patients. 3.) Our data suggest underuse of the ICU in our center. It is possible that older age was used as a restrictive criterion for ICU admission even though there is evidence to justify care given to critically ill, elderly patients in units with closer monitoring (32, 33). 4.) Our prediction rule did not take into account the potential diagnostic utility of new investigative techniques, such as markers of inflammatory response (34–38).

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*, 2006 Dec 1;174(11):1249-56

However, these markers are not necessarily available outside tertiary centers and may not yield immediate results at the time of ED consultation.

The clinical heterogeneity of CAP is a global limitation when attempting to create a scoring system capable of separating patients into appropriate management groups. This limitation compels the notion that clinical judgment, which is difficult to define in objective terms, must remain an indispensable part of decision making. Our proposed score aims to identify as early as possible patients at increased risk of complicated CAP evolution. The use of this score in EDs may help in triage decisions. It may also be used to design future studies and health care strategies aimed at reducing CAP mortality. We suggest that patients scored as high risk (score ≥ 10) should receive closer monitoring than low-risk patients.

In summary, a prediction rule based on eight variables that are easily accessible at the time of ED admission is able to identify patients whose CAP may substantially worsen. The similarity of these prognostic variables to those of previously published models suggests that the results could be generalized to other institutions. The value of this rule is supported by the small number of false negatives and the fact that it can be used in any type of population visiting an ED.

BIBLIOGRAPHY

1. Alvarez-Lerma F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:369–374.
2. Rodriguez de Castro F, Torres A. Optimizing treatment outcomes in severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Med* 2003;2: 39–54.
3. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community-acquired pneumonia severity on

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–382.

4. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.

5. Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Niederman M, Torres A. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59:421–427.

6. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, Bilbao A. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after study. *Clin Infect Dis* 2004;39:955–963.

7. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, Benítez Moya JM, Ruiz-Manzano J, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, et al. Risk factors to treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59:960–965.

8. Riley PD, Aronsky D, Dean NC. Validation of the 2001 American Thoracic Society criteria for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:2398–2402.

9. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1102–1108.

10. Leroy O, Georges H, Beuscart C, Guery B, Coffinier C, Vandebussche C, Thevenin D, Beaucaire G. Severe community-acquired pneumonia in ICUs: prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med* 1996; 22:1307–1314.

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*, 2006 Dec 1;174(11):1249-56

11. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, Fine MJ, Singer DE, Kapoor WN. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnosis criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:717–723.
12. McQuillan P, Pilkington S, Allan A, Taylor B, Short A, Morgan G, Nielsen M, Barrett D, Smith G. Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ* 1998; 316:1853–1858.
13. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Obrosky DS, Edick SM, Hough LJ, et al. The emergency department community-acquired pneumonia trial: methodology of a quality improvement intervention. *Ann Emerg Med* 2004;43:770–782.
14. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Obrosky DS, Mor MK, Whittle J, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:881–894.
15. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Gallardo MS, Idoiaga I, Bilbao A. Management of community-acquired pneumonia and secular trends at different hospitals. *Respir Med* 2005;99:268–278.
16. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, Bilbao A. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21:695–701.
17. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005; 20:255–271.
18. Yosimoto A, Nakamura H, Fujimura M, Nakao S. Severe community-acquired pneumonia in an intensive care unit: risk factors for mortality. *Intern Med* 2005; 44:710–716.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

19. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl 4):IV 1–64.
20. Bowton DL, Scuderi PE, Haponik EF. The incidence and effect of out- come of hypoxemia in hospitalized medical patients. *Am J Med* 1994; 97:38–46.
21. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438– 1444.
22. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006;129:968–978.
23. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collabora- tive Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–1377.
24. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347–382.
25. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee on Community-acquired Pneu- monia. Clinical policy for the management and risk stratification of community acquired pneumonia in adults in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38:107–113.
26. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines, for the management of community- acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405–1433.

Capítulo 5 Resultados

Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*, 2006 Dec 1;174(11):1249-56

27. MacFarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004;59:364–366.
28. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, Bravo C, de Celis R, de Gracia X, Dorca J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2005;41: 272–289.
29. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martin-Villasclaras JJ, Borderías L, Benítez-Moya JM, Ruiz-Manzano J, de Castro FR, Blanquer J, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:757–762.
30. Brandt HE, Deliens L, Ooms ME, van der Steen JT, van der Wal G, Ribbe MW. Symptoms, signs, problems, and diseases of terminally ill nursing home patients. *Arch Intern Med* 2005; 165:314–320.
31. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of critical pathway for treatment of community- acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283:749–755.
32. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde- Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:766–772.
33. Díaz A, Alvarez M, Callejas C, Rosso R, Schnettler K, Saldías F. Clinical picture and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia in adults admitted to the intensive care unit. *Arch Bronconeumol* 2005;41:20–26.
34. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28:68–73.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

35. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM, McElvaney NG, O'Neill SJ. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58:154–156.
36. Yende S, Tuomanen E, Wunderink R, Kanaya A, Newman A, Harris T, de Rekeneire N, Kritchevsky B; Health ABC Study. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1440–1446.
37. Schaaf B, Boehmke F, Esnaashari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M, Zabel P, Dalhoff K. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;168:476–480.
38. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84–93.

5.3.-VALIDACIÓN DE LA REGLA OBTENIDA EN UNA MUESTRA EXTERNA DE PACIENTES CON NAC

5.3.1.-Artículo 2: *“Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia”*. *Chest* 2009;135:1572-1579. IF =6,36 Q1

5.3.2.-Artículo 3. *“Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia”*. *Journal of Infection* (2010) 60.106-113. (3), IF =3,80 Q1

5.3.1.-Artículo 2: “Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia

Chest 2009;135:1572-1579.

IF =6,36 Q1

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

Comparación prospectiva de las reglas de gravedad para predecir los resultados clínicamente relevantes para pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad

Pedro P. España¹ MD, Alberto Capelastegui¹, MD, PhD, José M. Quintana², MD, PhD, Amaia Bilbao³, MSc, Rosa Diez¹, Inmaculada Gorordo¹ MD, Rafael Zalacaín⁴, MD, PhD, Rosario Menendez⁵, MD, PhD, Antoni Torres⁶, MD, PhD

¹Servicio de neumología del Hospital Galdakao, Galdakao, Bizkaia, Spain;

²Unidad de Investigación Hospital Galdakao –CIBER Epidemiología y salud Pública (CIBERESP), Galdakao, Bizkaia, Spain;

³ Fundación Vasca para la Investigación e Innovación en Salud (BIOEF) - CIBER Epidemiología y salud Pública (CIBERESP), Sondika, Bizkaia, Spain;

⁴ Servicio de neumología del Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, Spain;

⁵Servicio de neumología del Hospital de La Fe - CIBERES 06/06/0028, Valencia, Spain;

⁶Servicio de neumología del Hospital Clínic - CIBERES 06/06/0028, Barcelona, Spain.

Resumen:

Antecedentes: Se desconoce la precisión y poder discriminativo comparativo de tres reglas existentes validadas para predecir los resultados clínicamente relevantes, diferentes de la mortalidad, en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad.

Métodos: Se comparó prospectivamente la recientemente desarrollada regla SCAP score (Severity Community Acquired pneumonia), el PSI (Índice de la Severidad en Neumonía), y la regla de la British Thoracic Society CURB-65 en una cohorte de

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

validación interna de 1.189 pacientes adultos hospitalizados con NAC consecutivos de un hospital y una cohorte de validación externa de 671 pacientes adultos consecutivos de otros tres hospitales. Los considerados resultados adversos importantes fueron la admisión en la UCI, la necesidad de ventilación mecánica, la progresión a sepsis severa o el fracaso del tratamiento. También se evaluó la duración de la estancia hospitalaria media (LOS). Las reglas se compararon en base a la sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC.

Resultados: La tasa de los resultados adversos y la duración de la estancia hospitalaria media (LOS) aumentó directamente con el aumento de las puntuaciones SCAP, PSI, o CURB-65 ($p < 0,001$) en ambas cohortes. Los pacientes clasificados como de alto riesgo por la puntuación SCAP mostraron mayores tasas de resultados adversos (admisión UCI 35,8%; ventilación mecánica 16,4%; sepsis severa 98,5%; fracaso del tratamiento 22,4%) que los del PSI y las clases de alto riesgo CURB-65. El poder discriminatorio de SCAP, medido por el AUC, fue de 0,75 para el ingreso en la UCI, 0,76 para la ventilación mecánica, 0,79 para la sepsis grave, y 0,61 para el fracaso del tratamiento en la cohorte de validación externa. Se encontraron diferencias de las AUC con PSI y CURB-65.

Conclusiones: El SCAP score es tan preciso o mejor que otros sistemas de puntuación actual en la predicción de los resultados adversos en pacientes hospitalizados con NAC, mientras que ayuda a clasificar a los pacientes en las diferentes categorías de riesgo cada vez mayor para un seguimiento potencial más estrecho.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad; regla de predicción; principales resultados adversos

Abreviaturas: CAP, neumonía adquirida en la comunidad; SCAP, neumonía adquirida en la comunidad grave; CURB-65, Confusión, Urea superior a 7 mmol / L, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, presión arterial sistólica <90

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

mmHg o diastólica <60, 65 años o más; PSI, índice de gravedad de la neumonía; LOS, duración de la estancia; UCI, unidad de cuidados intensivos; ED, servicio de urgencias; AUC, área bajo la curva ROC; ROC, curva ROC Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor

Introducción

Los scores de gravedad proveen una dirección fundamental para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), lo que ayuda a guiar las decisiones tales como el lugar apropiado para la atención, las estrategias de diagnóstico y las terapias antibióticas. Los scores de gravedad más populares, el índice de gravedad de la neumonía (PSI) (1) y CURB-65 (2) de la Sociedad Torácica Británica, son precisos en predecir la mortalidad (3,9) por neumonía. Pero la atención clínica debe basarse en un conjunto más amplio de los resultados médicos que sólo la mortalidad (10,11). Desafortunadamente, no hay un consenso en las complicaciones graves que la rodean y que justifican la hospitalización para pacientes con neumonía.

Recientemente hemos desarrollado una regla de predicción clínica para la neumonía adquirida en la comunidad grave, llamada SCAP score que predice la mortalidad hospitalaria, la necesidad de ventilación mecánica, y/o el riesgo de shock séptico (12). Los objetivos de este estudio fueron validar en dos cohortes independientes de pacientes hospitalizados con NAC la precisión y el poder discriminatorio del SCAP score en la predicción de los resultados clínicamente relevantes como ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica, progresión a sepsis severa y fracaso del tratamiento, y su correlación con la duración de la estancia hospitalaria, y en evaluar su capacidad en estratificar a los pacientes con NAC en diferentes grupos de riesgo, para compararlo con el PSI y CURB-65.

Métodos

Diseño y marco del estudio

La puntuación de SCAP (12), PSI (1) y CURB-65 (2) fueron validados internamente

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

en el Hospital de Galdakao, un hospital docente de 400 camas en el País Vasco (norte de España), que atiende a una población de 300.000 habitantes. Pertenece a la red de hospitales públicos del Servicio de Vasco de Salud, que proporciona atención ilimitada gratuita a casi el 100% de la población. Se incluyeron en el estudio pacientes consecutivos con diagnóstico de NAC que estuvieron en la sala de urgencias del hospital (ED) entre el 15 de julio de 2003 y el 30 de junio de 2007. Durante el estudio se implementó una guía para el manejo de pacientes con NAC (descrita en más detalle en otros artículos parte (3,13).

El SCAP score fue validado externamente utilizando datos de 671 pacientes adultos consecutivos hospitalizados por neumonía entre el 1 de noviembre de 2005 y el 31 de julio de 2006, en alguno de los otros tres grandes hospitales universitarios: Hospital de Cruces, en Bizkaia, el Hospital Clínico de Barcelona, y el Hospital La Fe de Valencia.

Población del estudio

En las dos cohortes de validación interna y externa, la población del estudio consistió en adultos de 18 años o más, consecutivamente ingresados en el servicio de urgencias con un diagnóstico de NAC. Sólo se incluyeron los individuos para los que se sospechó la NAC en las primeras 24 horas desde la llegada al servicio de urgencias. La neumonía se definió como infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax de los que no se conoce que son antiguos y síntomas compatibles con neumonía, incluyendo tos, disnea, fiebre y/o dolor torácico pleurítico. Se excluyeron los pacientes con neumonía si se sabía que eran positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana, estaban crónicamente inmunosuprimidos, o habían sido hospitalizados en los últimos 14 días o que vivían en un hogar de ancianos.

Características de los pacientes y evaluación de indicadores

Se registraron las características clínicas y demográficas de cada paciente, incluyendo las variables necesarias para determinar el PSI (20 variables), CURB-65 (5 variables), y el SCAP score (8 variables). Los valores perdidos se establecieron a

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

la normalidad. El PSI, CURB-65, y el SCAP score fueron asignados de acuerdo a las designaciones de los autores originales (1,2,12). Los pacientes fueron asignados a las clases de riesgo bajo, intermedio y alto de la siguiente manera: Puntuación PSI: bajo riesgo ; clases I-III, de riesgo intermedio ; clase IV, y alto riesgo ; clase V; CURB-65: de bajo riesgo ; clases 0-1, de riesgo intermedio ; clase 2 y de alto riesgo ; clases 3-5; SCAP score: bajo riesgo ; clases 0-1 (0 a 9 puntos), riesgo intermedio ; clase 2 (10 a 19 puntos) y alto riesgo ; clases 3-4 (> 20 puntos). Todos los pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos de acuerdo a las guías de práctica locales (14,15)

Evaluación de los resultados

Se evaluaron cuatro resultados adversos: ingreso en la UCI, necesidad de ventilación mecánica, progresión de la sepsis severa y fracaso del tratamiento. La sepsis severa se define como sepsis asociada con disfunción de órganos y anomalías de perfusión (16). Se tenía que cumplir uno de los siguientes criterios: pH <7,30; presión arterial sistólica <90 mmHg; alteración del estado mental asociado a la neumonía; relación de la tensión arterial de oxígeno / fracción de oxígeno inspiratoria <250; insuficiencia renal aguda (creatinina > 2 mg / 100 ml); coagulopatía diseminada intravascular; o hematocrito <25. El paciente fue clasificado como un fracaso del tratamiento si durante la estancia en el hospital desarrolló deterioro clínico con inestabilidad hemodinámica, demostró insuficiencia respiratoria o aparición de la misma, requirió ventilación mecánica, demostró progresión radiográfica de neumonía o aparición de nuevos focos infecciosos independientemente del tiempo, o ausencia o retraso en el logro de la estabilidad clínica después de las primeras 72 horas (17). Se definieron como pacientes con un evento terminal esperado los pacientes con cáncer metastásico, demencia avanzada, o una enfermedad o condición con una alta probabilidad de mortalidad dentro de los 30 días. La duración de la estancia hospitalaria (LOS) se estimó restando la fecha de admisión de la fecha de alta (se excluyeron las muertes en el hospital).

El proyecto fue aprobado por las juntas de revisión ética de los respectivos

hospitales.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva de las variables sociodemográficas y clínicas incluyen frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar (DE). Para la comparación de ambas cohortes, se utilizó la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas y la prueba de la t de Student o el test de Wilcoxon no paramétrico cuando no podía asumirse normalidad.

Para evaluar los resultados adversos a través de los 3 instrumentos y las 3 clases de riesgo, se utilizaron el análisis de varianza (ANOVA) con el método de Scheffe para comparaciones múltiples o la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas.

También se dividieron las clases de riesgo en baja frente a intermedia-alta severidad. Para el análisis, se estimaron la gravedad, la especificidad, odds ratio, los intervalos de confianza del 95%, y el área bajo la curva ROC (AUC) para todas las reglas y los resultados adversos, pero únicamente en la cohorte de validación externa. Se calcularon las curvas ROC para el PSI, CURB-65, y SCAP score para evaluar cómo se identificaron los pacientes que tuvieron un resultado adverso (18). Los valores de AUC se compararon utilizando el método no paramétrico descrito por Hanley y McNeil (19).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de dos colas de menos de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SAS para Windows, versión 9.0.

Resultados

Un total de 1189 pacientes fueron incluidos en la cohorte de validación interna y 671 pacientes en la cohorte de validación externa. Las características sociodemográficas y los resultados para ambas cohortes se describen en la Tabla 1. En la cohorte de validación interna, los resultados adversos ocurrieron en 462 (41,4%) pacientes y la tasa de mortalidad hospitalaria fue del 6,1%. En la cohorte de validación externa, los resultados adversos ocurrieron en 261 (40,4%) pacientes y la tasa de mortalidad

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

hospitalaria fue del 3,7%. Después de ajustar por los acontecimientos terminales y la edad, las tasas de mortalidad no difirieron significativamente entre los dos grupos ($p = 0,18$).

Table 1. Características sociodemográficas prospectivas de las cohortes de validación interna y externa

| | Cohorte de validación interna | Cohorte de validación externa | P valor* |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| | N=1189 | N=671 | |
| Características | | | |
| Factores demográficos | | | |
| Edad,años,media(SD) | 69,4 (16,6) | 66,9 (16,8) | <0,001 |
| Edad \geq 80 años | 401 (33,7) | 171 (25,5) | 0,0002 |
| Mujeres | 417 (35,1) | 230 (34,3) | 0,761 |
| Comorbilidad % | | | |
| Enfermedad neoplásica | 65 (5,5) | 29 (4,3) | 0,322 |
| Enfermedad hepática | 32 (2,7) | 23 (3,4) | 0,393 |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | 90 (7,6) | 126 (18,9) | <0,001 |
| Enfermedad cerebrovascular | 85 (7,1) | 83 (12,4) | 0,002 |
| Enfermedad renal | 76 (6,4) | 37 (5,5) | 0,481 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 222 (18,7) | 141 (21,3) | 0,180 |
| Examen físico | | | |
| Alteración del estado mental | 111 (9,3) | 85 (12,7) | 0,027 |
| Pulso > 125/min | 111 (9,3) | 54 (8,2) | 0,443 |
| Frecuencia respiratoria > 30/min | 124 (10,4) | 82 (12,8) | 0,141 |

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

| | | | |
|---|-------------|--------------|--------|
| Presión sistólica < 90 mmHg | 51 (4,3) | 26 (3,9) | 0,717 |
| Presión diastólica \leq 60 mmHg | 302 (25,3) | 179 (26,79) | 0,51 |
| Temperatura < 35°C or > 40°C | 33 (2,8) | 21 (3,1) | 0,667 |
| Hallazgos de laboratorio y rayos X | | | |
| Nitrógeno ureico en sangre > 30 mg/dl | 335 (28,2) | 163 (24,3) | 0,072 |
| Nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dl | 598 (53,5) | 330 (51,1) | 0,32 |
| Glucosa > 250 mg/dL | 104 (8,7) | 67 (10) | 0,359 |
| Hematocrito < 30 | 6 (0,5) | 6 80,9) | 0,366 |
| Sodio < 130 mmol/l | 87 (7,3) | 56 (8,4) | 0,415 |
| PaO ₂ /FiO ₂ <250 mg/dl | 286 (24) | 118(24,2) | 0,950 |
| pH arterial < 7,30 | 28 (2,3) | 16 (2,5) | 0,874 |
| Derrame pleural | 107 (9) | 87 (13,3) | <0,005 |
| Rayos X Multilobar/Bilateral | 2969 (24,9) | 150 (22,4) | 0,235 |
| Resultados | | | |
| Ingreso en UCI | 57 (4,8) | 57 (8,5) | 0,002 |
| Sepsis grave | 453 (38,1) | 249 (37,1) | 0,690 |
| Ventilación mecánica | 23 (1,9) | 22 (3,3) | 0,083 |
| Fallo terapéutico | 141 (11,9) | 73 (10,9) | 0,546 |
| Duración de estancia hospitalaria (días), | | | |
| Media (sd) | 4,17 (3,84) | 9,13 (16,81) | 0,0001 |
| Mortalidad hospitalaria | 72 (6,1) | 25 (3,7) | 0,03 |
| Evento terminal** | 20 (1,7) | 7 (1) | 0,27 |

Las proporciones se calculan después de restar las observaciones faltantes del denominador. Los datos se presentan como números (porcentajes).

* Valor de p compara pacientes hospitalizados de las cohortes de validación interna y externa.

** Evento terminal se define como cualquier paciente con cáncer metastásico, demencia avanzada, o una enfermedad o condición, con una alta probabilidad de mortalidad dentro de los 30 días

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

Las tablas 2, 3 y 4 muestran la precisión predictiva del PSI, CURB-65, y SCAP score para el ingreso en UCI, la necesidad de ventilación mecánica, el desarrollo de sepsis grave, la predicción de fracaso del tratamiento, y la duración de la estancia para todos los pacientes en ambas cohortes. La tasa de resultados adversos aumentaba constantemente desde las clases de riesgo bajas a las clases de alto riesgo para las tres reglas ($P < 0,001$) en la cohorte de validación externa. En la cohorte de validación interna no se observó ningún aumento significativo en los resultados como ingreso en la UCI o ventilación mecánica para el PSI y CURB-65. El promedio de duración de la estancia aumentó constantemente desde clases de bajo riesgo a las de alto riesgo, pero únicamente se observaron diferencias entre las tres clases de riesgo para el SCAP score en las dos cohortes de validación. El SCAP score clasificó correctamente una proporción significativamente mayor de pacientes como de bajo riesgo en ambas cohortes que lo que hizo el PSI o el CURB-65. Los pacientes clasificados por el SCAP como de alto riesgo, tuvieron una mayor tasa de ingreso en la UCI, necesidad de ventilación mecánica, sepsis severa o fracaso del tratamiento.

La tabla 5 muestra la sensibilidad, la especificidad y los valores de AUC para los 4 resultados adversos en las cohortes de validación externa cuando todas las reglas se dicotomizaron como de bajo riesgo frente a un riesgo más alto. SCAPscore tuvo mayor sensibilidad, especificidad y valor de AUC que el PSI y CURB-65. Las tres reglas se asociaron con una baja discriminación AUC para el fracaso del tratamiento. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre las tres reglas en sensibilidad, especificidad, y el AUC, todo ello favoreciendo al SCAP score.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Tabla 2. Comparación de diferentes resultado de la regla predictiva SCAP

| Grupo de validación interna | No, de pacientes (N=1189) | Ingreso UCI (N=57) | Ventilación mecánica (N=23) | Sepsis grave (N=453) | Fallo del tratamiento (N=141) | Duración de la estancia* |
|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
| SCAP class | | | | | | |
| Baja (0-1) | 708 (59,5) | 15 (2,1) | 6 (0,8) | 115 (16,2) | 69 (9,7) | 3,7 |
| Intermedia (2) | 372 (31,3) | 22 (5,9) | 8 (2,1) | 231 (62,1) | 54 (14,5) | 4,6 |
| Alta (3-4) | 109 (9,2) | 20 (18,3) | 9 (8,3) | 107 (98,2) | 18 (16,5) | 7 |
| P valor | | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,020 | <0,0001 |
| Grupo de validación externa | No, de pacientes (N=671) | Ingreso UCI (N=57) | Ventilación mecánica (N=22) | Sepsis grave (N=249) | Fallo del tratamiento (N=73) | Duración de la estancia* |
| SCAP class | | | | | | |
| Baja (0-1) | 431 (64) | 11 (2,5) | 3 (0,7) | 70 (16,2) | 33 (7,7) | 7,8 |
| Intermedia (2) | 173 (25,8) | 22 (12,7) | 8 (4,6) | 113 (65,3) | 25 (14,4) | 10,1 |
| Alta (3-4) | 67 (10) | 24 (35,8) | 11 (16,4) | 66 (98,5) | 15 (22,4) | 15,8 |
| P valor | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

SCAP, Severe Community Acquired Pneumonia (Neumonía adquirida en la comunidad severa)

* Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (por ANOVA con prueba de Scheffé) de duración de la estancia hospitalaria entre las tres clases de SCAP entre las tres clases en ambas cohortes.

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

Tabla 3. Comparación de diferentes resultado de la regla predictiva PSI

| Grupo de validación interna | No, de pacientes (N=1189) | Ingreso UCI (N=57) | Ventilación mecánica (N=23) | Sepsis grave (N=453) | Fallo del tratamiento (N=141) | Duración de la estancia*** |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| PSI class | | | | | | |
| Baja (I-III) | 579 (48,7) | 22 (3,8) | 9 (1,5) | 113 (19,5) | 60 (10,4) | 3,6 |
| Intermedia (IV) | 474 (39,9) | 23 (4,8) | 9 (1,9) | 237 (50) | 56 (11,8) | 4,6 |
| Alta (V) | 136 (11,4) | 12 (8,8) | 5 (3,7) | 103 (75,7) | 25 (18,4) | 5,5 |
| P valor | | 0,047 | 0,270 | <0,001 | 0,034 | <0,001 |
| Grupo de validación externa | No, de pacientes (N=671) | Ingreso UCI (N=57) | Ventilación mecánica (N=22) | Sepsis grave (N=248) | Fallo del tratamiento (N=73) | Duración de la estancia |
| PSI class * | | | | | | |
| Baja (I-III) | 363 (54,3) | 17 (4,7) | 4 (1,1) | 65 (17,9) | 30 (8,3) | 7,9 |
| Intermedia (IV) | 230 (34,4) | 25 (10,9) | 10 (4,3) | 117 (50,9) | 26 (11,3) | 9,9 |
| Alta (V) | 75 (11,2) | 15 (20) | 8 (10,7) | 66 (88) | 17 (22,7) | 12,9 |
| P valor | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 | <0,001 |

PSI, Pneumonia Severe Index (Índice de neumonía severa)

* En la validación externa hubo 3 casos faltantes para la evaluación con PSI.

** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (por ANOVA con prueba de Scheffé) de duración de la estancia hospitalaria entre las tres clases de la ISP en la cohorte externa, mientras únicamente sólo entre baja y clases intermedias o altas en la cohorte interna.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Tabla 4. Comparación diferentes resultado de la regla predictiva CURB-65

| Grupo de validación interna | No. de pacientes (N=1189) | Ingreso | | | | | Duración de la estancia |
|-----------------------------|---------------------------|------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------|--------------------------|
| | | UCI (N=57) | Ventilación mecánica (N=23) | Sepsis severa (N=453) | Fallo del tratamiento (N=141) | | |
| CURB 65 | | | | | | | |
| Baja (0-1) | 485 (40,8) | 19 (3,9) | 7 (1,4) | 101 (22,9) | 42 (8,7) | 3,6 | |
| Intermeda (2) | 404 (34) | 19 (4,7) | 9 (2,2) | 146 (36,1) | 56 (13,9) | 4,5 | |
| Alta (3-5) | 300 (25,2) | 19 (6,3) | 7 (2,3) | 196 (65,3) | 43 (14,3) | 4,6 | |
| P valor | | 0,30 | 0,59 | <0,0001 | 0,018 | <0,0003 | |
| Grupo de validación externa | No. de pacientes (N=671) | Ingreso | | | | | Duración de la estancia* |
| | | UCI (N=57) | Ventilación mecánica (N=22) | Sepsis severa (N=249) | Fallo del tratamiento (N=73) | | |
| CURB 65 | | | | | | | |
| Baja (0-1) | 297 (44,3) | 14 (4,7) | 5 (1,7) | 59 (19,9) | 29 (9,8) | 8,6 | |
| Intermeda (2) | 219 (32,6) | 14 (6,4) | 7 (3,2) | 86 (39,3) | 20 (9,1) | 8,3 | |
| Alta (3-5) | 155 (23,1) | 29 (18,7) | 10 (6,4) | 104 (67,1) | 24 (15,5) | 11,4 | |
| P valor | | <0,0001 | 0,026 | <0,0001 | 0,11 | <0,0005 | |

CURB-65, Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age \geq 65 years (Confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad \geq 65 años)

* Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (por ANOVA con prueba de Scheffé) de duración de la estancia hospitalaria entre las tres clases del CURB 65 se encontraron entre clase baja frente a las clases intermedias o altas en la cohorte interna, mientras que en la cohorte externa se encontraron entre alta versus clases intermedias o bajas

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

Tabla 5. Valores predictivos de las reglas* para los resultados adversos en la cohorte de validación externa

| | Sensibilidad | Especificidad | Odds ratio | 95% CI | AUC |
|------------------------------|--------------|---------------|------------|-------------|------------------------|
| SCAP⁽¹⁾ | | | | | |
| Ingreso en UCI | 80,7 | 68,4 | 9,05 | 4,59-17,86 | 0,746 ⁽²⁻³⁾ |
| Sepsis grave | 71,9 | 85,5 | 15,13 | 10,27-22,29 | 0,79 ⁽²⁻³⁾ |
| Ventilación mecánica | 86,4 | 65,9 | 12,26 | 3,59-41,88 | 0,76 ⁽³⁾ |
| Fracaso del tratamiento | 54,8 | 66,6 | 2,41 | 1,48-3,94 | 0,61 ⁽³⁾ |
| PSI⁽²⁾ | | | | | |
| Ingreso en UCI | 70,2 | 56,6 | 3,07 | 1,70-5,54 | 0,63 ⁽¹⁾ |
| Sepsis grave | 73,8 | 70,9 | 6,88 | 4,83-9,79 | 0,72 ⁽¹⁻³⁾ |
| Ventilación mecánica | 81,8 | 55,6 | 5,63 | 1,88-16,82 | 0,69 ⁽³⁾ |
| Fracaso del tratamiento | 58,9 | 56 | 1,82 | 1,11-2,98 | 0,57 ^(ND) |
| CURB 65⁽³⁾ | | | | | |
| Ingreso en UCI | 75,4 | 46,1 | 2,63 | 1,41-4,90 | 0,61 ⁽¹⁾ |
| Sepsis grave | 76,3 | 56,4 | 4,16 | 2,94-5,91 | 0,66 ⁽¹⁻²⁾ |
| Ventilación mecánica | 77,3 | 45 | 2,78 | 1,01-7,63 | 0,61 ⁽¹⁻²⁾ |
| Fracaso del tratamiento | 60,3 | 44,8 | 1,32 | 0,75-2,02 | 0,52 ⁽¹⁾ |

Abreviaturas: AUC, area bajo la curva; CI, interval de confianza; SCAP, Severe Community Acquired Pneumonia (Neumonía Adquirida en la Comunidad Grave); PSI, Pneumonia Severity Index (Índice de Severidad de la Neumonía) ; CURB-65, Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age >= 65 years Confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad >= 65 años)

* Las puntuaciones se dividieron como de bajo riesgo en comparación con alto riesgo (puntuación ≥ 2 SCAP CURB-65 ≥ 2 y PSI ≥ 4)

Los números en superíndice indican diferencias estadísticamente significativas de los resultados de las AUC en las 3 reglas para cada parámetro de resultado adverso.

Discusión

Evaluar con precisión la gravedad de la neumonía es la clave para manejar adecuadamente los pacientes con NAC. La atención clínica debe basarse en un conjunto más amplio de resultados médicos que la mortalidad únicamente^(10,11). En este estudio, realizado en dos grandes cohortes de pacientes hospitalizados con NAC, el SCAP score es ligeramente más preciso que las otras reglas ampliamente utilizados, PSI y CURB-65, en la predicción de los resultados adversos en pacientes hospitalizados con NAC y se comportó mejor para los cuatro resultados.

Varios estudios previos que comparan el PSI y CURB-65 encontraron que estas herramientas no eran ideales para la predicción de ingreso en la UCI^(6,9). En un esfuerzo por predecir mejor qué pacientes requieren ingreso en la UCI, la American Thoracic Society y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América han propuesto una nueva clasificación de riesgo de la gravedad, pero aún no se ha evaluado⁽²⁰⁾. Capelastegui et al.⁽⁹⁾ y Buising et al.⁽⁷⁾ han demostrado que el PSI y el CURB-65 estratifican adecuadamente la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la estancia hospitalaria.

La identificación temprana y el tratamiento de la sepsis grave, sobre todo en el servicio de urgencias, pueden mejorar la mortalidad a corto plazo⁽²¹⁾. En un reciente análisis del Equipo de Investigación de la Evolución de los Pacientes (Patient Outcome and Research Team study), el 48% de los pacientes con NAC hospitalizados desarrolló sepsis grave durante el transcurso de la enfermedad⁽²²⁾, y las puntuaciones del PSI se correlacionaron con sepsis grave ($p < 0,001$).

La tasa de fracaso del tratamiento en la NAC es del 10-15%, y aumenta la mortalidad casi 5 veces⁽¹⁷⁾. Aunque es razonable suponer que la NAC más grave se asocie con una mayor incidencia de fracaso del tratamiento empírico, pocos estudios han relacionado las puntuaciones de gravedad con este resultado. Menéndez et al. encontraron que la puntuación del PSI fue un factor de riesgo independiente en lo que se refiere a fallo del tratamiento⁽²³⁾

En este estudio, la diferencia de 5 días en promedio de duración de la estancia hospitalaria y la diferencia apreciable en la mortalidad hospitalaria entre las dos cohortes están casi seguro relacionadas con la aplicación de las guías de práctica

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

para la NAC en Hospital de Galdakao^(3,13). El uso de las guías de práctica clínica puede haber dado lugar a mayores tasas de ingreso entre los pacientes de mayor edad y entre los que tienen un peor estado funcional en el momento del ingreso, así como una duración de la estancia hospitalaria ⁽²⁴⁾ más corta. Además, la mortalidad en la cohorte de validación externa fue más baja que la mortalidad promedio reportada en los estudios de NAC ^(1,8).

Nuestro estudio muestra que el SCAP score es similar al PSI y al CURB-65 en la predicción de los resultados adversos que no sean la mortalidad en dos cohortes independientes. En la cohorte de validación externa, la tasa de estos resultados aumentó constantemente de baja clase de riesgo a las clases de alto riesgo para el SCAP score, así como para el PSI y el CURB-65 ($p < 0,001$). En la cohorte de validación interna, no hubo diferencias significativas en los resultados tales como ingreso en la UCI y ventilación mecánica para el PSI y el CURB-65. Esto podría atribuirse a una menor proporción de estos dos resultados en la cohorte de validación interna.

Las tres reglas predijeron el fracaso del tratamiento con discriminación de baja a moderada en la cohorte de validación externa. Cabe señalar que la gravedad inicial de NAC es sólo un factor de predicción del fracaso del tratamiento. Otros factores, tales como el microorganismo causante y factores relacionados con el tratamiento⁽¹⁷⁾, no forman parte de las tres reglas de predicción.

El SCAP score clasificó una proporción significativamente mayor de pacientes como de bajo riesgo en ambas cohortes que el PSI y CURB-65, con los índices más bajos para todos los resultados adversos. Además, los pacientes identificados como de alto riesgo por SCAP score tuvieron tasas un poco más altas de ingresos en UCI, necesidad de ventilación mecánica, y sepsis grave que los clasificados por el PSI y el CURB-65. Por lo tanto, utilizando el SCAP score como en la figura 1 se identifican pacientes con NAC que deben recibir una vigilancia más estrecha y un tratamiento más agresivo.

Dado el poder predictivo algo más pobre del PSI y el CURB-65 en la cohorte de validación interna, se compararon la sensibilidad, la especificidad y el AUC de las tres reglas en la cohorte de validación externa. Aunque la puntuación SCAP tuvo

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

significativamente mejores sensibilidades y especificidades que el PSI y el CURB-65, las diferencias fueron pequeñas y de incierta relevancia clínica.

El SCAP es más fácil de implementar que el PSI, ya que utiliza sólo 8 variables, en comparación con las 20 del PSI. El CURB-65, con sólo 5 de variables, es probablemente el más fácil de recordar y aplicar, si bien es menos preciso en la predicción de resultados adversos. El poder discriminatorio del CURB-65 parece estar reducido por el uso de puntos de corte para la presión arterial diastólica de <60 mm Hg y un nivel de urea en suero de 7 mmol / L (20 mg / dL) (Tabla 1), especialmente en pacientes de edad avanzada, para quienes una presión diastólica baja y un nivel de urea elevada son comunes ^(25,26). El CURB-65 también carece de una evaluación formal de los signos vitales como la hipoxemia, un gran inconveniente a la luz de la importancia de evaluar la oxigenación de inmediato a su llegada al servicio de urgencias ⁽²⁷⁾.

Recientemente se ha publicado un nuevo índice, llamado SMART-COP, ⁽²⁸⁾ para predecir la necesidad de soporte respiratorio intensivo o soporte de vasopresores. Este índice es similar al SCAP, aunque algo más complejo, ya que consta de ocho factores (clínicos y de laboratorio) con diferentes valores de corte según los diferentes grupos de edad: S, sistólica BP, 2 puntos; M, participación de radiografía de tórax multilobar, 1 punto; A, bajo nivel de albúmina, 1 punto; R, frecuencia respiratoria alta, 1 punto; T, taquicardia, 1 punto; C, confusión, 1 punto; O, mala oxigenación, 2 puntos, y P, pH arterial bajo, 2 puntos. Entre una pequeña muestra de pacientes (n= 288) en nuestra cohorte prospectiva de validación interna que presentaban las ocho variables de SMART-COP, esta herramienta arrojó sensibilidades que oscilan entre el 69% y el 75% para nuestros resultados adversos (excepto el 100% de asistencia respiratoria mecánica) y unas especificidades de aproximadamente el 51% (excepto de un 71,9% para la sepsis grave). Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. Incluyó dos grandes cohortes independientes de pacientes con NAC hospitalizados. La precisión y la generalización del SCAP score son compatibles con su validación externa. Los pacientes fueron evaluados utilizando datos fácilmente disponibles en el punto de atención en el servicio de urgencias, donde se toman la mayoría de las decisiones de manejo. Los pacientes

Capítulo 5 Resultados

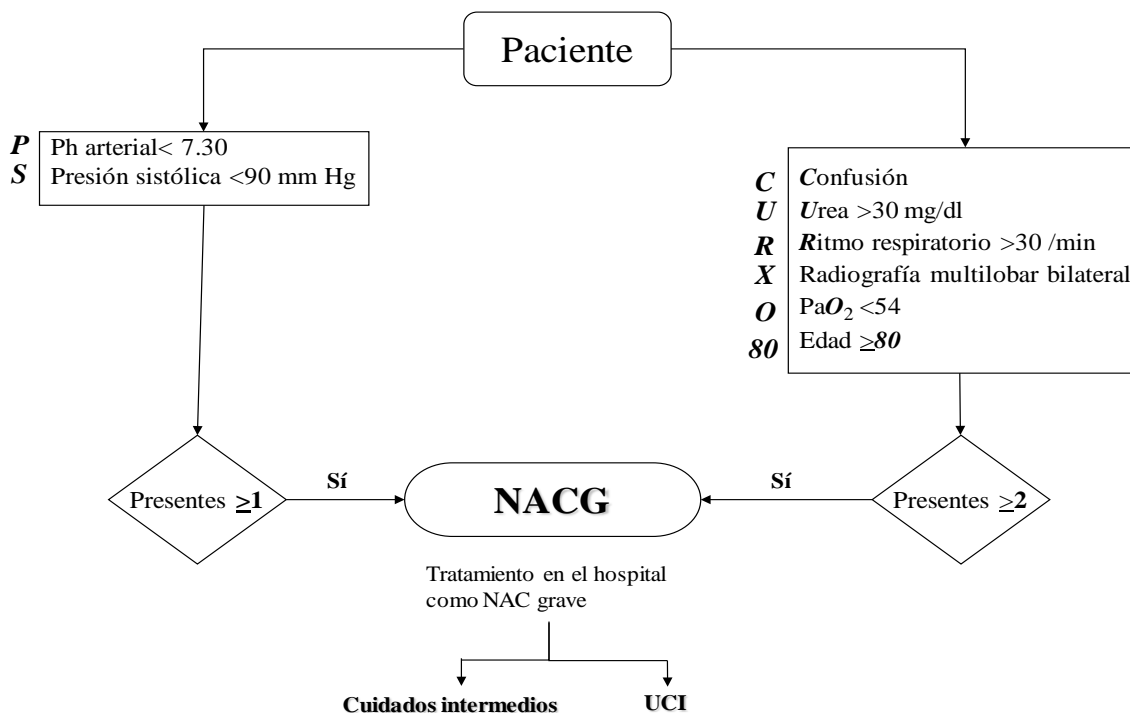
Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

fueron adultos no seleccionados de todas las edades que fueron vistos en el servicio de urgencias de 4 hospitales generales en una amplia zona de influencia. Los datos de cada paciente se registraron de forma prospectiva, lo que permitió recopilar la información clínica relevante.

Merecen consideración las limitaciones del estudio. Es posible que la muestra del estudio no refleje todo el espectro de los resultados adversos que se pueden producir en la evolución de la NAC. Sin embargo, algunos de estos resultados, aunque relevantes, están sujetos a un cierto grado de variabilidad en su interpretación. Por ejemplo, es bien sabido que la admisión en la UCI depende de prácticas clínicas individuales y de cada hospital ⁽²⁸⁾. El uso de otros criterios para definir el fracaso del tratamiento o el uso de diferentes puntos de corte para definir la presencia de disfunción de órganos para la sepsis grave también podría conducir a diferentes resultados.

En conclusión, el SCAP score es una sencilla herramienta de evaluación de la gravedad de la NAC que es tan precisa como otros sistemas de puntuación actuales en la predicción de resultados adversos, tales como ingreso en UCI, desarrollo de sepsis grave, necesidad de ventilación mecánica, y fracaso terapéutico. La principal utilidad del SCAP score es su capacidad para identificar a los pacientes que necesitan un seguimiento y tratamiento más agresivo después de su evaluación inicial en el servicio de urgencias. Se necesita más investigación antes de el SCAP score sea ampliamente implementado como ayuda en la decisión de hospitalización. Mientras tanto, la consistencia de nuestros hallazgos sugiere que esta regla se puede aplicar con cierta confianza en la práctica habitual.

Figura 1. Algoritmo de clasificación de la regla SCAP⁽¹²⁾



SCAP = Puntos asignados a cada variable de la regla SCAP12 P = pH arterial (13 puntos); S = presión sistólica (11 puntos); C = confusión (5 puntos); T = BUN (5 puntos); R = frecuencia respiratoria (9 puntos); X = Rayos X (5 puntos); O = Pao2 (6 puntos); 80 = edad > 80 años (5 puntos). Las 8 variables de puntuación se agruparon en criterios de mayor y menor importancia en relación con los puntos asignados a cada uno. La clasificación de un paciente como SCAP se basa en la presencia de un criterio mayor o de dos criterios menores

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

References

- 1- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–250.
- 2- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-382.
- 3- España PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:695-701.
- 4- Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2000; 118: 1339–1343.
- 5- Aujesky D, Auble TE, Yealy DM et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-392.
- 6- Man SY, Lee N, Ip M, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007;62:348-353.
- 7- Buising KL, Thursky KA, Black JF, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61:419-424.
- 8- Ananda-Rajah MR, Charles PG, Melvani S, et al. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2007; 4:1-8.
- 9- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*.2006; 27:151-157.
- 10- Marrie TJ, Huang JQ. Low-risk patients admitted with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:1357-1363.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

- 11- Siegel RE. Clinical opinion prevails over the pneumonia severity index. *A J Med* 2005;118:1312-1313.
- 12- España PP, Capelastegui A, Gorordo I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1249-1256.
- 13-Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after study. *Clin Infect Dis* 2004;39:955-963.
- 14-Zalacain R,Dorca J,Torres A et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioterap* 2003 ;16(4) :457-466
- 15- Alfageme I,Aspa J, Bello S, et al. Normativa para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-289
- 16- Levy MM,Fink M,Marshall JC et al. 2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS Internacional sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256.
- 17- Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007; 132:1348-1355.
- 18- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29–36.
- 19- Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–843.
- 20-Mandell L, Wunderink R, Anzueto A et al.Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonía in adults. *Clin Infect Dis* 2007 ;44 :S27-S72

Capítulo 5 Resultados

Prospective comparison of scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579

- 21- Rivers E, Nguyen B, Ilavstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
- 22-Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*. 2006 ;129(4):968-978.
- 23-Menedez R, Torres A, Zalacain R et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59(11) :960-965.
- 24-Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SI, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283: 749-755.
- 25- Myint PK, Kamanth AV, Vowler SL, et al. The CURB (confusion, urea, respiratory rate, and blood pressure) criteria in community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalized elderly patients age 65 years and over: a prospective observational cohort study. *Age Ageing* 2005;34:75-77
- 26-Kamanth AV, Myint PK, Vowler SL, Harrison BD. Is it time to rethink the urea criterion in CURB-65?. *Eur Respir J* 2006; 27:1321-1322.
- 27- Blot SI, Rodríguez A, Solé-Violán J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2509-2514.
- 28-Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47:375–384
- 29-Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnosis criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:717-723.

5.3.2 Artículo 3. “Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia”.

Journal of Infection (2010) 60.106-113. (3),

IF =3,80 Q1

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

Validación y comparación de SCAP como score para la identificación de pacientes de bajo riesgo en la neumonía adquirida en la comunidad

Pedro P. España¹ MD, Alberto Capelastegui¹, MD, PhD, José M. Quintana², MD, PhD, Amaia Bilbao³, MSc, Rosa Diez¹, RN, Silvia Pascual¹, MD, Cristóbal Esteban¹, MD, Rafael Zalacaín⁴, MD, PhD, Rosario Menendez⁵, MD, PhD, Antoni Torres⁶, MD, PhD.

¹Servicio de neumología del Hospital Galdakao, Galdakao, Bizkaia, Spain;

²Unidad de Investigación Hospital Galdakao –CIBER Epidemiología y salud Pública (CIBERESP), Galdakao, Bizkaia, Spain;

³ Fundación Vasca para la Investigación e Innovación en Salud (BIOEF) - CIBER Epidemiología y salud Pública (CIBERESP), Sondika, Bizkaia, Spain;

⁴ Servicio de neumología del Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, Spain;

⁵Servicio de neumología del Hospital de La Fe - CIBERES 06/06/0028, Valencia, Spain;

⁶Servicio de neumología del Hospital Clínic - CIBERES 06/06/0028, Barcelona, Spain.

PALABRAS CLAVE: Neumonía adquirida en la comunidad, regla de predicción; evaluación de la gravedad; atención ambulatoria

Resumen:

Propósito: (1) Validar el score Severe Community Acquired Pneumonia (SCAP) en la predicción de mortalidad a los 30 días. (2) Validar su capacidad para identificar a los pacientes con bajo riesgo de muerte. (3) Compararlo con las reglas Índice de Severidad de Neumonía (PSI) y la British Thoracic Society CURB-65.

Métodos: El score SCAP fue validado para predecir la mortalidad a 30 días en una cohorte de validación interna de pacientes adultos consecutivos atendidos en un hospital. Los pacientes consecutivos procedentes de otros tres hospitales fueron utilizados para validar externamente el score y comparar el SCAP con la PSI y el CURB. El poder discriminatorio de estas reglas para predecir la mortalidad a 30 días fue analizado por el área bajo la curva (AUC), y su exactitud predictiva con la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos.

Resultados: La tasa de mortalidad a 30 días aumentó directamente con el aumento de la puntuación SCAP score (clase 0: 0,5%, a clase 4: 66,5% de riesgo) en la cohorte de validación interna, y del 1,3% al 29,2% en la cohorte externa ($P < 0,001$), con una AUC de 0,83 y 0,75, respectivamente ($P=0.024$). El score SCAP identificó el 62,4% (95% IC 58.8e66.0) de los pacientes de bajo riesgo, el 52,5% (95% IC 48.8e56.2) el PSI y el 46,2% (95% 42.5e49.9 CI) el CURB-65 en la cohorte externa. Los pacientes clasificados como de bajo riesgo por las tres reglas tuvieron una mortalidad similar de 30 días (SCAP: 2,5%, PSI: 1.6% y CURB-65: 2,7%).

Conclusión: El SCAP score es válido para predecir mortalidad a los 30 días entre los pacientes de bajo riesgo e identifica una mayor proporción de pacientes como de bajo riesgo que el resto de las reglas estudiadas.

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

Introducción

La evaluación de la gravedad de la enfermedad es el punto de partida en el algoritmo de manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), tanto en las actuales guías europeas¹⁻³ como americanas⁴⁻⁶. El objetivo es mejorar la adecuación de la admisión y reducir las tasas de ingreso innecesarios, para mejorar la calidad de la atención y reducir los costes de forma segura. Existen dos herramientas validadas, el Índice de Severa Neumonía (PSI)⁷ y la regla de la Sociedad Torácica Británica, Confusión, Urea, frecuencia respiratoria, presión arterial, y edad > 65 años (CURB-65)⁸ que ya han demostrado su valor en la estratificación de los pacientes en relación con su mortalidad a 30 días.

Hasta ahora el PSI y el CURB-65 han sido validados para evaluar la mortalidad a 30 días.⁹⁻¹⁵ Por el momento algunos estudios han demostrado que el uso del PSI como guía para la decisión inicial sobre el sitio de tratamiento reduce la admisión de pacientes de bajo riesgo con NAC sin comprometer los resultados.^{16,17} Aunque este índice parece haber sido desarrollado como una manera de identificar a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad, en ocasiones puede subestimar la gravedad de la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes sin enfermedad comórbida.¹⁸ El índice CURB-65 es más sencillo que el PSI y mucho más centrado en la gravedad del episodio de NAC. Sin embargo, parece ser menos útil para determinar que pacientes pueden ser tratados con seguridad en casa.¹¹

Recientemente hemos desarrollado una regla de predicción clínica para la neumonía adquirida en la comunidad severa, a la que llamamos SCAP score¹⁹, que era mejor en la identificación de NAC grave que el PSI y el CURB-65.²⁰ Sin embargo, el SCAP score no ha sido validado para predecir la mortalidad a 30 días, y su utilidad para la identificación de pacientes de bajo riesgo es todavía desconocida.²¹

El objetivo de este estudio fue: (1). Validar la exactitud y poder discriminatorio en dos cohortes independientes del SCAP score para predecir la mortalidad a 30 días; (2). para evaluar su capacidad para estratificar a los pacientes en diferentes grupos de gestión y, por tanto identificar pacientes con bajo riesgo de muerte podrían ser

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

candidatos a tratamiento ambulatorio; y (3) comparar, en la cohorte de validación externa, el SCAP score frente a los otros dos instrumentos de uso común, el PSI y el CURB--65, para los objetivos antes mencionados.

Método

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo con dos cohortes. El proyecto fue aprobado por cada uno de junta de revisión ética de los hospitales.

Lugar del estudio

El SCAP score fue validado en el Hospital Galdakao-Usansolo, un hospital de 400 camas en el País Vasco (norte de España), que atiende a una población de 300.000 habitantes. Este estudio de validación interna incluyó a todos los pacientes consecutivos diagnosticados de NAC visto en el departamento de urgencias (ED) del hospital entre el 1 de marzo de 2000 y 31 de mayo 2005 (Se trata de una cohorte longitudinal de inscripción continua iniciada en marzo de 2000 con un punto de corte para este estudio de marzo de 2005). La cohorte incluyó a pacientes que fueron hospitalizados y los tratados para el tratamiento de forma ambulatoria. Una parte de esta cohorte ya estaba incluido en otro estudio anterior, pero con un objetivo diferente ¹⁹ como regla pronóstico de predicción de los resultados combinados de mortalidad hospitalaria, ventilación mecánica, y / o shock séptico. El SCAP score fue validado externamente en una cohorte de 712 pacientes adultos consecutivos hospitalizados por neumonía entre el 1 de noviembre de 2005 y 31 de julio de 2006 en tres grandes hospitales de enseñanza: Hospital de Cruces, en Vizcaya, Clinic Hospital en Barcelona, y La Fe Hospital in Valencia. Estos pacientes no habían sido utilizados antes e incluyen todos los pacientes ingresados de manera consecutiva en el hospital por la NAC en un período de 9 meses (noviembre 2005 a Julio 2006).

Población del estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron adultos de 18 años o más, no inmunodeprimidos, con un infiltrado pulmonar en radiografía de tórax reciente no

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

residual y síntomas consistentes con neumonía, incluyendo tos, producción de esputo, disnea, fiebre, y / o dolor torácico pleurítico. Se excluyeron los pacientes con neumonía si se sabía que eran positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana, eran inmunodeprimidos crónicos (definido como la inmunosupresión para el trasplante de órganos sólidos, postesplenectomía, recibiendo ≥ 10 mg / día de prednisona o el equivalente para > 30 días, tratamiento con otros agentes inmunosupresores, o neutropenia, es decir, $<1,0 \times 10^9$ neutrófilos / L), o que hubieran sido hospitalizados en los últimos 14 días.

Características y evaluación de los indicadores de los pacientes

Características y evaluación de los indicadores de los pacientes Sólo se incluyeron en ambas cohortes los individuos para los que la NAC se sospechaba en las primeras 24 horas después de la llegada al servicio de urgencias. Para cada paciente se registraron las características clínicas y demográficas por un revisor de investigación formado en cada hospital después de un cuestionario estándar, junto con las comorbilidades y las variables necesarias para determinar los scores PSI, CURB-65 y SCAP. Los pacientes fueron evaluados utilizando sólo los datos fácilmente disponibles en el punto de atención en el servicio de urgencias. La puntuación SCAP utiliza 8 variables que están disponibles en el momento de entrada en urgencias para identificar pacientes en riesgo de desarrollar severa CAP.¹⁹.

Estos incluyen pH arterial $<7,30$; presión arterial sistólica <90 mm Hg; frecuencia respiratoria > 30 / min; alteración del estado mental; nitrógeno ureico en sangre > 30 mg / dl; presión arterial de oxígeno <54 mmHg o relación de la tensión de oxígeno arterial a la fracción de oxígeno inspirado <250 mm Hg; edad > 80 años; y afectación pulmonar multilobar / bilateral. Se asignó una puntuación a cada variable predictiva, y sumando los puntos asignados a cada variable, se obtenía una puntuación global para cada paciente.

El PSI se dividió en 5 categorías (I-V), definiéndose como de bajo riesgo los pacientes en las clases de riesgo I-III⁷. El CURB-65 se dividió en 6 categorías (0-5)

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

con pacientes en las clases de riesgo 0-1 definidos como de bajo riesgo.⁸ El SCAP score se dividió en cinco categorías (0, 1-9, 10-19, 20-29, y 30 puntos o superior),²⁰ con los pacientes en las dos clases más bajas definidos como de riesgo bajo. Los valores no disponibles se consideraron valores normales para las definiciones de PSI, CURB-65, y el SCAP score. En algunos pacientes con NAC leve solamente se realizó una pulsioximetría. Si era > 90%, el parámetro de la presión arterial de oxígeno se consideró normal para el PSI y el SCAP.

Evaluación de los resultados

El resultado primario fue la mortalidad por cualquier causa 30 días después de la presentación en el servicio de urgencias con NAC. Se evaluó la mortalidad de los pacientes mediante entrevistas con ellos o sus familiares, entrevistas a sus médicos de atención primaria, revisiones de los expedientes del hospital, y/o consulta de una base de datos administrativa regional. Como resultado adicional, también se tabuló el ingreso en la UCI de los pacientes ingresados en el hospital.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva de las variables sociodemográficas y clínicas incluyeron las frecuencias y los porcentajes. Se utilizó un tes de chi cuadrado para comparar las dos cohortes de pacientes hospitalizados, y modelos de regresión logística para comparar la mortalidad a 30 días ajustando por PSI, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y evento terminal (definido como cualquier paciente con cáncer metastásico, demencia avanzada, o una enfermedad o condición con una alta probabilidad de mortalidad a los 30 días).

Se compararon las tasas de ingreso en la UCI y la mortalidad a los 30 días entre las clases de riesgo de los índices PSI, CURB-65, y el SCAP por medio de la prueba de Chi-cuadrado en las cohortes interna y externa, y también se compararon los ratios y clases de riesgo entre las dos cohortes de pacientes hospitalizados para cada índice PSI, CURB-65 y SCAP por medio de Chi-Cuadrado o del test exacto de Fisher. Las curvas de Característica Operativa del Receptor (ROC) se calcularon para las

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

puntuaciones del PSI, CURB-65 y SCAP con el fin de evaluar como cada uno de ellos discrimina entre pacientes que sobrevivieron a la NAC y los que murieron.²² También se dan los valores del Área bajo la curva (AUC) y los intervalos de confianza al 95%. Se compararon los valores de AUC para cada regla se compararon mediante el método no paramétrico descrito por Hanley y NcNeil.²³ Los valores de AUC de cada regla respectiva se compararon entre las cohortes internas y externas.

Se obtuvieron los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo para el PSI, CURB-65 y el SCAP score en los diferentes puntos de corte de cada regla. Se establecieron puntos de corte para la enfermedad de bajo riesgo para cada regla en base a lo propuesto por sus autores: PSI $<IV^7$; CURB-65 $<2^8$; SCAP score <2 .²⁰ Los puntos de corte clave para cada score divide los grupos en bajo y alto riesgo. Para la comparación de de los resultados de sensibilidad y especificidad entre las diferentes reglas, se empleó el test de McNemar. Para otros parámetros se incluyeron sólo estadísticas descriptivas ya que las muestras de cada regla, dentro de cada cohorte, no eran independientes.

Se consideró estadísticamente significativo un p-valor de dos colas menor de 0.5. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando SAS for Windows, versión 9.1.

Resultados

Se incluyeron un total de 2404 pacientes en la cohorte de validación interna: 1501 pacientes hospitalarios (62,4%) y 903 pacientes ambulatorios (37,6%). La cohorte de validación externa estuvo formada por 712 pacientes (271 en el Hospital de Cruces, en Vizcaya, 288 en Hospital La Fe de Valencia, y 153 en el Hospital Clinic de Barcelona). Las características sociodemográficas de ambas cohortes se describen en la Tabla 1. Comparando los pacientes hospitalizados de estas cohortes, fue más probable que los de la cohorte de validación interna fueran mayores, vivieran en un hogar de ancianos, y tuvieran enfermedad neoplásica, renal, o enfermedad pulmonar

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

obstructiva crónica. La tasa general e mortalidad a los 30 días en la cohorte de validación interna fue de 6,9% (10,9% entre los pacientes hospitalizados y 0,3% entre los pacientes ambulatorios), mientras que la mortalidad a 30 días en la cohorte de validación externa fue de 6,7%. Después de ajustar por las variables relevantes descritas anteriormente, la mortalidad a los 30 días no difirió significativamente entre las dos cohortes de estudio ($P=0.74$).

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

Tabla 1: Características sociodemográficas

| Características | Validación interna | | Validación externa | p valor [†] |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| | Ambulatorio N=903(%) | Hospitaliz N=1501(%) | Hospitaliz N=712(%)* | |
| Factores demográficos | | | | |
| <i>Edad ≥80 años</i> | 40 (4,4) | 526 (35,0) | 195 (27,4) | <0,001 |
| <i>Mujer</i> | 373 (41,3) | 520 (34,6) | 255 (35,9) | 0,574 |
| <i>Residencia en hogar de ancianos</i> | 3 (0,3) | 136 (9,1) | 37 (5,2) | 0,002 |
| Comorbilidades | | | | |
| <i>Enfermedad neoplásica</i> | 5 (0,5) | 98 (6,5) | 31 (4,4) | 0,043 |
| <i>Enfermedad hepática</i> | 11 (1,2) | 65 (4,3) | 23 (3,2) | 0,223 |
| <i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i> | 14 (1,5) | 131 (8,7) | 133 (18,8) | <0,0001 |
| <i>Enfermedad cerebrovascular</i> | 9 (1,0) | 164 (10,9) | 46 (13,5) | 0,081 |
| <i>Enfermedad renal</i> | 10 (1,1) | 133 (8,9) | 39 (5,5) | 0,006 |
| <i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i> | 14 (1,5) | 462 (30,8) | 146 (20,1) | <0,0001 |
| Examen físico | | | | |
| <i>Estado mental alterado</i> | 7 (0,8) | 222 (14,8) | 97 (13,6) | 0,473 |
| <i>Pulso >125/min</i> | 26 (2,9) | 141 (9,4) | 57 (8,1) | 0,339 |
| <i>Frecuencia respiratoria >30/min</i> | 5 (0,5) | 246 (16,4) | 88 (13) | 0,040 |
| <i>Presión sanguínea sistólica <90 mmHg</i> | 3 (0,3) | 76 (5,1) | 28 (3,9) | 0,243 |
| <i>Temperatura <35°C o >40°C</i> | 21 (2,3) | 52 (3,5) | 23 (3,2) | 0,785 |
| Hallazgos de laboratorio y rayos X | | | | |
| <i>Nitrógeno ureico en sangre >30 mg/dl</i> | 23 (2,5) | 441 (29,4) | 179 (25,1) | 0,038 |
| <i>Glucosa >250 mg/dL</i> | 12 (1,3) | 135 (9,0) | 72 (10,2) | 0,381 |
| <i>Hematocrito <30</i> | 1 (0,1) | 7 (0,5) | 6 (0,9) | 0,265 |
| <i>Sodio <130 mmol/l</i> | 17 (1,9) | 98 (6,5) | 61 (8,6) | 0,078 |
| <i>PaO₂/FiO₂ <250</i> | 16 (1,8) | 358 (23,9) | 129 (24,8) | 0,676 |
| <i>pH arterial <7,30</i> | 2 (0,2) | 49 (3,3) | 19 (2,3) | 0,543 |
| <i>Derrame pleural</i> | 28 (3,1) | 168 (11,2) | 95 (13,6) | 0,099 |
| <i>Rayos X multilobar/bilateral</i> | 31 (3,4) | 197 (26,5) | 164 (23,1) | 0,091 |

* Las proporciones se calculan después de restar las observaciones que faltan en el denominador.

† Las proporciones se calculan después de restar las observaciones que faltan en el denominador.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

La Tabla 2 muestra la precisión predictiva del SCAP score, CURB-65, y el PSI para la mortalidad a 30 días de los pacientes hospitalizados en ambas cohortes de validación. La tasa de mortalidad a 30 días aumentó constantemente de clases de bajo riesgo a clases de alto riesgo para el SCAP score, así como para el CURB-65 y el PSI ($P < 0,001$). El porcentaje de pacientes ingresados en la UCI también aumentó directamente con el aumento de las clases de riesgo para cada una de las reglas ($P < 0,001$). Con el SCAP score la comparación entre las cohortes internas y externas para las respectivas clases de riesgo para la tasa de mortalidad mostró ninguna diferencia significativa para las clases de riesgo bajo y medio ($P=0,36$; $P=0,87$; $P=0,94$), mientras que sí lo mostró para las clases de alto riesgo ($P=0,04$; $P=0,001$)

Tabla 2. Exactitud predictiva de la mortalidad 30 días en diferentes puntos de corte de tres reglas de predicción para los pacientes hospitalizados en la cohorte de validación externa (n=712) e interna (n=1501).

| | Mortalidad a 30 días | | | | | | P valor ^b |
|----------------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-------------|----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| CURB-65 clase | | | | | | | |
| Cohorte interna | 0/209 (0) | 11/347 (3,2) | 46/549 (8,4) | 67/308 (21,7) | 33/76 (43,04) | 7/12 (58,3) | |
| Cohorte externa | 2/129 (1,5) | 7/200 (3,5) | 13/237 (5,5) | 16/109 (14,7) | 7/31 (22,6) | 3/6 (50) | <0,001 |
| P valor ^a | 0,15 | 0,84 | 0,16 | 0,11 | 0,04 | 0,74 | |
| PSI clase | I | II | III | IV | V | - | |
| Cohorte interna | 0/146 (0) | 1/169 (0,6) | 12/348 (3,4) | 54/590 (9,1) | 97/248 (39,1) | | |
| Cohorte externa | 0/74 (0) | 1/115 (0,9) | 5/183 (2,7) | 19/252 (7,5) | 23/85 (27,1) | | <0,001 |
| P valor ^a | - | 0,78 | 0,66 | 0,45 | 0,05 | | |
| SCAP clase | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | - | |
| Cohorte interna | 2/412 (0,5) | 17/412 (4,1) | 58/474 (12,2) | 49/145 (33,8) | 38/58 (66,5) | | <0,001 |
| Cohorte externa | 3/236 (1,3) | 8/208 (3,8) | 24/193 (12,4) | 6/51 (11,8) | 7/24 (29,2) | | <0,001 |
| P valor ^a | 0,36 | 0,87 | 0,94 | 0,003 | 0,003 | | |

^a valor de P para la comparación de la clase de riesgo de mortalidad específica en las clases de riesgo reglas específicas por estrato. ^b valor de P para la tendencia estadísticamente significativa con el aumento de riesgo para las 3 reglas en ambas cohortes.

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

El SCAP score clasificó una proporción significativamente mayor de los pacientes como de bajo riesgo en ambas cohortes de validación (824/1501 y 444/712, respectivamente) que la que hizo el CURB-65 (556/1501 y 329/712) y el PSI (663/1501 y 372 / 712). Los pacientes identificados como de bajo riesgo por el SCAP score incluyeron aproximadamente una 35-40% de los pacientes identificados como de alto riesgo según el CURB-65 y el 30% de los pacientes identificados como de alto riesgo en base al PSI.

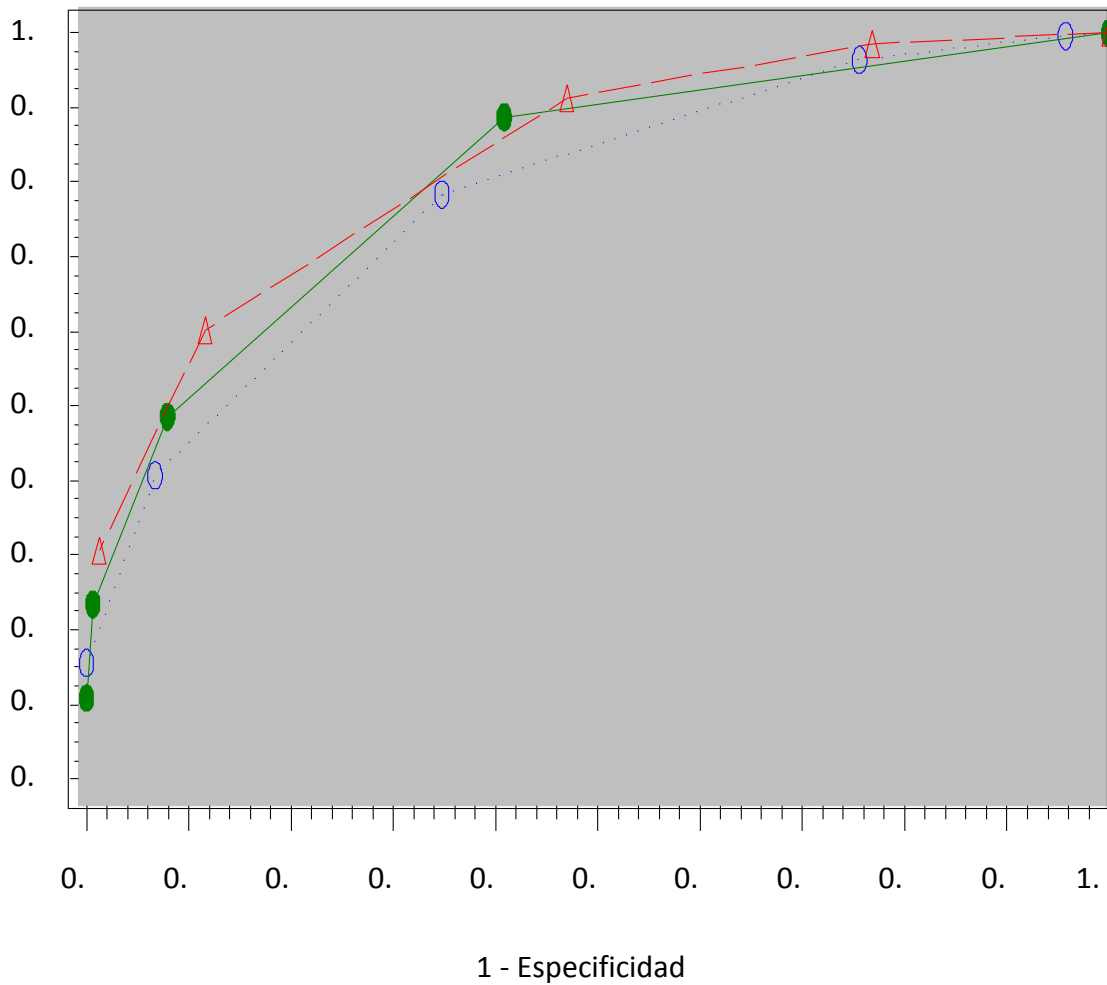
La figura 1 muestra el valor de AUC para la mortalidad a 30 días de los tres reglas de predicción para las cohortes de validación interna y externa. El SCAP obtuvo mejores resultados que el CURB-65 en la cohorte interna, mientras que el PSI era mejor que el CURB-65 en la cohorte externa. Los resultados fueron similares cuando se excluyeron los pacientes de hogares de ancianos. Los valores del área bajo la curva ROC para SCAP disminuyeron desde 0,83 en la cohorte interna a 0,75 en la cohorte externa ($P=0.024$).

Todas las comparaciones acerca de la exactitud de predicción y poder discriminatorio del SCAP, CUB-65 y PSI se restringieron a la cohorte de validación externa.

Figura 1. Comparaciones del AUC para la mortalidad hospitalaria a 30 días en las cohortes de validación interna y externa

Cohorte interna

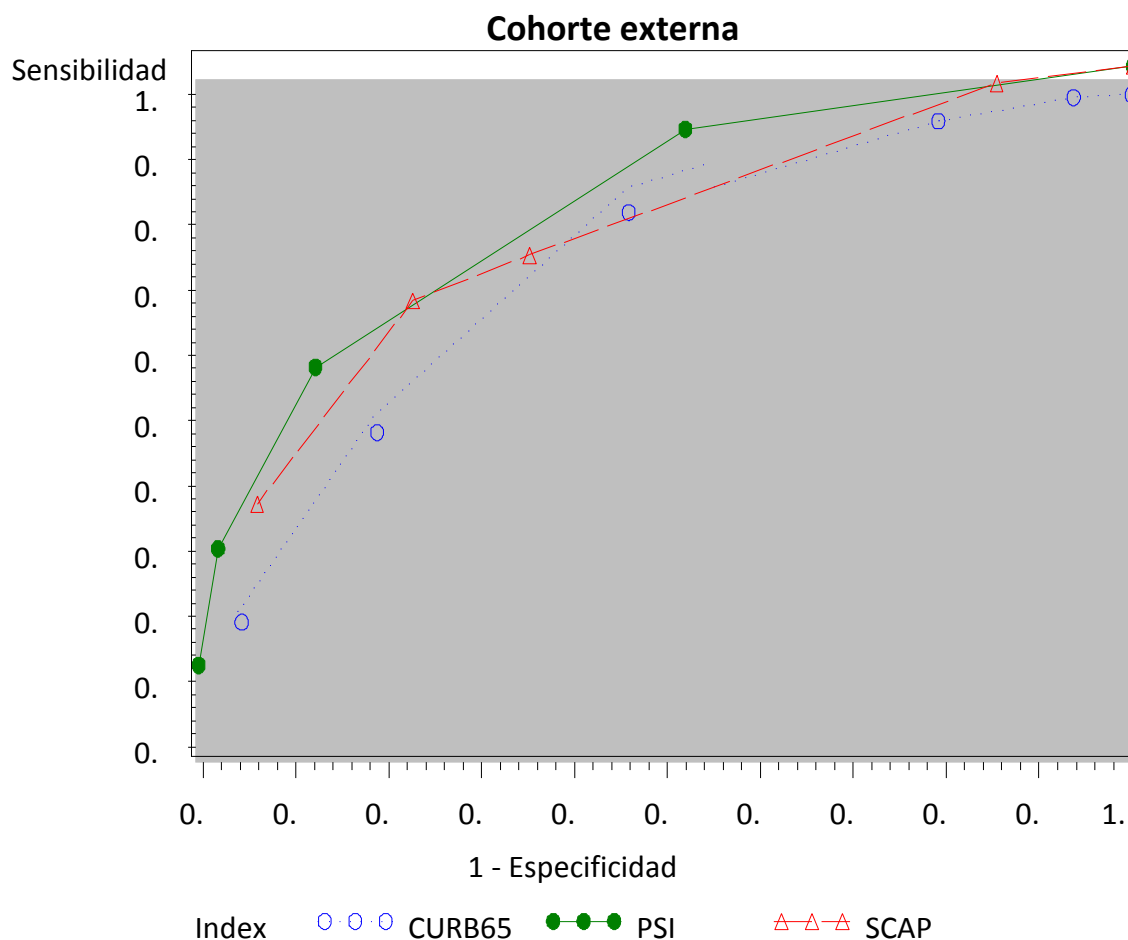
Sensibilidad



Index ○ ○ ○ CURB65 ● ● ● PSI △ △ △ SCAP

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.



| Resultados | Cohorte interna | | Cohorte externa | | P valor [†] |
|---------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|----------------------|
| | AUC | 95% CI | AUC | 95% CI | |
| SCAP | 0,83 | 0,80-0,86 | 0,75 | 0,68-0,81 | 0,024 |
| CURB-65 | 0,78 | 0,75-0,82 | 0,73 | 0,66-0,80 | 0,217 |
| PSI | 0,81 | 0,78-0,84 | 0,79 | 0,74-0,85 | 0,050 |
| Pvalor[*] | 0,006 | | 0,004 | | |

AUC, Área bajo la curva ROC; SCAP, Neumonía adquirida en la comunidad severa; PSI, Índice de severidad de neumonía; CURB-65, **C**onfusión, **U**rea, **R**espiratory rate (frecuencia respiratoria), **B**lood pressure (presión sanguínea, y edad \geq 65 años

^{*}P-Valor Global para las comparaciones del AUC entre tres reglas por cohorte. Cohorte de validación interna: valor P para las comparaciones reglas específicas: SCAP vs. CURB-65: 0.014; SCAP vs. PSI: 0,15; CURB-65 vs. PSI: 0.06.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Cohorte de validación externa: P-valor por reglas específicas comparaciones: SCAP vs. CURB-65: 0,62; SCAP vs. PSI: 0,06; CURB-65 vs. PSI: 0.037. †Valor de P en comparaciones del AUC para cada regla entre las cohortes interna y externa

La Tabla 3 muestra la sensibilidad, especificidad, y los valores predictivos positivo y negativos de la mortalidad a los 30 días entre los pacientes hospitalizados en la cohorte de validación externa para los diferentes puntos de corte de las clases de riesgo. El PSI tiene tanto la mayor sensibilidad y valor predictivo negativo para predecir la mortalidad en los cuatro puntos de corte. El PSI y el CURB-65 tuvieron sensibilidades más altas que el SCAP score, mientras que el SCAP score tuvo la mayor especificidad. El valor predictivo negativo para las tres reglas fue excelente. Cuando todas las reglas se dicotomizaron entre bajo riesgo frente a riesgo medio / alto (puntuación SCAP>2 CURB-65> 2, y la PSI> IV), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad entre el SCAP y el PSI en la cohorte externa. Sin embargo, hubo diferencias estadísticamente significativas en la especificidad, siendo el SCAP el que mostró una superior especificidad en ambas cohortes de validación .

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos para la mortalidad a los 30 días, entre pacientes hospitalizados según diferentes puntos de corte de la clase de riesgo, para las tres reglas predictivos de puntuación de la NAC

| Cohorte de validación externa (n=712) | | | | | |
|---------------------------------------|----|-------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| Puntos de corte | de | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
| SCAP | | | | | |
| ≥1 | | 93,7 | 35,1 | 9,4 | 98,7 |
| ≥2 ^a | | 77,1 ^b | 65,2 ^{b,c} | 13,8 | 97,5 |
| ≥3 | | 27,1 | 90,7 | 17,3 | 94,5 |
| 4 | | 14,6 | 97,4 | 29,2 | 94 |
| PSI | | | | | |
| ≥II | | 100 | 11,6 | 7,6 | 100 |
| ≥III | | 97,9 | 28,8 | 9 | 99,5 |
| ≥IV ^b | | 87,5 ^a | 55,4 ^{a,c} | 12,5 | 98,4 |
| V | | 47,9 | 90,7 | 27,1 | 96 |
| CURB-65 | | | | | |
| ≥1 | | 95,8 | 17,5 | 7,7 | 98,3 |
| ≥2 ^c | | 81,2 | 48,2 ^{a,b} | 10,2 | 97,3 |
| ≥3 | | 52,1 | 82,2 | 17,5 | 96 |
| ≥4 | | 20,8 | 95,9 | 27,0 | 94,4 |
| 5 | | 6,2 | 99,5 | 50 | 93,6 |

SCAP, Neumonía adquirida en la comunidad severa; PSI, Índice de severidad de neumonía; CURB-65, Confusión, Urea, Respiratory rate (frecuencia respiratoria), Blood pressure (presión sanguínea, y edad \geq 65 años.; AUC, Área bajo la curva

Todas las puntuaciones se dividieron como de bajo riesgo en comparación con medio / alto riesgo de la siguiente manera: a = valores para SCAP \geq 2; b = valores de PSI \geq clase IV; c = valores para CURB-65 \geq 2. Las letras del superíndice indican diferencias estadísticamente significativas por el test de McNemar (P <0,05) entre las

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Los pacientes hospitalizados identificados como de bajo riesgo según SCAP score tuvieron una mortalidad a 30 días (2,5%) en la cohorte externa similar a los pacientes de bajo riesgo identificados por el CURB-65 (2,7%) y el PSI (1,6%) (Tabla 4). Sin embargo, los pacientes identificados como bajo riesgo basado en la puntuación SCAP tuvieron menores tasas de ingreso en la UCI que los pacientes identificados como de bajo riesgo según el CURB-65 y el PSI para ambas cohortes. De los identificados como de bajo riesgo por las 3 reglas, sólo 1 de los 903 pacientes ambulatorios murió en la cohorte de validación interna, y nadie requirió ingreso en la UCI.

Tabla 4. Comparación de la predicción de mortalidad a los 30 días y la admisión en la UCI entre los pacientes de bajo riesgo de acuerdo a las tres reglas de predicción en la cohorte de validación externa

| Cohorte | Regla de predicción | No pacientes | Resultados estudiados | |
|------------------------------|---------------------|----------------|-----------------------|-----------------|
| | | | Mortalidad 30 días | Admisión en UCI |
| Validación externa n=712* | SCAP | 444/712 (62,4) | 11/444 (2,5) | 12/444 (2,7) |
| | PSI [†] | 372/709 (52,5) | 6/372 (1,6) | 18/372 (4,8) |
| | CURB-65 | 329/712 (46,2) | 9/329 (2,7) | 19/329 (5,8) |

UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; SCAP, Neumonía adquirida en la comunidad severa; PSI, Índice de severidad de neumonía; CURB-65, **C**onfusión, **U**rea, **R**espiratory rate (frecuencia respiratoria), **B**lood pressure (presión sanguínea, y edad \geq 65 años. Bajo riesgo, punto de corte aceptado como umbral para definir el grupo de bajo riesgo de acuerdo al diseño original del estudio (SCAP, 0-1; PSI, I-III; CURB-65, 0-1).

* Solamente pacientes hospitalizados

[†] En la validación externa hubo 3 casos perdidos para la evaluación del PSI.

Discusión

Las puntuaciones en el SCAP, una regla de predicción de nuevo desarrollo para pacientes con NAC estaban estrechamente correlacionadas con la mortalidad a 30 días en dos grandes cohortes de pacientes con NAC. SCAP score fue más preciso en la identificación de pacientes de bajo riesgo que el PSI y CURB-65. Estos hallazgos indican que SCAP score se puede utilizar para identificar a los pacientes con bajo riesgo de muerte que pueden considerarse para la atención ambulatoria.

La utilidad relativa de las diferentes reglas de predicción se está aún evaluando. En un estudio reciente, se demostró que el PSI tienen un poder discriminatorio para la predicción de la mortalidad a 30 días superior que el CURB-65.¹¹ Man et al¹² demostraron que el PSI tenía mayores sensibilidades y especificidades más bajas para predecir la mortalidad a los 30 días que el CURB-65, mientras que Busing et al.,¹³ y Capelastegui et al.,²⁴ encontraron que el PSI y el CURB-65 arrojaban predicciones equivalentes. Nuestro estudio confirma este último hallazgo, esta vez en dos diferentes cohortes, y muestra que el SCAP score es bastante similar al PSI y CURB-65 con respecto a la predicción de la mortalidad a los 30 días por neumonía. Las tres reglas presentaron altos valores predictivos negativos para la mortalidad a 30 días en todos los puntos de corte de la clase de riesgo. Nuestro estudio muestra también que SCAP score estratificó los pacientes de acuerdo al aumento del riesgo de mortalidad, con una AUC similar al PSI y CURB-65.

El PSI y el CURB-65 tuvieron sensibilidades ligeramente superiores que el SCAP score al predecir la mortalidad a los 30 días en la cohorte externa, pero el SCAP tuvo una significativamente mayor especificidad que el CURB-65 y el PSI. El AUC del PSI mostró ser mejor que el del SCAP y CURB-65. En la cohorte de validación externa todas las variables necesarias para cuantificar el PSI y CURB-65 se recogieron de forma explícita durante el período de inscripción. Sin embargo, las variables SCAP aunque se incluyeron en la base de datos no fueron recogidas en todos los casos, ya que la regla no había sido propuesta o publicada en ese

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

momento. Esto condujo a tener algunos valores no disponibles con respecto a la cohorte de validación interna.

Estudios anteriores han demostrado que el PSI puede subestimar la gravedad de la enfermedad, sobre todo en pacientes jóvenes sin enfermedades comórbidas.¹⁸ Nuestro estudio confirma estos hallazgos, ya que entre el 4-5% de los pacientes en las clases de bajo riesgo según el PSI requirieron ingreso en la UCI. Por el contrario, el PSI puede sobrestimar la gravedad de la enfermedad en un pequeño subgrupo de pacientes de alto riesgo que podrían ser manejados ambulatoriamente.²⁵ De hecho se observó que un sustancial número de pacientes en las clases de riesgo IV y V del PSI, fueron clasificados como de bajo riesgo por el SCAP score y podrían ser tratados con seguridad en casa. Muchos de ellos eran pacientes de edad avanzada con comorbilidades estables, cuya neumonía puede no haber sido particularmente grave.

El CURB-65 utiliza menos variables que el PSI, pero no incluye una evaluación formal de ciertos signos vitales, tales como hipoxemia. La hipoxemia ha sido calificada como muy importante en la decisión de hospitalización para pacientes con NAC.^{6,19,26,27} Un estudio reciente sugiere que el valor potencial de un cuidado temprano centrado en la aplicación de la oxigenación inmediatamente después de su llegada a la ED²⁸ mejora el pronóstico de estos pacientes. Por lo tanto, la inclusión de la hipoxemia como una herramienta de valoración de la gravedad de la NAC está probablemente justificada. Otros autores han cuestionado la utilidad de la CURB-65 en pacientes ancianos porque no evalúa el impacto de muchas enfermedades comórbidas en la mortalidad, y han argumentado que los nuevos criterios de edad, tales como la edad > 80 años, es un mejor predictor de pobres resultados que el más convencional de edad > 65 años.²⁹ La definición de la contribución de la edad es de vital importancia dada la creciente incidencia de la NAC grave entre las personas mayores, una población más vulnerable a esta enfermedad mortal³⁰.

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

SCAP score incluye 8 variables que aparecen en el CURB-65 y PSI, aunque les asigna diferentes pesos relativos. También incluye la afectación pulmonar multilobar en rayos-X. SCAP score es menos complicado que el PSI, incluye variables que no se encuentran en el CURB-65 y que también han demostrado mejorar la capacidad de predecir la gravedad de la NAC,^{19,20} y, como se refleja en este estudio, es más preciso que el CURB-65 en la identificación de pacientes de bajo riesgo que podrían beneficiarse de la atención ambulatoria.

Las diferencias en el comportamiento de estas tres reglas de predicción y sus predicciones de mortalidad a los 30 días son pequeñas y de relevancia clínica dudosa. El SCAP score clasifica una proporción significativamente mayor de pacientes con neumonía como de bajo riesgo, con potencial para la atención ambulatoria, que el PSI y CURB-65. Además, los pacientes identificados como de bajo riesgo basado en el SCAP tuvieron menos probabilidades de haber sido admitido en la UCI que aquellos señalados como de bajo riesgo por el PSI y el CURB-65 en la cohorte de validación externa. Así, el SCAP score parece ser mejor en la identificación de pacientes con neumonía con bajo riesgo de muerte y menos grave enfermedad que el PSI y el CURB-65.

En esta era actual de costos de atención de la salud crecientes, la decisión de hospitalizar adultos con NAC ha recibido una considerable atención. Esta decisión a menudo dicta el tipo de evaluación microbiológico y de laboratorio, la ruta y duración de la terapia con antibióticos, la intensidad de la observación clínica, y el uso de recursos médicos para esta condición. Las tasas de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad varían entre 22% y 42% en los países europeos, con un coste para el tratamiento como paciente hospitalizado 8 veces mayor que como paciente ambulatorio¹⁻³¹ Además, los pacientes prefieren ser tratados en su casa. Cuando se les preguntó directamente, el 80% de los pacientes con NAC de bajo riesgo prefirieron terapia ambulatoria³². También en los análisis de propensión ajustada, los pacientes de bajo riesgo tratados como pacientes ambulatorios tuvieron un retorno a las actividades habituales y a su trabajo más rápido que los ingresados en hospital.³³ Los pacientes identificados en este estudio como de bajo riesgo y

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

manejados de forma ambulatoria en la cohorte de validación interna tuvieron muy buenos resultados. En cualquier caso, los pacientes clasificados como de bajo riesgo por cualquier regla de predicción deben ser examinados de manera cuidadosa y global para detectar parámetros adicionales que pudieran sugerir un mal resultado en el corto plazo antes de ser dados de alta del servicio de urgencias.⁹

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Incluía una gran cohorte de pacientes hospitalizados y ambulatorios para la validación interna del SCAP score. La precisión y generalización de la regla está apoyada por su validación externa. Los pacientes eran evaluados usando únicamente datos fácilmente disponibles en el punto de la atención en el servicio de urgencias, donde se realizan las decisiones de tratamiento habituales. Esto hace que sea posible evaluar la utilidad del SCAP score como una herramienta para ayudar a los médicos del servicio de urgencias a determinar si un paciente requeriría ingreso hospitalario. Los pacientes fueron adultos no seleccionados, de todas las edades, atendidos en el servicio de urgencias de 4 hospitales generales con una amplia zona de influencia. Los datos de cada paciente se registraron de forma prospectiva, lo que nos permitió poder recoger la información clínica relevante.

Merecen consideración algunas limitaciones del estudio. La cohorte de validación externa incluyó sólo a pacientes hospitalizados. Vivir en un hogar de ancianos es un componente importante en la categoría de la atención de salud asociada a neumonía (HCAP) propuesto recientemente.³⁴ Teniendo en cuenta que el concepto de HCAP era publicado después de que se inició nuestro estudio, decidimos incluir a los pacientes que residen en hogares de ancianos, ya que el PSI, incluye esta variable en su score de predicción. Para evaluar si la inclusión de esta variable influyó en los resultados en la población total de NAC, los datos fueron analizados con y sin esta variable, para hacer las muestras más comparables al estudio CURB-65,⁸ no encontrándose diferencias.

En conclusión, una herramienta simple evaluación de la gravedad, el SCAP score, clasifica con precisión a los pacientes con NAC en diferentes grupos de manejo. El

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. J Infect. 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

SCAP es válido para predecir la mortalidad a 30 días entre los pacientes de bajo riesgo e identifica más pacientes como de bajo riesgo con potencial de atención ambulatoria. Perfeccionar un método para evaluar la gravedad de la NAC podría ayudar a mejorar la calidad de la atención y reducir los costes de forma segura. Se necesita más investigación en la forma de estudios prospectivos antes de que el SCAP score se implemente como una ayuda a la decisión para tratamiento ambulatorio de los pacientes. Mientras tanto, la consistencia de nuestros hallazgos sugiere que esta regla se puede aplicar con cierta confianza en la práctica habitual, mientras está en marcha una evaluación adicional.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de los miembros del personal de los diferentes servicios.

References

- 1- BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 Suppl. IV:1-64.
- 2- Alfageme I, Aspa J, Bello S, et al. Normativa para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-289
- 3- Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-1180
- 4- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, Fine MJ, Musher DM, Tenover FC. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-382.
- 5- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
- 6- Mandell L, Wunderink R, Anzueto A Et al . Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72
- 7- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–250.
- 8- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-382.
- 9- España PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:695-701.

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

- 10- Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2000;118:1339–1343.
- 11- Aujesky D, Auble TE, Yealy DM et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-392.
- 12- Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007;62:348-353.
- 13- Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, Brown GV. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61:419-424.
- 14- Ananda-Rajah MR, Charles PG, Melvani S, Burrell LL, Johnson PD, Grayson ML. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2007;4:1-8.
- 15- Renaud B, Coma E, Hayon J, Gurgui M, Longo C, Blancher M et al. Investigation of the ability of the Pneumonia Severity Index to accurately predict clinically relevant outcomes: a European study. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (9): 923-31
- 16- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL study investigators. Community-acquired pneumonia intervention trial assessing levofloxacin. *JAMA* 2000;283:749-55.
- 17- Yealy DM, Auble T, Stone R, Lave J, Meehan TP, Graff LG, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143(12):881-94.
- 18- Ewig S, de Roux A, Bauer T, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59:421-427.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

- 19- España PP, Capelastegui A, Gorordo I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1249-1256.
- 20- España PP, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of scores for predicting clinical relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;135:1572-1579.
- 21- Huang DT, Yealy DM. Decision rules and pneumonia: What are we "predicting," and for whom? *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1169-1170.
- 22- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29–36.
- 23- Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839–843.
- 24- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*.2006;27:151-157.
- 25- Marrie TJ, Huang JQ. Admission is not always necessary for patients with community-acquired pneumonia in risk classes IV and V diagnosed in the emergency room. *Can Respir J* 2007;14:212-216.
- 26- Levin KP, Hanusa BH, Rotondi A, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ et al. Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 2001;16:590-598.
- 27- Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest* 2007;131:1205-1215.
- 28- Blot SI, Rodríguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almirall J, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and

Capítulo 5 Resultados

Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.

mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2509-2514.

- 29- Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, et al. Lower respiratory tract infection outcomes are predicted better by an age>80 years than by CURB65. *Eur Respir J* 2008; 31:477-8.
- 30- Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA* 2005;294:2712-2719.
- 31- Bartolome M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortun V, Bassa J, et al. A population based study of the cost of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004;23(4):610-6.
- 32- Coley CM, Yh Li, Medsger AR, et al. Preferences for home vs.hospital care among low risk patients Community-acquiredPneumonia. *Arch Intern Med* 1996;156:1565-71.
- 33- Laberre J, Stone Ra, Obrosky DS, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia. *Chest* 2007;131:480-8.
- 34- Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ et al.Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-41

5.4.-EVALUCIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE CIERTOS BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y CARDIOVASCULARES, EN SOLITARIO Y ASOCIADOS A LAS REGLAS PRONÓSTICAS, EN RELACIÓN A LA ETIOLOGÍA Y LA GRAVEDAD DE LA NAC.

5.4.1.-Artículo 4: *“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community acquired pneumonia”*. *Eur J Clin Microbiol infect Dis*. 2012 Dec; 31(12).3397-405. IF=3,024 Q2

5.4.2.-Artículo 5: *“Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcome in community-acquired pneumonia”*. *Journal of Infection* (2015) 70: 457-466. IF=4.441 Q1

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

5.4.1.-Artículo 4: “Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community acquired pneumonia”.

Eur J Clin Microbiol infect Dis. 2012 Dec; 31(12).3397-405.

IF=3,024 Q2

Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia

¹Pedro P. España, MD, ¹Alberto Capelastegui, MD, PhD, ²Amaia Bilbao, MSc, ¹Rosa Díez, ³Fernando Izquierdo, MD, ⁴Mari Jose Lopez de Goicoetxea, ⁵Julio Gamazo, MD, ⁶Federico Medel, MD, ⁶Juan Salgado, MD, ⁶Iñaki Gorostiaga, MD, ⁷Jose M. Quintana, MD, PhD, on behalf of Population Study of Pneumonia (PSoP) Group.

¹Pneumology Service, Hospital Galdakao-Usansolo (Pedro P. España, Alberto Capelastegui, Rosa Díez), Galdakao, Bizkaia, España;

²Research Unit, Basurto University Hospital—Health Service. Research Network on Chronic Diseases (REDISSEC) (Amaia Bilbao), Bilbao, Bizkaia, España;

³Chemistry Service, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, Spain

⁴Microbiology Service, Hospital Galdakao-Usansolo (M. J. Lopez de Goicoetxea) Galdakao, Bizkaia, España;

⁵Emergency Service, Hospital Galdakao-Usansolo (Julio Gamazo), Galdakao, Bizkaia, España;

⁶General Practice Comarca Interior (Federico Medel, Juan Salgado, Iñaki Gorostiaga), Galdakao, Bizkaia, España;

⁷Research Unit, Hospital Galdakao-Usansolo—Health Service. Research Network on Chronic Diseases (REDISSEC) (José M. Quintana), Galdakao, Bizkaia, España.

Capítulo 5 Resultados

"Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia" Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

Presented as an abstract at the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Conference, Santander, Spain, June 2010.

Abstract

The aim of the present study is to evaluate the usefulness of two biomarkers—procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP)—in addition to the CURB-65 score for assessing the site of care and the etiology of non-severe community-acquired pneumonia (CAP). We conducted a prospective observational study from April 1, 2006, to June 30, 2007, in a single teaching hospital in northern Spain among patients with non-severe CAP. In addition to collecting data needed to determine the CURB-65 score, microbial cultures were taken and levels of PCT and CRP were measured. We compared the prognostic accuracy of these biomarkers with the CURB-65 score to predict hospitalization and microbial etiology using receiver operating characteristic (ROC) curves. A total of 344 patients with non-severe CAP were enrolled; 73 were admitted to the hospital and 271 were treated on an outpatient basis. An etiologic diagnosis was made for 44 %, with atypical pathogens predominating. Levels of PCT and CRP increased with increasing CURB-65 scores. Patients admitted to the hospital had higher PCT and CRP levels than outpatients ($p < 0.001$). For predicting hospitalization, PCT had a better area under the ROC curve (AUC) (0.81) than the CURB-65 score alone (0.77). For PCT plus the CURB-65 score, the AUC increased significantly from 0.77 to 0.83. In patients with bacterial CAP, the biomarker levels were significantly higher than among patients with atypical

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

or viral etiology ($p < 0.001$). PCT with a cut-off point of 0.15 ng/mL was the best predictor for bacterial etiology and for select patients eligible for outpatient care. In conclusion, levels of PCT and CRP positively correlate with increasing severity of CAP and may have a role in predicting both patients who can safely receive outpatient care and the microbial etiology in patients with low CURB-65 scores.

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of morbidity in the community and imposes a huge burden on health-care systems (1,2) in terms of visits to primary care physicians and emergency departments, hospital admissions, medical treatment, and follow-up care (3,4). In addition to knowing what of the most likely pathogen(s) infecting the patient, an assessment of the severity of his or her CAP is also needed to optimize therapeutic decisions about choice of antibiotic treatment and whether hospitalization or ambulatory care is most appropriate.

Several prognostic scoring systems, such as the CURB-65 Severity Score (5) have been developed to stratify risk of mortality in patients presenting symptoms consistent with CAP. Some of these instruments have been used to evaluate the pressing issue of identifying patients with CAP who can be safely treated as outpatients rather than requiring hospitalization (6). Many hospitalizations are inappropriate and can be avoided (7-10), yet there are limited and controversial data regarding whether patients at low risk of dying based on severity criteria require admission to the hospital (11) The complementary use of biomarkers has been proposed as one way to improve the accuracy of clinical severity scores (12,13).

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

Discriminating between typical and atypical bacterial pneumonia is an important step in accurately treating CAP. However, microbe-specific diagnosis of CAP is difficult in the regular clinical practice in patients with non-severe CAP. Chest X-rays and non-specific inflammatory markers have been used to separate presumably bacterial from viral infections but the results have been inconsistent (14). In outpatient treatment of CAP, the etiologic organism is usually not recognized, so empirical antibacterial treatment is used, generally directed toward the most likely causative pathogen. Guidelines for the management of CAP (15-17) vary in their antibacterial recommendations, a key difference among them being the need for specific coverage for atypical organisms. Narrow-spectrum antibiotics are often as effective as broad-spectrum agents, and cause less fewer adverse side effects (18). However, despite important developments in the last few years, current methods for identifying the causative pathogen(s) still have limitations. The use of biomarkers as early indicators of the degree of inflammatory response could aid in therapeutic decision-making (19-25).

The aim of our study was to evaluate the usefulness of two biomarkers—C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT)—alone and in combination with the CURB-65 score to 1) predict the etiology of CAP, 2) select patients eligible for outpatient care, and 3) understand how these biomarkers might be used in standard clinical practice.

Patients and methods

Setting and study population

We prospectively followed patients with diagnosis of non-severe CAP, who underwent an analysis of inflammatory biomarkers, included in an observational Population Study which was conducted from May 1, 2006, to Jun 30, 2007 and has been described in detail elsewhere (26). In brief, patients with non-severe CAP who were evaluated by a family physician (FP) associated with Galdakao-Usansolo Hospital or in the hospital's emergency department (ED) were eligible for the study. Galdakao-Usansolo Hospital is a 400-bed teaching hospital in the Basque Country (northern Spain) serving a population of 300,000 inhabitants. It belongs to the Basque Health Care Service network of public hospitals of the, which provides free unrestricted care to nearly 100% of the population.

Patients were excluded if they were known to have tested positive for the human immunodeficiency virus, were chronically immunosuppressed (defined as immunosuppression for solid organ transplantation, postsplenectomy, receiving <10 mg/day of prednisone or the equivalent for more than 30 days, treatment with other immunosuppressive agents, or neutropenia, i.e., $<1.0 \times 10^9/L$ neutrophils), or had been discharged from an acute care hospital, an on-site subacute care unit, or a palliative care facility within the previous 14 days, or were patients whose biomarkers were not available on the first day of diagnosis.

Capítulo 5 Resultados

"Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia" Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

Patients evaluated on weekends or holidays were also excluded because, for logistical reasons, it was not possible to obtain blood samples for the biomarker study or samples for etiological study on weekends and holidays.

All eligible patients were informed of the study goals and they or their legally authorized representatives gave informed consent to participate in the study. The project was approved by the hospital's ethics review board.

Definition of pneumonia

Community-acquired pneumonia was defined as pulmonary infiltrate on chest X-ray not known to be old plus symptoms consistent with pneumonia, including cough, dyspnea, fever, and/or pleuritic chest pain not acquired in a hospital or a nursing home residence. Confirmation of CAP required an X-ray finding suggestive of pneumonic infiltrate according to the criterion of two members of the research team (PPE, AC).

Non-severe pneumonia was defined as CAP with scores of 0, 1, or 2 on the CURB-65 Severity Score. Patients with CURB-65 scores of 3 or higher were not eligible for the study.

Data Collection

This study was not an intervention study requiring implementation of standardized criteria for admission and therapy of CAP. Instead, attending physicians decided admission and treatment based on their regular practice. For patients initially seen by

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

an FP, management of CAP was left to the FP's discretion, including antibiotic choice, need for hospital referral, and follow-up visit. Patients presenting to the emergency department were managed according to the hospital's regular clinical practice, and the final decision for hospitalization and antibiotic choice was left to the treating physician and his or her team. The same diagnostic tests performed at the emergency department (ED) were also performed for patients evaluated at urgent care facilities by FPs, except for blood cultures (only for patients evaluated at ED)

Measurements and management evaluation

Demographic and clinical data were collected from medical records by a study investigator using a written standardized questionnaire. The study investigators did not participate in decisions concerning treatment, hospitalization, or other aspects of patient management. The decisions regarding where and how to treat the patients were made by the attending physicians.

Clinical and demographic characteristics of each patient were recorded, along with all of the variables of the CURB-65 (Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, age \geq 65 years) score recorded within the first 4 hours after diagnosis.

CRP was measured in serum the same day it was drawn following the CRPLX (Roche Diagnostics) immunoturbidimetric method in a Cobas C-711 (Roche Diagnostics) autoanalyzer with analytical sensitivity of 1 mg/L. According to the manufacturer, the variation coefficients fluctuate between 0.5% and 2.5%. The test does not show significant interference from hemolysis, lipemia, or jaundice.

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

PCT was analyzed in EDTA blood plasma that had been stored at -20 °C until its analysis by a sandwich immunoanalysis based on TRACE® (Time-Resolved Amplified CRYPTATE Emission) methodology by Brahms AG, in a Kriptor® (Brahms AG) autoanalyzer. It does not show significant interference from hemolysis, lipemia, or jaundice.

The strategy for bacteriological diagnosis included cultures from airway secretions (sputum), two blood cultures (only for patients evaluated in the ED), urinary antigen test during the acute phase of the infection, and serological tests for atypical bacteria during the acute and resolution phases. Within three days after diagnosis of CAP, and again 4 to 6 weeks afterward, sera were collected and tested for the presence of IgG and IgM to *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumonia*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiella burnetii*, and *Legionella pneumophila*. Antibodies to *M. pneumoniae*, *C. burnetii*, and *L. pneumophila* were tested by immunofluorescent antibody assay and to *Chlamydomphila* spp by microimmunofluorescence assay. Tests to detect influenza virus types A and B, parainfluenza virus types 1 to 3, adenovirus, and respiratory syncytial virus were performed with monoclonal antibodies for direct immunofluorescence assay. Urine samples were stored at -70°C or -20°C until testing. The detection of *L. pneumophila* was performed by means of an enzyme immunoassay system and *Streptococcus pneumoniae* by means of an immunochromatographic membrane assay (Binax Inc; Scarborough, ME) in a nonconcentrated urine sample.

The two primary endpoints were need for hospitalization and microbial diagnosis.

Physicians could request and have at their disposal CRP levels when they managed the patients. However, when CRP was not requested it was retrospectively calculated. PCT was always retrospectively calculated.

Statistical analysis

Descriptive statistics included frequency tables for categorical variables; mean and standard deviation, or median and interquartile range (IQR), for continuous variables. Demographic and baseline clinical characteristics were compared between outpatients and inpatients. Chi-square and Fisher's exact tests were performed for the comparison of categorical variables, and the Student t-test or the nonparametric Wilcoxon tests were performed for continuous variables. The distribution of CURB-65 risk classes were compared within each etiologic agents by means of a Chi-square test for equality of proportions.

To compare biomarker levels based on the CURB-65 risk classes, as well as pathogens detected, the Kruskal-Wallis test was performed. The Wilcoxon test was used to compare biomarker levels between inpatients and outpatients.

The accuracy of each biomarker to predict hospitalization was determined by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (27). The predictive accuracy of the CURB-65 score was also estimated. Area under the ROC curve (AUC) values were compared using the non-parametric method described by Hanley and McNeil (28). We also tested whether the inclusion of each biomarker improved the performance of the CURB-65 score by comparing the AUC

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

values of the logistic regression models including each biomarker and CURB-65 to the model including CURB-65 scores only.

Finally, different cut-off points were considered for each biomarker to predict hospitalization, or typical bacterial etiology. To assess the predictive accuracy of each cut-off point, the odds ratios (OR), AUC values, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and positive likelihood ratios were calculated.

All effects were considered significant at $P < 0.05$. All statistical analyses were performed using SAS for Windows statistical software, version 8.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Results

A total of 344 patients with non-severe CAP were included in the study; 73 were admitted to the hospital and 271 were treated on an outpatient basis. In total, 198 patients were exclusively managed in primary care and 146 were evaluated in the ED. Table 1 lists the baseline characteristics of the cohort. The mean age was 53.49 years (SD = 18.82); 43% were female. 2.3% required readmission and two patients had to be admitted to the ICU. No patient died during the 30-day follow-up period (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with non-severe community-acquired pneumonia (i.e., CURB-65 scores of 0, 1, or 2).

| Patient and clinical characteristics | Outpatients (n=271) | Inpatients (n=73) | p-value |
|--|--------------------------------|------------------------------|----------------|
| Age (years), mean (SD) | 50.14 (17.69) | 65.88 (17.78) | <0.0001 |
| Women | 122 (45.02) | 25 (34.25) | 0.0987 |
| Comorbidities | | | |
| Cancer | 3 (1.11) | 4 (5.48) | 0.0392 |
| Liver disease | 4 (1.48) | 0 (0) | 0.5823 |
| Heart failure | 2 (0.74) | 1 (1.37) | 0.5122 |
| Respiratory rate ≥30 breaths/min | 1 (0.37) | 2 (2.74) | 0.1151 |
| Cerebrovascular disease | 2 (0.74) | 4 (5.48) | 0.0998 |
| Systolic blood pressure <90 mmHg | 0 (0) | 2 (2.74) | 0.0445 |
| Temperature <35 °C or >40 °C | 8 (2.95) | 1 (1.37) | 0.6905 |
| Laboratory and X-ray findings | | | |
| Blood urea nitrogen >30 mg/dL | 6 (2.21) | 11 (15.07) | <0.0001 |
| Glucose >250 mg/dL | 1 (0.37) | 4 (5.48) | 0.0080 |
| Hematocrit <30 % | 1 (0.37) | 0 (0) | 0.6032 |
| Sodium <130 mmol/L | 1 (0.37) | 4 (5.48) | 0.0080 |
| Pa _{O2} /F _I O ₂ <60 mmHg | 5 (1.85) | 40 (54.79) | <0.0001 |
| Arterial pH <7.35 | 0 (0) | 1(1.37) | 0.2122 |
| Pleural effusion | 1 (0.37) | 7 (9.59) | <0.0001 |
| Multilobar/bilateral X-ray | 7 (2.66) | 15 (20.55) | <0.0001 |

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

| Patient and clinical characteristics | Outpatients (n=271) | Inpatients (n=73) | p-value |
|---|------------------------|----------------------|---------|
| Severity of illness on admission | | | |
| CURB-65 score | | | <0.0001 |
| 0 | 182 (67.16) | 16 (21.92) | |
| 1 | 70 (25.83) | 27 (36.99) | |
| 2 | 19 (7.01) | 30 (41.10) | |
| Previous antibiotic use | 43 (16.54) | 17 (24.64) | 0.1214 |
| Anti-flu vaccination | 57(22.89) | 42(60.87) | <0.0001 |
| Anti-pneumococcal vaccination | 7(2.83) | 6(8.96) | 0.0370 |
| Etiologic diagnosis | | | <0.0001 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 3 (1.11) | 2 (2.78) | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 15 (5.54) | 24 (33.33) | |
| Atypical pathogens | 69 (25.46) | 6 (8.33) | |
| Virus | 15 (5.54) | 1 (1.39) | |
| Mixed ^a | 12 (4.43) | 5 (6.94) | |
| Unknown | 157 (57.93) | 34 (47.22) | |

CURB-65 score (Confusion, Uremia \geq 20mg/dl, Respiratory rate \geq 30 breaths/min; systolic Blood pressure $>$ 90mmHg, age $>$ 65 years). Mixed: Infections with two or more pathogens including: typical with atypical bacteria, and typical or atypical bacteria plus viruses (8 S pneumonia + 5 atypical bacteria + 3 virus, and 9 atypical bacterial+virus).

^aInfections with two or more pathogens, including: typical with atypical bacteria, and typical or atypical bacteria plus viruses (8 Streptococcus pneumoniae + 5 atypical bacteria + 3 virus, and 9 atypical bacteria + virus)

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Biomarker levels increased significantly ($p < 0.05$) with increasing CURB-65 scores (Table 2). Biomarker levels were lower in patients who had previously received antibiotic treatment in the index episode, as opposed to those who had not, although the relationship was not statistically significant (data not presented). Biomarker levels were not associated with reception of anti-influenza or anti-pneumococcal vaccines.

Median biomarker values were significantly higher ($p < 0.001$) in hospitalized patients than in outpatients (Table 2). In the analysis for prediction of hospitalization, the PCT alone had a higher AUC (0.81) than the CURB-65 score (0.77), although no significant differences were observed (Table 2). CRP showed a slightly lower AUC (0.73) for hospitalization than the CURB-65 score. The combination of one biomarker (PCT or CRP) and the CURB-65 score significantly improved the performance of the CURB-65 score's ability to predict hospitalization of CAP (Table 2).

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

Table 2. Relationship between biomarker level, CURB-65 risk class and hospitalization.

| | <i>n</i> | Biomarker | |
|--|----------|-------------------|-----------------------|
| | | PCT (ng/mL) | CRP (mg/L) |
| Total | 344 | 0.11 (0.06–0.37) | 92.40 (39.60–188.90) |
| CURB-65 score | | | |
| 0 | 198 | 0.09 (0.06–0.17) | 87.40 (40.05–162.40) |
| 1 | 97 | 0.16 (0.07–0.59) | 107.75 (29.60–182.40) |
| 2 | 49 | 0.54 (0.19–9.94) | 176.90 (50.10–304) |
| <i>p</i> -value | | <0.0001 | 0.0196 |
| Hospitalization | | | |
| Outpatient | 271 | 0.09 (0.06–0.19) | 82.60 (29.60–162.90) |
| Admitted | 73 | 0.49 (0.19–3.48) | 185.85 (84.70–304.40) |
| <i>p</i> -value | | <0.0001 | <0.0001 |
| AUC ^a | | 0.81 | 0.73 |
| AUC together with CURB-65 score ^b | | 0.82 ^c | 0.83 ^c |

Data are given as median (interquartile range). AUC: area under the curve ROC. PCT: Procalcitonin. CRP: C-reactive protein. CURB-65 (Confusion, Uremia ≥ 20 mg/dl, Respiratory rate ≥ 30 breaths/min; systolic Blood pressure > 90 mmHg, Age > 65 years)

AUC of CURB-65 individually was 0.77 for hospitalization.

* AUC for each biomarker individually.

** Combined AUC of CURB-65 and each biomarker.

† The inclusion of the biomarker significantly improves ($P < 0.0001$) the performance of the CURB-65 risk score.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

The number of tests performed, broken down by inpatient and outpatient groups, was as follows. Admitted patients: Urinary antigen: 98.6%; Blood cultures: 60.3%; Serological test 92%; Sputum: 23.3%. Outpatients: Urinary antigen: 91%; Blood cultures: 8,5%; Serological test 99%; Sputum 50%. An etiological diagnosis was performed on 153 patients (44.5%). Biomarker levels were not significantly different between patients with an etiological diagnosis and those without one ($p>0.05$). The main etiologic agents were atypical bacteria and pneumococcus. Atypical bacteria were predominant in outpatients. The distribution of etiologic agents is shown in Table 1. The distribution of CURB-65 risk classes according to etiologic agents is shown in Figure 1.

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

Figure 1

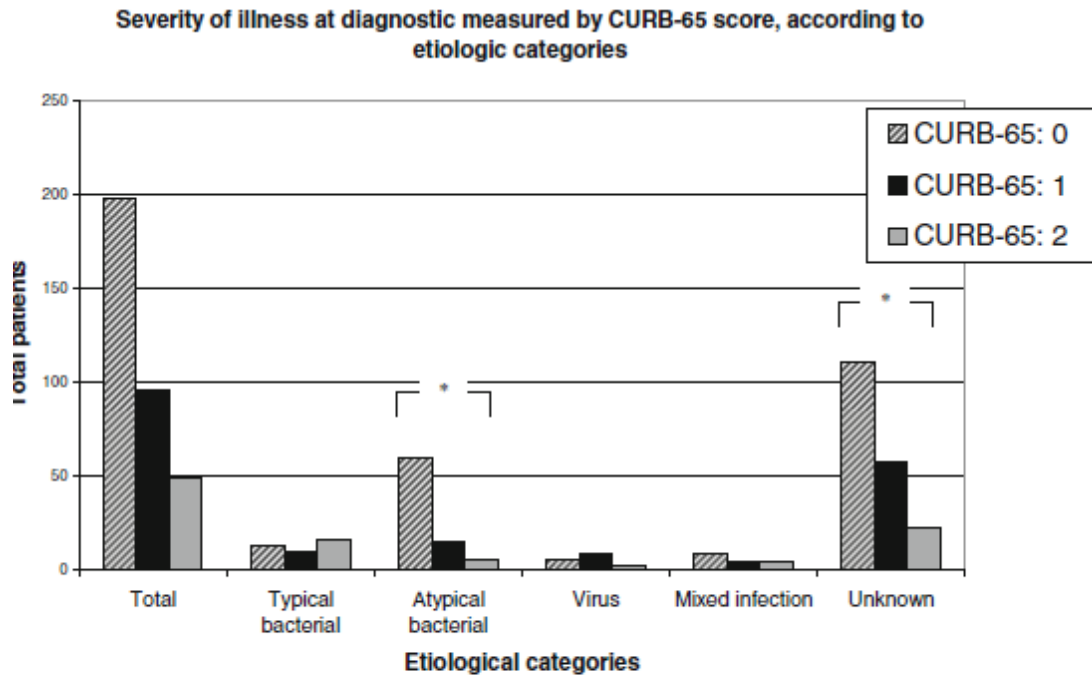


Fig. 1 Severity of illness at diagnosis measured by the CURB-65 score, according to etiologic categories. *Statistically significant differences detected by the Chi-square test for equality of proportions

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

The CURB-65 risk classes were distributed in a similar way between each pathogen category, except that among atypical agents the CURB-65 Class 0 was predominant. We found that, for discriminating CAP involving typical bacteria such as *S. Pneumoniae* from atypical bacteria and virus, PCT was the best biomarker, when compared with CRP and CURB-65 (Table 3). There were no significant differences between patients with atypical or viral etiology. Since CAP caused by “typical” bacteria usually implies a higher severity of disease, high levels of PCT and CRP in this setting might also indicate a worse prognosis rather than any specific microbial etiology. To evaluate the influence of etiology, we excluded patients with pneumococcal pneumonia and again compared biomarker levels. They remained significantly higher among hospitalized patients than among outpatients.

Table 3. Relationship between biomarker level and typical bacteria (n=153).

| | n | Biomarker | |
|--|-----|-------------------|-----------------------|
| | | PCT (ng/mL) | CRP (mg/L) |
| Etiology | | | |
| Typical bacteria | 47 | 1.06 (0.29–10.01) | 212.40 (82.20–337.40) |
| Atypical bacteria and virus | 106 | 0.09 (0.06–0.17) | 81.50 (39.75–147.05) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |
| AUC ^a | | 0.87 | 0.73 |
| AUC together with CURB-65 score ^b | | 0.84 ^c | 0.80 ^c |

Data are given as median (interquartile range). AUC: area under the curve ROC. PCT: Procalcitonin. CRP:C-reactive protein. CURB-65 (Confusion, Uremia \geq 20mg/dl, Respiratory rate \geq 30 breaths/min; systolic Blood pressure $>$ 90mmHg, Age $>$ 65 years)

^aAUC for typical bacterial diagnosis of CURB-65 was 0.70 .

^bAUC for each biomarker individually.

^cCombined AUC of CURB-65 and each biomarker.

[†] The inclusion of the biomarker significantly improves ($P < 0.0001$) the performance of the CURB-65 risk score.

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

The relationships between the pathogens identified as causing CAP and the antibiotics used for treatment are detailed in Table 4. Slightly more than half (51%) of patients were treated with levofloxacin; 26% of patients with atypical bacteria were treated with B-lactam antibiotics. All 16 patients with viral CAP were treated with antibiotics.

Table 4. Relationship between biomarker level and antibiotic therapy according to the identified etiologic categories.

| | Etiologic categories | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | Typical bacteria (n=39) | Atypical bacteria (n=80) | Viruses (n=16) | Mixed (n=17) | Unknown (n=191) |
| Biomarker | | | | | |
| PCT ^a (ng/mL) | 0.92 (0.22–10.87) | 0.08 (0.05–0.15) | 0.11 (0.06–0.59) | 0.54 (0.12–1.95) | 0.10 (0.06–0.24) |
| CRP ^b (ng/mL) | 224.35 (61.60–337.40) | 80.10 (39.60–126.20) | 99.50 (37.10–206.60) | 168.90 (50.10–231) | 91.70 (31.10–173) |
| Antibiotic | | | | | |
| Beta-lactam | 13 (33.33 %) | 21 (26.25 %) | 5 (31.25 %) | 3 (17.65 %) | 48 (25.13 %) |
| Macrolide | 3 (7.69 %) | 17 (21.25 %) | 4 (25 %) | 3 (17.65 %) | 34 (17.80 %) |
| Beta-lactam + macrolide | 3 (7.69 %) | 1 (1.25 %) | 0 (0 %) | 1 (5.88 %) | 5 (2.62 %) |
| Levofloxacin | 19 (48.72 %) | 37 (46.25 %) | 7 (43.75 %) | 10 (58.82 %) | 102 (53.40 %) |

Data are given as median (interquartile range) for biomarker and as frequency (percentage) for antibiotic. PCT: Procalcitonin. CRP: C-reactive protein. Antibiotic treatment in 7 patients was different than that reflected in the table

Typical bacterial: 39 *Streptococcus pneumoniae*. Atypical: 5 *Legionella pneumophila*, 15 *Chlamydia pneumoniae*, 28 *Mycoplasma pneumoniae* and 25 *Coxiella burnetii*. Viruses: 3 *Influenzae*, 6 *parainfluenzae* and 7 *influenzae-parainfluenzae* types. Mixed: Infections with two or more pathogens including: typical with atypical bacteria, and typical or atypical bacteria plus viruses (8 *S pneumoniae* + 5 atypical bacteria + 3 virus, and 9 atypical bacterial+virus).

* Statistically significant differences between pneumococcus and atypical; pneumococcus and virus; pneumococcus and unknown.

† Statistically significant differences between pneumococcus and atypical; pneumococcus and unknown.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

The performance characteristics of biomarkers were estimated for various cut-off points. The optimal cut-off concentration that showed the highest prognostic accuracy (highest sensitivity and specificity) in predicting hospitalization and etiologic pathogen is shown in Table 5. PCT with a cut-off point of 0.15 ng/ml had the best AUC for predicting both hospitalization and typical bacterial infection. 18% of hospitalized patients had PCT < 0.15 ng/ml.

Table 5. Predictive power of biomarkers with cut-off points of 0.15 mg/L for PCT and 125 ng/mL for CRP for hospitalization and etiologic pathogen.

| | OR (95 % CI) | p-value | AUC | S | E | PPV | NPV | PLR |
|--------------------------|--------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Hospitalization | | | | | | | | |
| PCT | | | | | | | | |
| ≥0.15 ng/mL | 10.40 (5.40–20.04) | <0.0001 | 0.76 | 81.94 | 69.62 | 42.75 | 93.30 | 2.70 |
| CRP | | | | | | | | |
| ≥125 mg/L | 3.84 (2.14–6.90) | <0.0001 | 0.66 | 64.52 | 67.89 | 33.61 | 88.36 | 2.01 |
| Typical bacterial | | | | | | | | |
| PCT | | | | | | | | |
| ≥0.15 ng/mL | 21.67 (7.74–60.67) | <0.0001 | 0.81 | 88.64 | 73.53 | 59.09 | 93.75 | 3.35 |
| CRP | | | | | | | | |
| ≥125 mg/L | 4.01 (1.85–8.65) | 0.0004 | 0.666 | 63.41 | 69.79 | 47.27 | 81.71 | 2.10 |

OR = Odds-ratio; AUC = Area under the curve ROC; S = Sensitivity; E = Specificity VPP = Positive predictive value; VPN = Negative predictive value; PLR = Positive likelihood ratio.

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

Discussion

In a prospective cohort of 344 patients with non-severe CAP, early measurement of PCT and CRP improved the predictive value of the CURB-65 Severity Score for hospitalization and the PCT provided useful additional diagnostic information on bacterial etiology.

Several severity assessment tools (5,29-31) have been developed to guide the initial treatment for patients with CAP. Of these, the CURB-65 Severity Score (5) has been proposed as being simpler to calculate than the Pneumonia Severity Index (30) to decide the most appropriate site of care, although this score is not ideal by itself (32). Such scoring systems measure the physiological effect of the infection on the host, not the microbial and inflammatory mechanisms of the injury response. Including biomarkers that assess inflammation may provide objective, individualized prognostic and etiologic information (12,13, 34).

Most of the biomarker studies conducted to date in patients with CAP have evaluated their ability to predict short-term and long term mortality (35-39). Interestingly, a low level of PCT has been associated with low mortality even in patients at high risk according to their PSI score (37). Kruger et al. found that PCT levels, but not CRP levels, markedly increased with the severity of CAP measured by the CRB-65 score (38). In this study, low levels of PCT were associated with low mortality across all CRB-65 classes. In contrast to most other studies, we investigated the concentration of biomarkers in non-severe pneumonia. An important question in this regard is whether the usefulness of inflammatory biomarkers for predicting CAP severity is

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

limited to high-risk groups, or whether biomarkers could be used to help determine the hospitalization among CAP patients with low clinical severity scores.

Our results confirmed findings from previous studies showing that PCT is a good predictor of CAP severity and has high diagnostic accuracy for differentiating between bacterial and nonbacterial CAP in a low-risk patient cohort (23,24) Adding PCT or CRP to the CURB-65 score demonstrated improved performance with regards to determining the site of care compared to the CURB-65 score alone.

In a selected population of CAP patients at low risk for complications, levels of CRP, PCT, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (ANP) were higher in inpatients than those treated on an ambulatory basis (40). Of note, in that study a single ANP measurement was more accurate than CRP and PCT at predicting appropriate hospital admission, with a cut-off point of >135 pmol/L best for identifying low-risk CAP patients who should be hospitalized. In our study, PCT with a cut-off point of >0.15 ng/mL provided the best guide for identifying hospital admission. Below a PCT of 0.15 ng/mL, the need for hospital admission was very unlikely. Outpatient management of selected patients with non-severe CAP is safe, and may be associated with reduced hospital costs and complications. In our study, almost 18% of patients who were treated as inpatients and had $PCT < 0.15$ ng/ml would have been appropriate for outpatient treatment.

The widespread use of antibiotics for bacterial CAP is contributing to antibiotic resistance. Biomarkers that can identify nonbacterial infections may reduce prescription of antibiotics. The results of our study indicate that patients with typical

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:3397–3405

bacterial etiologies showed significantly higher levels of PCT and CRP than patients with atypical and viral etiologies, much as has been seen in other studies (23,41). For example, Masia et al. found that a biomarker such as PCT may play a role in predicting microbial behaviour in patients with low PSI scores, but did not find this among patients with higher PSI scores (23). Kruger et al. found significantly higher PCT and CRP concentrations in patients with classic bacterial etiologies compared to those with atypical bacteria (41). In this study the researchers used a PCT cut-off point of 0.1 ng/mL to differentiate pneumococcal etiology from atypical or viral etiology and reported an odds ratio of 8.3. In our study, a PCT cut-off point of >0.15 ng/mL was associated with an odds ratio of 21.7 for pneumococcal etiology.

In outpatient treatment of CAP, the etiologic organism is usually not recognized. Thus, guided by microbial patterns described for the risk categories, therapy generally includes empirical antibacterial treatment directed toward the most likely causative pathogen. British and Swedish medical societies (16,42) recommend B-lactam antibiotics for treating CAP patients with low-risk CURB-65 scores. Our results suggest that a substantial number of low-risk patients with atypical or viral etiology would not be covered by B-lactam antibiotic treatment. Kruger and colleagues found (41), as we did, that PCT and CRP levels are highest in patients with typical bacterial etiology, but are not capable of differentiating between atypical and viral cases. As technology for molecular tests using polymerase chain reaction (PCR) has become commercially available, combining a positive PCR test for a respiratory virus with the measurement of a serum biomarker such as PCT in patients with CAP could identify individuals who can be managed without antibiotics or treated with antiviral

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

medication if the results of these two tests were of low PCT level and a positive PCR test for virus, as Niederman has suggested (43).

The overuse (or inappropriate use) of antibiotics in viral infections and the inappropriate selection of the antibiotic in atypical bacterial cases may be associated with increases in antibiotic resistance. The measurement of a biomarker such as PCT could help reduce the use of broad-spectrum antibiotics such as levofloxacin. It could also help reduce antibiotic use (44-45) and safely shorten the duration of antibiotic therapy in low-risk outpatients with CAP (46).

Optimal management of CAP should be based on familiarity with the most likely pathogens causing the condition in each patient, along with an assessment of the potential severity of the episode to determine the appropriate care site. Biomarkers can play an important role in this process by gauging the potential severity of CAP and differentiating bacterial CAP from atypical and viral infections. The use of biomarkers such as PCT and CRP along with tools like the CURB-65 score can safely decrease the proportion of patients admitted to the hospital for treatment and can also help adjust and reduce the use of antibiotics.

Limitations

Limitations of our study include the small cohort size and the fact that patients were not evaluated individually to assess the appropriateness of hospitalization. Instead, these data were extracted from the medical record after the evaluation. However, this should not have a significant impact on the findings, since the judgments of the

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

participating physicians were reasonably accurate in determining admission. Another limitation is that the etiology of CAP was unknown in 56% of cases. Not all microbiological tests were performed on the whole population and cases of unknown etiology may correspond to underdiagnosed viruses or bacteria. The low sensitivity of microbiological tests reflects the findings of other studies (22,42).

Conclusions

High levels of the biomarkers procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were associated with higher rates of hospital admission for CAP in patients at low risk for developing severe CAP according to their CURB-65 scores. Adding these biomarker levels to CURB-65 scores improves the predictive power for deciding hospital admission. Using these biomarkers in the evaluation of patients with CAP also provides useful diagnostic information to help clinicians optimize empirical therapy. Further work is needed to establish which biomarkers and what cut-off points are the most effective, either alone or in conjunction with clinical risk scores. Validation of our findings in clinical practice is needed to determine whether use of these biomarkers improves outcomes for patients with CAP.

Statement of interest

No conflict of interest was declared

Acknowledgement

We appreciate the support of the Direction of Comarca Interior and Galdakao Hospital, and the staff members of the different services. We also wish to thank Mr. Patrick J. Skerrett for his assistance editing the manuscript.

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:3397–3405

BIBLIOGRAPHY

1. Lim WS, Woodhead M, On behalf of the British Thoracic Society. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. *Thorax* Jun;66(6):548-9. Epub 2011 Apr 17.
2. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010 Sep 22 epub ahead of print.
3. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994,18:501-515.
4. Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, et al. Medical outcomes and antimicrobial cost with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997, 278:32-9.
- 5.- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003 May 56:296-301.
6. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:165-172.
7. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003 Apr;21(4):695-701.
8. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med* 1998; 158:1350-1356.
9. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia: CAPITAL Study Investigators:

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. JAMA 2000; 283:749-755.

10. Chalmers JD, Akram AR , Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011 Apr;37(4):858-64.

11. Labarere J, Stone RA, Obrosky S, et al. Comparison of Outcomes for Low-Risk Outpatients and Inpatients with Pneumonia. A Propensity-Adjusted Analysis. Chest. 2007 Feb; 131(2):480-8.

12. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. Thorax 2009;64:556-558

13- Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Critical Care 2010,14:203

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

15. Menendez R, Torres A, Aspa J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2010;46(10):543-558.

16. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. Pneumonia Guidelines Committee og BTS Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009;64(Suppl III):iii1-iii55.

17. Mandell LA, Wunderink RG , Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007 Mar1; 44(Suppl 2):S27-72.

Capítulo 5 Resultados

"Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia" *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:3397–3405

18. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, et al. Safety and efficacy of CURBE65-guided antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Antimicrob Chemother*. 2011 Feb; 66(2):416-23.
19. Flanders SA, Stein J, Shochat G et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *American Journal of Medicine* 2004;116(8):529-535
20. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39(2):206-217.
21. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010;48:2325-2329.
22. Gilbert DN. Procalcitonin as a Biomarker in respiratory Tract Infection. *Clinic Infect Dis*. 2011 May; 52 Suppl 4:S346-50.
23. Masia M, Gutierrez F, Shum C, et al. Usefulness of Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia According to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest* 2005 Oct; 128(4):2223-9.
24. Prat C, Dominguez J, Andreo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006 Mar; 52(3): 169-77.
25. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, et al. Division of Internal Medicine, University Hospital Basel. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Mar; 29(3):269-77.
26. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

and outcomes in primary and hospital care. *J Infect.* 2010 Nov; 61(5):364-71. Epub 2010 Aug 6.

27. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.

28. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43

29. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1102–1108

30. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 336:243-250.

31. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. 2006 *Am J Respir Crit Care Med* Dec 1; 174:1249-1256.

32. Aliberti S, Ramirez J, Cosentini R, et al. Low CURB-65 is of limited value in deciding discharge of patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2011 Nov;105(11):1732-8

33. Ronan D, Nathawani D, Davey P, et al. Predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia and low CURB-65 scores. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(9):1117-24.

34. Blasi F, Stolz D, Piffer F. Biomarkers in lower respiratory tract infections. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23(6):501-507.

35. Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009 Jul; 64(7):587-91.

Capítulo 5 Resultados

“Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia” Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:3397–3405

36. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1426-1434.
37. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk Prediction with Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008 Jul; 52(1):48-58.
38. Krüger S, Ewig S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008; 31(2):349-55.
39. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, et al. Midregional Proadrenomedullin as a Prognostic Tool in Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2009 Sep; 136(3):823-31.
40. Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, et al. Accuracy of C- reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010 May; 36(5):799-809.
41. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP-Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009 Jul;1210:65.
42. Hedlund J, Stralin K, Orqvist A, et al. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2005;37(11-12):791-805
43. Niederman MS. Viral community-acquired pneumonia: if we do not diagnose it do not treat it, can it still hurt us? *Chest* 2010;138(4):811-

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

- 44.- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1):84-93.
45. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. A simple procalcitonin-guided strategy results in safe reductions of antibiotic use in patients with symptoms of acute respiratory tract infections in primary care. *Eur Respir J* 2010 Febr. 25.
46. Long W, Deng X, Zhang Y, et al. Procalcitonin-guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community acquired pneumonia. *Respiralogy*. 2011 Jul;16(5):819-24.

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

5.4.2.-Artículo 5: “Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcome in community-acquired pneumonia”.

Journal of Infection (2015) 70: 457-466.

IF=4,441 Q1

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in heterogeneous group of patients with community-acquired pneumonia.

Pedro P. España^a, Alberto Capelastegui^a, Carmen Mar^b, Amaia Bilbao^c, José M. Quintana^d, Rosa Diez^a, Cristobal Esteban^a, Edurne Bereciartua^b, Unai Unanue^b, Ane Uranga^a

a Pneumology Service, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, Spain

b Biochemistry Service, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, Spain

c Research Unit, Basurto University Hospital (Osakidetza) – Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Bilbao, Bizkaia, Spain

d Research Unit, Hospital Galdakao-Usansolo – REDISSEC, Galdakao, Bizkaia, Spain

KEYWORDS: Community-acquired pneumonia; Biomarkers; Procalcitonin; C-reactive protein; Pro-adrenomedulin

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

Abstract

Background: Evaluate the usefulness of biomarkers—procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and proadrenomedullin (pro-ADM)—combined with prognostic scales (PSI, CURB-65 and SCAP score) for identifying adverse outcomes in patients with community-acquired pneumonia (CAP) attending at an Emergency Department (ED).

Methods: Prospective observational study in a teaching hospital among patients with CAP. In addition to collecting data for the prognostic scales, samples were taken at the ED for assessing PCT, CRP and pro-ADM levels. Using receiver operating characteristics curves, we compared the prognostic accuracy of these biomarkers with severity scores to predict pneumonia related complications.

Results: A total of 491 patients with CAP were enrolled, 256 being admitted to the hospital and 235 treated as outpatients. Admitted patients had higher biomarker levels than outpatients ($p < 0.001$). The SCAP score and pro-ADM level had the best AUCs for predicting pneumonia related complications (0.83 and 0.84, respectively). Considering SCAP score plus pro-ADM level, the AUC increased significantly to 0.88. SCAP score class 0 or 1 with a pro-ADM level < 0.5 ng/mL was the best indicator for selecting patients for outpatient care.

Conclusions: A new risk score combining SCAP score with pro-ADM level is useful to classify severity risk in CAP patients and hence supporting decision-making on hospital admission.

Keywords: community-acquired pneumonia; biomarkers; procalcitonin; C-reactive protein; pro-adrenomedullin

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of morbidity in the community and imposes a huge burden on healthcare systems (1, 2). A key step in the management of CAP is the initial assessment of the severity of disease. This severity has to be identified as soon as possible, ideally at the initial presentation of the patient. An accurate assessment helps the clinician determine the site of care. To support this decision and, hence, reduce the rate of unnecessary hospital admission, validated clinical prediction rules offer a useful tool.

Several prognostic scoring systems, including the PSI (3) and CURB-65 (4) severity scores, have been developed to stratify risk of mortality in patients presenting with CAP. We developed a clinical prediction rule for severe CAP, called the severe community-acquired pneumonia (SCAP) score (5). It has been validated for the prediction of mortality in patients at low risk of mortality (6). Some of these instruments have been used to address the challenge of identifying patients with CAP who can be safely treated as outpatients rather than requiring hospitalization (7), and yet there are limited and controversial data regarding whether patients at low risk of dying based on severity criteria require admission to hospital (8). The clinical staff should be able to recognize patients in need of any type of intensified monitoring and treatment, that is to say, patients who present with or are at risk of developing complications (9). Early identification and treatment of complications, especially in the Emergency Department (ED), may improve short-term mortality (10). However, the above are static scores and do not provide information on the host inflammatory response. The complementary use of biomarkers has been proposed as one way to improve the accuracy of clinical severity scores (11, 12). The use of biomarkers as early indicators of the strength of the inflammatory response could aid therapeutic decision making (13-19). Current data indicate that a combination of a clinical score with a biomarker will yield the best predictions (20, 21).

The aim of our study was to evaluate the usefulness of inflammatory biomarkers, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and proadrenomedullin (pro-

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

ADM), alone and in combination with the aforementioned prognostic scores (PSI, CURB-65 and SCAP scores) to select patients eligible for outpatient care and to be able to recognize patients in need of any type of intensified monitoring or treatment.

Patients and methods

Setting and study population

We prospectively followed consecutive patients with a diagnosis of CAP who visited the hospital ED and underwent an analysis of inflammatory biomarkers on the first day, between July 1, 2008, and July 31, 2009. Galdakao-Usansolo Hospital is a 400-bed teaching hospital in the Basque Country (Spain), hospital of reference that serves a population of 300,000. It is one of the networks of public hospitals of the Basque Health Service, which provides free unrestricted care to nearly 100% of the population.

Definition of pneumonia

CAP was defined as pulmonary infiltrate on chest X-ray not known to be old plus symptoms consistent with pneumonia, including cough, dyspnea, fever, and/or pleuritic chest pain not acquired in a hospital, a nursing home or residence. Confirmation of CAP required X-ray findings suggestive of pneumonic infiltrate in the judgment of two members of the research team (PPE, AC).

Patients were excluded if they were known to be positive for the human immunodeficiency virus; were chronically immunosuppressed (defined as immunosuppression for solid organ transplantation, postsplenectomy, receiving 10mg/day of prednisone or the equivalent for more than 30 days), were on other immunosuppressive agents, or had neutropenia, i.e., $<1.0 \times 10^9/L$ neutrophils); or had been discharged from an acute care hospital, an on-site subacute care unit, or a palliative care unit within the previous 14 days, as well as any patients for whom biomarkers were not available on the first day of diagnosis.

All eligible patients were informed of the study goals and they or their legally authorized representatives gave informed consent to participate in the study. The project was approved by the hospital's ethics review board.

Data Collection

This study was not an intervention study requiring implementation of standardized criteria for admission and therapy of CAP. Instead, attending physicians decided admission and treatment based on their usual practice. Specifically, patients presenting to the ED were managed in accordance with the hospital's usual clinical practice, and the final decision for hospitalization and antibiotic choice was taken by the treating physician and his or her team.

Measurements and management evaluation

Demographic and clinical data were collected from medical records by a study investigator using a written standardized questionnaire. Patient follow-up lasted for 90 days after enrolment with the goal of evaluating possible complications arising during that period of time. Outpatients were evaluated at 3-5th day by the attending physician. In addition, there is a direct on-line computer program between the attending physician and the specialist in order to solve doubts about patients' evolution or even to ask for a new evaluation if needed. Both, outpatients and inpatients, were evaluated at 30 days in a specific medical consultation and if they could not, they were contacted by telephone.

Clinical and demographic characteristics of each patient were recorded, along with all of the variables of the PSI (20 variables), CURB-65 (5 variables) and SCAP (8 variables) scores recorded within the first 4 hours after diagnosis. Pulseoximetry was performed to patients initially attended as not severe. If pulseoximetry (without supplemental oxygen) was higher than 92%, blood gas analysis was not performed and pO₂ and pH values were considered normal. PSI, CURB-65 and SCAP score classes were assigned according to the original author designations (3-5). All patients were treated empirically with antibiotics in accordance with local practice guidelines (22).

CRP was measured in serum using an immunoturbidimetric method in a Cobas 6000c autoanalyzer (Roche Diagnostics) with an analytical sensitivity of 1 mg/L and coefficients of variation obtained in routine (one run daily) of 4.85% (9.33 mg/L) and 5.61% (40.63 mg/L). Serum for analysis of PCT was stored at -80°C

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

until processing by an electrochemiluminiscence immunoassay in a Cobas 6000e autoanalyzer (Roche Diagnostics) with an analytical sensitivity of 0.02 ng/mL and coefficients of variation obtained in routine (one run daily), 3.26% (0.51 ng/mL) and 4.72% (9.48 ng/mL). Likewise, EDTA-plasma samples for pro-ADM analysis were stored at -80°C until processing; the measurement was based on a time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) technology sandwich-style immunoassay in a Kryptor (Brahms AG) (23), with analytical sensitivity of 0.05 nmol/L and coefficients of variation obtained in routine (one run daily), 3.78% (0.74 nmol/L) and 3.76% (4.51 nmol/L) . No significant interference from haemolysis, lipemia, or jaundice has been observed for any of these three tests, for CRP, PCT or pro-ADM.

Most CRP levels were measured the same day the sample was drawn as attending physicians were able to request this from ED to guide patient management. When CRP had not been requested, it was measured retrospectively. For all patients, PCT and Pro- ADM were analysed blindly and retrospectively.

The endpoint was prediction of pneumonia related complications, which was defined as presence of respiratory failure (PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio <250), acute renal failure (creatinine >2 mgr/100ml), shock (systolic blood pressure <90 mm Hg and need of vasopressors), ICU admission, mechanical ventilation, therapeutic failure (as defined previously (24), complicated pleural effusion and outpatients readmission (initially managed as outpatients).

Statistical analysis

Descriptive statistics included frequency tables, and mean and standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR). Demographic and baseline clinical characteristics, as well as outcomes were compared between patients with biomarkers and those without them, and between outpatients and inpatients. Chi-square and Fisher's exact tests were performed for the comparison of categorical variables, and the Student's t-test or the nonparametric Wilcoxon tests for the comparison of continuous variables.

To compare biomarker levels according to presence or not of pneumonia related complications, the nonparametric Wilcoxon test was again used. Logistic regression

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

models were also constructed to study the prediction of the outcome by each biomarker. The accuracies of each biomarker to pneumonia related complication was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) (25). The predictive accuracy of each severity score (PSI, CURB-65, and SCAP) was also estimated. AUC values were compared between biomarkers and between severity scores, using the nonparametric method described by Hanley and McNeil (26). In addition, we tested whether the inclusion of each biomarker improved the performance of the PSI, CURB-65 or SCAP scores (as continuous variables) by comparing the AUC values of the logistic regression models including each biomarker and severity score to the model based only on severity scores.

On the basis of this analysis, we selected the best combination of biomarker and severity score for predicting pneumonia related complications. Then, the severity score was categorized into 3 risk levels (low, medium, and high), and cut-points for the biomarker were established as follows (27): first, separate logistic regression models for predicting pneumonia related complications were fitted with the biomarker levels as the covariate, within each of the severity risk categories. Predicted and observed probabilities were plotted within deciles of the biomarker and the goodness-of-fit was assessed with the Hosmer-Lemeshow test. Considering these results, we chose two biomarker cut-off values which meaningfully identified patients as low or high risk. Thus, patients were also classified in three risk levels according to the biomarker.

Finally, the categorized severity score and the categorized biomarker, both of them in three risk categories, were used to compile an algorithm in decision-tree form by means of classification and regression trees (CART) analysis (28). We developed a classification tree considering pneumonia related complications as the dependent variable, and the categorical biomarker and severity score as independent variables. For each node of the decision tree, we provided the prediction of pneumonia related complications.

Based on this classification tree, which combines the categorized biomarker and the categorized severity score, a new risk score was developed. We compared the

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

proportion of each outcome according to the new risk score by means of the chi-square test or the Fisher's exact test. Further, the accuracy of the new risk score to predict pneumonia related complications was assessed by calculating the AUC. In addition, we attempted to validate the new risk score by K-fold cross-validation (29).

All effects were considered significant at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using SAS for Windows statistical software, version 9.2 (SAS Institute Carey, NC), except for the CART analysis and the K-fold cross-validation for which the S-Plus 2000 (MathSoft, 1999) and R© version 2.13.0 software were used, respectively.

Results

In the recruitment period, 613 patients were diagnosed with CAP in the ED. Among them, 491 met the criteria for inclusion in the study cohort, including blood samples having been collected within the first 24 hours. There were no significant differences in any variables between the patients with and without biomarkers. Of the 491 patients, 256 were treated as inpatients and 235 as outpatients. Table 1 lists the baseline characteristics of the cohort. Pneumonia related complications were found in 68% of inpatients and 11.5% of outpatients ($p < 0.0001$). 30 day mortality was significantly higher for subjects who developed pneumonia related complications (14.9%) than for those who did not (1.7%) ($p < 0.0001$).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics in the prospective cohorts (only with biomarker)

| <i>Characteristics</i> | Total cohort (N=491) | Inpatient (N=256) | Outpatient (N=235) | P value* |
|---|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <i>Demographic variables</i> | | | | |
| Age < 50 years | 165 (33.6) | 36 (14.1) | 129 (54.5) | <0.0001 |
| Age ≥80 years | 135 (27.5) | 110 (43) | 25 (10.6) | <0.0001 |
| Women | 181 (36.9) | 89 (34.8) | 92 (39.2) | 0.315 |
| <i>Antibiotic pretreatment</i> | 114 (23.2) | 57 (22.3) | 57 (24.3) | 0.602 |
| <i>Comorbidity</i> | | | | |
| Cancer | 18 (3.7) | 14 (5.5) | 4 (1.7) | 0.027 |
| Liver disease | 10 (2) | 7 (2.7) | 3 (1.3) | 0.343 |
| Congestive heart failure | 29 (5.9) | 23 (9) | 6 (2.6) | 0.003 |
| Cerebrovascular disease | 45 (9.2) | 36 (14.1) | 9 (3.8) | <0.0001 |
| Renal disease | 25 (5.1) | 23 (9) | 2 (0.9) | <0.0001 |
| Chronic obstructive lung disease | 69 (14.1) | 61 (23.8) | 8 (3.4) | <0.0001 |
| Diabetes mellitus | 53 (10.8) | 45 (17.6) | 8 (3.4) | <0.0001 |
| <i>Physical exam</i> | | | | |
| Altered mental status | 60 (12.2) | 57 (22.3) | 3 (1.3) | <0.0001 |
| Pulse > 125/min | 49 (10) | 38 (14.8) | 11 (4.7) | 0.0002 |
| Respiratory rate > 30/min | 29 (5.9) | 26 (10.2) | 3 (1.3) | <0.0001 |
| Systolic blood pressure < 90 mmHg | 9 (1.8) | 7 (2.7) | 2 (0.9) | 0.179 |
| Diastolic blood pressure ≤ 60 mmHg | 89 (18.4) | 55 (21.5) | 34 (14.9) | 0.059 |
| Temperature < 35°C or > 40°C | 3 (0.6) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 0.613 |
| <i>Laboratory and x-ray findings</i> | | | | |
| Blood urea nitrogen > 30 mg/dl | 104 (21.2) | 88 (34.4) | 16 (6.8) | <0.0001 |
| Blood urea nitrogen > 20 mg/dl | | | | |
| Glucose > 250 mg/dL | 21 (4.3) | 20 (7.8) | 1 (0.4) | <0.0001 |
| Hematocrit < 30 | 16 (3.3) | 13 (5.1) | 3 (1.3) | 0.018 |
| Sodium < 130 mmol/l | 16 (3.3) | 14 (5.5) | 2 (0.9) | 0.004 |
| PaO ₂ /FiO ₂ <250 mg/dl | 136 (27.7) | 120 (46.9) | 16 (6.8) | <0.0001 |
| Arterial pH < 7.35 | 24 (4.9) | 20 (7.8) | 4 (1.7) | 0.002 |
| Pleural effusion | 38 (7.7) | 28 (10.9) | 10 (4.3) | 0.006 |
| Multilobar/Bilateral X-ray | 63 (12.9) | 54 (21.1) | 9 (3.9) | <0.0001 |
| <i>Scores: PSI/CURB-65/SCAP</i> | | | | |
| PSI: I-III | 325 (66.2) | 111 (43.4) | 214 (91.1) | <0.0001 |
| CURB-65 score: 0-1 | 284 (57.8) | 92 (35.9) | 192 (81.7) | <0.0001 |
| SCAP score: 0-1 | 353 (71.9) | 133 (52) | 220 (93.6) | <0.0001 |
| <i>Outcomes</i> | | | | |
| Pneumonia related complications | 201 (40.9) | 174 (68) | 27 (14.5) | <0.0001 |
| In-hospital mortality | 20 (4.1) | 20 (7.8) | — | — |
| 30-day mortality | 35 (7.1) | 33 (12.9) | 2 (0.9) | <0.0001 |

Data are given as frequency (percentage).

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

SCAP: Severe Community -Acquired Pneumonia score; PSI:Pneumonia Severity Index; CURB-65: Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age \geq 65 years

Pneumonia related complications: defined as presence of respiratory failure (PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio <250), acute renal failure (creatinine >2 mgr/100ml), shock (systolic blood pressure <90 mm Hg and need of vasopressors), ICU admission, mechanical ventilation, therapeutic failure, complicated pleural effusion, outpatients readmission (initially managed as outpatients)

Levels of the biomarkers PCT and pro-ADM were significantly higher in patients who developed pneumonia related complications (Table 2).

Table 2. Relation between biomarkers and the outcome (n=491)

| | N patients | BIOMARKER | | |
|--|---------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | | PCT | CRP | ProADM |
| Pneumonia related complications | | | | |
| Yes | 201 | 0.49 (0.13 – 3.11) | 175.60 (62.10 – 297.60) | 1.51 (1.02 – 2.14) |
| No | 290 | 0.15 (0.07 – 0.51) | 144.40 (71.20 – 246.40) | 0.69 (0.51 – 1) |
| <i>p-value</i> | | <i><0.0001</i> | <i>0.1838</i> | <i><0.0001</i> |

Data are given as median (interquartile range) unless otherwise stated. PCT: procalcitonin; CRP: C-reactive protein; pro-ADM: proadrenomedullin. Pneumonia related complications: defined as presence of respiratory failure (PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio <250), acute renal failure (creatinine >2 mgr/100ml), shock (systolic blood pressure <90 mm Hg and need of vasopressors), ICU admission, mechanical ventilation, therapeutic failure, complicated pleural effusion, outpatients readmission (initially managed as outpatients)

In the analysis of performance for predicting developed pneumonia related complications, the SCAP score had higher AUC (0.830) than the CURB-65 score and similar to the PSI (Table 3). Regarding biomarkers, pro-ADM had significantly higher AUC (0.835), than CRP and PCT for predicting the outcome (Table 3).

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

Table 3. Predictive ability of severity scores and biomarkers for the pneumonia related complication

| Predictive values of severity scores | Odds ratio (95% CI) | p-value | AUC (95% CI) |
|---|----------------------------|----------------|--|
| SCAP ⁽¹⁾ | 4.87 (3.71 – 6.40) | <0.0001 | 0.830 (0.791 – 0.868) ⁽²⁾ |
| PSI ⁽²⁾ | 2.91 (2.42 – 3.51) | <0.0001 | 0.829 (0.790 – 0.867) ⁽²⁾ |
| CURB-65 ⁽³⁾ | 2.87 (2.33 – 3.54) | <0.0001 | 0.786 (0.746 – 0.827) ^(1,2) |
| Predictive values of biomarkers | Odds ratio (95% CI) | p-value | AUC (95% CI) |
| PCT ⁽¹⁾ | 1.09 (1.04 – 1.14) | 0.0010 | 0.677 (0.626 – 0.728) ^(2,3) |
| CRP ⁽²⁾ | 1.001 (1 – 1.003) | 0.0330 | 0.535 (0.500 – 0.590) ^(1,3) |
| Pro-ADM ⁽³⁾ | 9.11 (5.76 – 14.40) | <0.0001 | 0.835 (0.798 – 0.871) ^(1,2) |

CI: Confidence interval; AUC: Area under the ROC curve; SCAP: Severe Community -Acquired Pneumonia; PSI: Pneumonia Severity Index; CURB-65: Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age \geq 65 years. PCT: procalcitonin; CRP: C-reactive protein; pro-ADM: proadrenomedullin Both biomarkers and severity scores are analyzed as continuous variables. Odds ratios indicate the risk of developing pneumonia related complications per unit increase in the severity score or biomarker. Superscript numbers indicate statistically significant differences in AUC values between the three severity rules for the outcome, and between the three biomarkers.

Pneumonia related complications: defined as presence of respiratory failure (PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio <250), acute renal failure (creatinine >2 mgr/100ml), shock (systolic blood pressure <90 mm Hg and need of vasopressors), ICU admission, mechanical ventilation, therapeutic failure, complicated pleural effusion, outpatients readmission (initially managed as outpatients)

When adding one of the biomarkers, PCT or pro-ADM, to one of the prognostic scores in a joint logistic model, a significant improvement was observed in the performance of the ability of the PSI, CURB-65 and SCAP scores to predict pneumonia related complications. In contrast, the inclusion of the CRP biomarker only improves the performance with PSI score. The combination of SCAP score and pro-ADM yielded the highest predictive accuracy (AUC=0.879), followed by the combination of PSI score and pro-ADM level (AUC=0.868) (Table 4).

Table 4. Nested model comparison to check whether adding a biomarker level to the severity score significantly changed the power for predicting pneumonia related complications (n=491)

| | AUC | p-value |
|-------------------|-------|---------|
| SCAP | | |
| SCAP | 0.830 | Ref. |
| SCAP + PCT | 0.858 | 0.0010 |
| SCAP + CRP | 0.841 | 0.0691 |
| SCAP + Pro-ADM | 0.879 | <0.0001 |
| PSI | | |
| PSI | 0.829 | Ref. |
| PSI + PCT | 0.845 | <0.0001 |
| PSI + CRP | 0.841 | 0.0052 |
| PSI + Pro-ADM | 0.868 | <0.0001 |
| CURB-65 | | |
| CURB-65 | 0.786 | Ref. |
| CURB-65 + PCT | 0.807 | 0.0008 |
| CURB-65 + CRP | 0.790 | 0.0927 |
| CURB-65 + Pro-ADM | 0.846 | <0.0001 |

AUC: Area under the ROC curve

SCAP: Severe Community-Acquired Pneumonia score; PSI: Pneumonia Severity Index; CURB-65:

Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years.

PCT: procalcitonin; CRP: C-reactive protein; pro-ADM: proadrenomedullin

Pneumonia related complications: defined as presence of respiratory failure (PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio <250), acute renal failure (creatinine >2 mgr/100ml), shock (systolic blood pressure <90 mm Hg and need of vasopressors), ICU admission, mechanical ventilation, therapeutic failure, complicated pleural effusion, outpatients readmission (initially managed as outpatients)

p-value shows whether the inclusion of each biomarker improved the performance of the PSI, CURB-65 or SCAP scores (as continuous variables) by comparing the AUC values of the logistic regression models including each biomarker and severity score to the model based only on severity scores.

To establish cutoff values for the pro-ADM biomarker, SCAP score was first categorized into the following three risk classes: 0, 1, and >1. Based on the logistic regression models describing pneumonia related complications by pro-ADM level within each of the three risk severity classes, the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test showed no evidence for miscalibration in the plots ($p > 0.05$). For patients within the low risk SCAP class 0, patients in the lowest three pro-ADM deciles approximately corresponding to a pro-ADM level <0.50 nmol/L, the expected rate of pneumonia related complication was less than 6%, while it increased to more than 18% in the highest decile. Within the high risk SCAP classes 2-4, the expected rate of pneumonia related complication increased to more than 40% in

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

the highest three deciles of pro-ADM levels (approximately corresponding to a pro-ADM level of >2.0 nmol/L).

Based on the categorized SCAP score in three risk levels (0, 1, and >1), and the categorized pro-ADM biomarker using the previous cut-offs (<0.5 , $0.5-2$, and >2), the decision tree was derived using the CART analysis, and a new risk score combining SCAP and pro-ADM risk classes was derived (Figure 1): a patient was considered as risk class 1 (low risk) if SCAP=0 or SCAP=1 with pro-ADM <0.50 nmol/L; risk class 2 (medium risk) if SCAP=1 and pro-ADM $0.50-2.0$ nmol/L; and risk class 3 (high risk) if SCAP=1 and pro-ADM >2.0 nmol/L, or SCAP >1 .

Comparison of each outcome for the three risk classes with the new score is shown in Table 5. Among the 253 (53.7%) patients in risk class 1 of the new score, the rate of pneumonia related complications was 15% but 0% for 30 day mortality, while 73.9% were treated as outpatients, with 6 patients (3.2%) requiring admission later during the 30 days following their initial treatment. At the other end of the spectrum, out of the 148 (31.4%) patients in high risk class 3, 82.4% developed pneumonia related complications, and their 30 day mortality rate was 19.6%. Regarding this high risk group (class 3), using a cut-off of pro-ADM >2 nmol/L for those patients with SCAP > 1 , the rates of pneumonia related complications and 30 day mortality increased to 97.8% and 34.8%, respectively. Of these 148 patients in the high risk class 3, 14 were treated as outpatients, 100% had a pro-ADM level ≥ 0.5 nmol/L, and 35.7% required hospitalization afterwards. The new risk score showed good discriminatory ability (AUC, 0.823; 95% CI, 0.786 – 0.860), in addition to the good results showed by the *K*-fold cross-validation which had an AUC (95% CI) of 0.783 (0.737 – 0.829).

Patients with SCAP=0 and Pro-ADM <0.5 did not die nor have relevant complications, only 2 of them were readmitted outpatients that did not show any other subsequent complication. On the other hand, among patients with SCAP=0 and Pro-ADM >0.5 , three of them were admitted to ICU, one presented shock, 4 suffered renal failure and 2 needed pleural drainage for complicated effusion

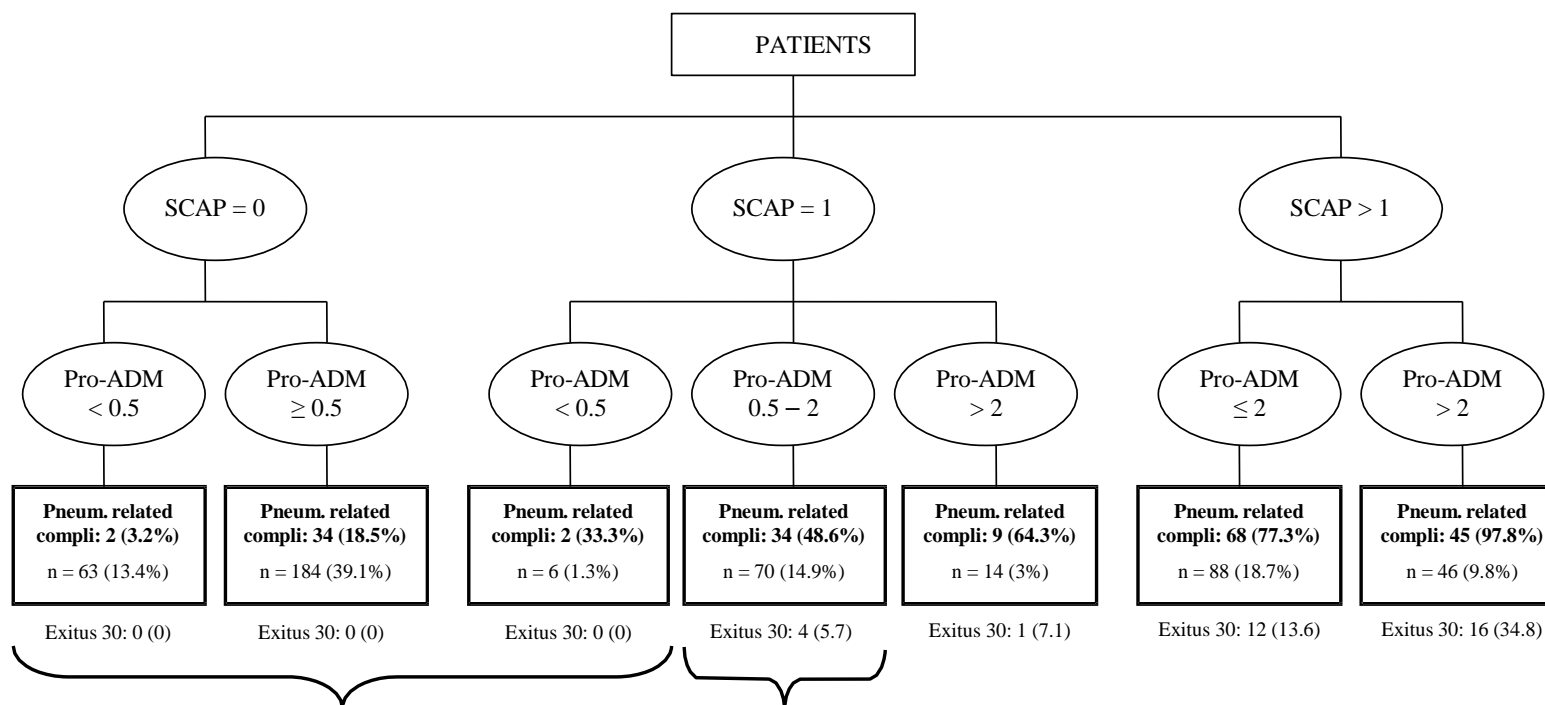
Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

pleural. Patients with any degree of SCAP and Pro-ADM <0.5 did not die nor have mayor complications, such as ICU admission, shock, or need for mechanical ventilation.

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

Figure 1. Classification trees for predicting pneumonia related complications based on SCAP risk classes and pro-ADM biomarker classes.



Information included in each final node (squares) is the prediction of pneumonia related complications (yes or no), and the sample size in that node with the percentage of the entire corresponding sample in brackets. Below each final node the frequency (percentage) of observed pneumonia related complications and 30-day mortality are shown. Based on this classification tree, a new risk score was derived as follows: a patient was considered as risk class 1 (low risk) if SCAP=0 or SCAP=1 and pro-ADM <0.5 nmol/L; risk class 2 (medium risk) if SCAP=1 and 0.5 ≤ pro-ADM ≤ 2.0 nmol/L; and risk class 3 (high risk) if SCAP=1 and pro-ADM >2.0 nmol/L, or SCAP >1. Pneumo. Related compli.: Pneumonia related complications, defined as presence of respiratory failure (PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio <250), acute renal failure (creatinine >2 mgr/100ml), shock (systolic blood pressure <90 mm Hg and need of vasopressors), ICU admission, mechanical ventilation, therapeutic failure, complicated pleural effusion, outpatients readmission (initially managed as outpatients)

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Table 5. Pneumoniae related complications and mortality performance according to the new risk score combining the SCAP severity score and pro-ADM.

| Outcomes | New risk score classes based on SCAP and pro-ADM [*] | | | p-value | AUC (95% CI) | Validation [†] AUC (95% CI) |
|---------------------------------------|---|--------------------------|---------------------------|---------|-----------------------|---|
| | Risk class 1 (n = 253) | Risk class 2 (n = 70) | Risk class 3 (n = 148) | | | |
| Pneumonia related complication | 38 (15) | 34 (48.6) | 122 (82.4) | <0.0001 | 0.823 (0.786 – 0.860) | 0.783 (0.737 – 0.829) |
| ICU Admission | 3 (1.2) | 1 (1.4) | 10 (6.8) | 0.0071 | | |
| Mechanical ventilation | 0 (0) | 0 (0) | 4 (2.7) | 0.0208 | | |
| Shock | 2 (0.8) | 1 (1.4) | 6 (4.1) | 0.0815 | | |
| Renal failure | 5 (2) | 3 (4.3) | 39 (26.4) | <0.0001 | | |
| Respiratory failure | 24 (9.5) | 31 (44.3) | 105 (71) | <0.0001 | | |
| Therapeutic failure | 9 (3.6) | 9 (12.9) | 21 (14.2) | 0.0003 | | |
| Complicated pleural effusion | 2 (0.8) | 0 (0) | 2 (1.4) | 0.8050 | | |
| Readmission [‡] | 6 (3.2) | 1 (4.8) | 5 (35.7) | <0.0001 | | |
| 30 day mortality | 0 (0) | 4 (5.7) | 29 (19.6) | <0.0001 | | |

Data are given as frequency (percentage) unless otherwise stated.

AUC: Area under the ROC curve; CI: Confidence interval; SCAP: Severe Community-Acquired Pneumonia; pro-ADM: proadrenomedullin; PCT: procalcitonin

^{*} New risk score classes based on SCAP and proADM are defined as follows: a patient was considered as risk class 1 (low risk) if SCAP=0 or SCAP=1 with pro-ADM <0.50 nmol/L; risk class 2 (medium risk) if SCAP=1 and pro-ADM 0.50–2.0 nmol/L; and risk class 3 (high risk) if SCAP=1 and pro-ADM >2.0 nmol/L, or SCAP >1.

[†]Only for outpatients

[‡]The accuracy of the new risk score to predict severe sepsis measured by the AUC was validated by K-fold cross-validation. Pneumonia related complications: defined as presence of respiratory failure (PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio <250), acute renal failure (creatinine >2 mgr/100ml), shock (systolic blood pressure <90 mm Hg and need of vasopressors), ICU admission, mechanical ventilation, therapeutic failure, complicated pleural effusion, outpatients readmission (initially managed as outpatients)

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

Discussion

In a prospective cohort of 491 patients with CAP, the pro-ADM level measured on admission was significantly correlated with clinical severity scores and improved these scores by providing an additional margin of safety. Specifically, early measurement of pro-ADM improved the predictive value of the clinical scores for pneumonia related complications, which may translate into better triage decisions.

Several severity assessment tools (3-5) have been developed to guide the initial management of patients with CAP. However the usefulness of other available scores has not been extensively reviewed. In our study, the SCAP score was more accurate at identifying pneumonia related complications than the CURB-65 score, and similar to the PSI. The SCAP score is less complicated than the PSI, and it includes variables not found in the CURB-65 that have been demonstrated to improve the ability to predict CAP severity (6, 24).

The assessment of biomarkers is becoming recognised as an effective way to improve the prognostic accuracy of clinical scores. Most of the biomarker studies conducted to date in patients with CAP have evaluated the ability of CRP and PCT to predict mortality (20, 21, 30). Interestingly, a low level of PCT has been associated with low mortality even in patients at high risk according to their PSI score (31). Menendez et al.(21) also reported that adding CRP levels to PSI and CURB-65 scores improves the prediction of 30-day mortality. Kruger et al (20) found that low levels of PCT, but not CRP, were associated with low mortality across all CRB-65 classes. Lately, there have been studies in which cardiovascular biomarkers such as pro-ADM have been found to have better predictive value than CRP or PCT.

Several studies have underlined that Pro-ADM shows better predictive power than CRP and PCT and improves the prognostic value of the established risk scores in CAP. For example, Christ-Crain et al (32) reported that the combination of pro-ADM and the PSI score improves mortality prediction. Subsequently, Huang et al

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

(33) again found that high pro-ADM levels allow additional risk stratification within the group classed as high –risk class by the PSI. In another study, Kruger et al (34), show that pro-ADM was the best marker for predicting survival of CAP patients, among six other cardiovascular and inflammatory biomarkers and the CRB-65 score, and it also added prognostic information to the CRB-65 for predicting short- and long-term mortality. Albrich et al. demonstrated that a new CURB65-A risk score combining CURB-65 risk class with pro-ADM cut-off values accurately predicts adverse events and mortality in patients with CAP. In two other studies, Schuetz el al (35) and Bello et al. (36), the addition of pro-ADM to the PSI and CURB-65 scores significantly improved the prediction of serious complications and mortality in hospitalized patients.

In contrast to most other studies, we investigated the concentration of biomarkers in patients with different severity as measured by three different prognostic scores, adding the SCAP score, to the best-known PSI and CURB-65, since it showed better predictive ability properties than the other risk scores. Also we included in our study not only hospitalized patients but outpatients as well. Since most studies do not include outpatient with CAP, the results can not be extrapolated to this group.

In this study, combining the pro-ADM level ($<0.5\text{nmol/L}$) with the SCAP score identified a subgroup of patients who were at low risk of pneumonia related complications. Outpatient management of selected patients with non-severe CAP is safe, and may be associated with reduced hospital costs and lower rates of complications. In our study, almost 30% of patients who were treated as inpatients and had low risk, categorized according to the decision tree, would have been recommended for outpatient treatment. However, individuals classed as high risk ($\text{SCAP}>1$) and with high levels of biomarkers ($\text{pro-ADM}>2\text{nmol/L}$) had a markedly increased risk of pneumonia related complications and death; this would justify their admission to ICU, after deciding whether treatment restrictions should be applied. The case of the intermediate risk category is more problematic, because the corresponding rate of pneumonia related complications was 48.6%

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. J Infect. 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

while the 30 day mortality was 5.7%. These patients may benefit from serial pro-ADM level assessments during the initial course of hospitalization, to be able to identify patients in need of more intensive monitoring or treatment. The great usefulness of pro-ADM was to select patients for outpatient care. Patients with any degree of SCAP and Pro-ADM<0.5 did not die or have mayor complications, such as ICU admission, shock, or need for mechanical ventilation.

One notable strength of our study was to have included outpatients and inpatients diagnosed with CAP during the study period, allowing us to extrapolate our conclusions to the whole population of ED patients. Furthermore, the internal validation of the new risk score performed by cross-validation is another strength of this study, although an external validation is still required. Validation of a new score in other settings is essential to be considered as a useful tool in clinical practice.

Our study has certain limitations, because includes only one centre so, though our sample characteristics match to those of other studies, generalization of the results should be viewed with caution. It is possible that the study sample did not reflect the full spectrum of adverse outcomes that can occur in the evolution of CAP, for example decompensation of comorbidities was not included. Patients should be routinely assessed for unstable or decompensated comorbidities as their presence may indicate the need for more monitoring and specific treatment strategies.

Conclusions

Early identification of patients with non-severe CAP is essential because most of these patients benefit from outpatient care. In ED setting, biomarkers as pro-ADM could be a complementary tool together with clinical prognostic scores for the right identification of patients at risk of developing complications. The correlation of pro-ADM levels with SCAP score offer additional risk stratification in low and high-risk class CAP patients.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Authors' contribution: Study concept and design: PPE,AC,JMQ. Acquisition of data: PPE, RS, CE, CM, EB AU. Analysis and interpretation of data: PPE, AC, AB, JMQ, CE. Drafting of the manuscript: PPE, AC, AB, JMQ, CE,AU.

Critical revision of the manuscript: for important intellectual content: All authors. Statistical analysis: AB, JMQ. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' Disclosures of Potential Conflict of Interest.

All authors completed the Disclosures of Potential Conflict of Interest form, Potential Conflicts of Interest form. There is not potential conflict of interest.

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

REFERENCES

1. Lim WS, Woodhead M, On behalf of the British Thoracic Society. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. *Thorax* 2011 Apr 17 epub ahead of print.
2. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010 Sep 22 epub ahead of print.
- 3.- 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 336:243-250.
- 4.- 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 May 56:296-301.
- 5.- España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. 2006 *Am J Respir Crit Care Med* Dec 1; 174:1249-1256.
- 6.- España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Bilbao A, Diez R, Pascual S, et al. Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2010 Feb;60(2):106-13. Epub 2009 Dec 2.
- 7.- Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:165-172.
- 8.- Labarere J, Stone RA, Obrosky S, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of Outcomes for Low-Risk Outpatients and Inpatients with

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

- Pneumonia. A Propensity-Adjusted Analysis. Chest. 2007 Feb; 131(2):480-8.
- 9.- Ewig S, Woodhead M, Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2011 Feb;37(2):214-23. Epub 2010 Nov 16.
- 10.- Pereira JM, Paiva JA, Rello J. Severe sepsis in community-acquired pneumonia- Early recognition and treatment. Eur J Intern Med 2012;23(5):412-419
- 11.- Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. Thorax 2009;64:556- 558
- 12.- Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Critical Care 2010,14:203
- 13.- Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. American Journal of Medicine 2004;116(8):529- 535
- 14.- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases 2004;39(2):206-217.
- 15.- Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. J Clin Microbiol 2010;48:2325-2329.
- 16.- Gilbert DN. Procalcitonin as a Biomarker in respiratory Tract Infection. Clinic Infect Dis. 2011 May; 52 Suppl 4:S346-50.
- 17.- Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E ,et al.

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

Usefulness of Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia According to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest* 2005 Oct; 128(4):2223-9.

18.- Prat C, Dominguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006 Mar; 52(3): 169-77.

19.- Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, Albrich W, Bürgi U, Maurer M, et al. Division of Internal Medicine, University Hospital Basel. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Mar; 29(3):269-77.

20.- Krüger S, Ewig S, Marre R, Richter K, von Baum H, Suttorp N ,et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008; 31(2):349-55.

21.- Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009 Jul; 64(7):587-91.

22.- Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Guidelines for diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41(5):272- 289.

23.- Caruhel P, Mazier C., Kunde J, Morgenthaler N, Darbouret B. Homogeneous time- resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S KRYPTOR. *Clinical Biochemistry* 2009; 42:725–728.

24.- España PP, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, et al.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia.

Chest.2009 Jun;135(6):1572-9. Epub 2009 Jan 13.

25. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1982;143:29-36.

26. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology 1983;148:839-43

27.- Albrich WC, Dusemund F, Rügger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. BMC Infect Dis. 2011 May 3;11:112.

28.- Zhang H, Singer B. Recursive partitioning in the health sciences. 1999 Springer- Verlag New York, Inc.

29.- Hastie T, Tibshirani R, and Friedman J. (2009). The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference and Prediction. Springer, New York.29.-

Steyerberg EW. (2009). Clinical Prediction Models. Springer-Verlag, New York.

30.- Blasi F, Stolz D, Piffer F. Biomarkers in lower respiratory tract infections. Pulm Pharmacol Ther 2010;23(6):501-507.

31.- Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA , Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk Prediction with Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. Ann Emerg Med. 2008 Jul; 52(1):48-58.

32.- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. Crit Care. 2006;10(3):R96. Epub 2006 Jun 28.

Capítulo 5 Resultados

Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2015 May;70(5):457-66. Epub 2014 Dec 11

33.- Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional Proadrenomedullin as a Prognostic Tool in Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2009 Sep; 136(3):823-31.

34- Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T; German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long- term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Dec 1;182(11):1426-34. Epub 2010 Jul 16.

35.- Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care.* 2010;14(3):R106. Epub 2010 Jun 8.

36.- Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J.* 2012 May;39(5):1144-55. Epub 2011 Nov 10.

6.-DISCUSION:

Capítulo 6 Discusión

El reconocimiento de la existencia de una significativa variabilidad en la práctica clínica y la creencia de que los cambios en el proceso de cuidado de los pacientes con NAC pueden suponer mejoras en los resultados, ha llevado al desarrollo de diferentes GPC para el manejo de la NAC. Al ser la NAC una enfermedad común, con historia natural bien conocida, una provisión de cuidados bien definida y un tratamiento eficaz y consensuado internacionalmente, sorprende encontrar una considerable variabilidad en la administración de cuidados y en su tratamiento tanto entre los diferentes países como entre hospitales de un mismo país (11,12). La magnitud sanitaria de esta enfermedad y la necesidad de corregir la variabilidad observada justifican el establecimiento e implementación de guías de práctica clínica.

Con el objetivo de disminuir la variabilidad en la práctica clínica, se inició en el año 2000 el desarrollo y posterior implementación de una GPC en el servicio de urgencias del hospital de Galdakao. Los resultados conseguidos en una intervención comparativa entre un antes y un después de la implementación de un GPC en nuestro hospital, junto con un grupo de control externo, muestran que la implementación de la GPC mejoró tanto el proceso de cuidado como los resultados finales, por encima de las tendencias seculares (18).

Siguiendo con esta investigación, y dado que la evaluación de la gravedad del paciente diagnosticado de NAC es un componente clave, y el punto de partida para establecer el tratamiento y decidir el tipo de cuidados a aplicar, se vio la necesidad de desarrollar una nueva regla de predicción, tratando de mejorar y adaptar a las características de nuestra población las reglas ya existentes, y que fuera capaz de discriminar no sólo pacientes con alto riesgo de mortalidad si no aquellos subsidiarios de una mayor monitorización y tratamiento más agresivo.

Como hemos podido ir comprobando, muchos pacientes en el momento del diagnóstico pueden no manifestarse como graves, o su gravedad podría pasar desapercibida. Especialmente en este tipo de casos, y en los pacientes graves en general, un retraso en la identificación de la gravedad del caso y,

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

consecuentemente, un tratamiento y unos cuidados subóptimos en el periodo que transcurre entre la llegada al hospital y su traslado a la UCI se asocia con un aumento en la mortalidad (33). Parece evidente que la identificación precoz de los pacientes más graves y la de aquellos que rápidamente van a agravarse, puede permitirnos intervenir precozmente con la estrategia adecuada, como puede ser la ubicación del paciente en la planta de hospitalización o en la UCI o en la unidad de cuidados respiratorios intermedios (UCRI), para que los pacientes puedan beneficiarse del cuidado y la observación propios de cada sitio y de esta manera, potencialmente, mejorar los resultados.

Bajo esta premisa se desarrolló en el año 2006 una regla predictiva de gravedad, la SCAP score (Severity Community Acquired Pneumonia score) (21) que fue derivada y posteriormente validada para la predicción de mortalidad intrahospitalaria y/o necesidad de ventilación mecánica y/o shock séptico (artículo 1). Esta regla utiliza 8 variables: En el análisis multivariante se otorga una puntuación a cada variable, pudiéndose desglosar en 2 variables mayores (pH arterial $< 7,3$ y Tensión arterial sistólica < 90 mmHg) y 6 variables menores (confusión o estado mental alterado; frecuencia respiratoria > 30 /minuto; urea > 30 mg/dl; pO₂ arterial < 54 mmHg o pO₂/FiO₂ < 250 mmHg; edad > 80 años; y afectación multilobar en la Rx de tórax). La regla de predicción mostró un buen poder discriminativo con un AUC de 0.92. Se sugiere que los pacientes con > 10 puntos o lo que es lo mismo, con la presencia de una variable mayor ó 2 menores deberían ingresar para una mayor monitorización, y el resto podrían ser tratados de forma ambulatoria. El valor principal de esta regla es su habilidad en identificar pacientes con mayor necesidad de monitorización y tratamiento más agresivo después de la primera valoración en la urgencia. El modelo tuvo mayor poder discriminativo para predecir NAC grave que el CURB-65, PSI y la ATS modificada. El SCAP score es menos complicado que el PSI, manejando 8 variables en lugar de 20 y por otro lado añade variables al CURB-65 que han demostrado su habilidad para predecir la gravedad como son el pH, pO₂ y Rx multilobar. Dada la similitud de las variables pronósticas del modelo con estas 2

Capítulo 6 Discusión

reglas más universalmente utilizadas y publicadas previamente, sugieren que estos resultados podrían ser generalizados a otras instituciones.

Con este objetivo de generalización se validó en 3 cohortes independientes de pacientes hospitalizados por NAC, la precisión y el poder discriminativo del SCAP score en la predicción de eventos clínicamente relevantes como ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica, progresión a sepsis grave y fracaso terapéutico (artículo 2). En este estudio de validación el SCAP score fue ligeramente más preciso (mejores sensibilidades y especificidades) que las otras reglas más ampliamente utilizadas como el PSI y CURB-65, aunque las diferencias fueron pequeñas y de incierta relevancia clínica. Se apreció que los pacientes identificados como de alto riesgo por el SCAP score tuvieron tasas más altas de ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica y sepsis grave que los clasificados por PSI y CURB-65. Por lo tanto utilizando el SCAP score se identificaron pacientes con NAC que deberían recibir una vigilancia más estrecha y tratamiento más agresivo después de su evaluación inicial en el servicio de urgencias y esta es una de los principales puntos fuertes de nuestro trabajo.

El SCAP score no había sido todavía validado para predecir mortalidad a 30 días. Este parámetro, como ya se ha explicado es el objetivo de predicción de las otras reglas. Por eso se llevó a cabo otro estudio con el objetivo de validar la exactitud y el poder discriminativo de esta regla para predecir mortalidad a 30 días y evaluar su capacidad de identificar pacientes con bajo riesgo de muerte que podrían ser candidatos a tratamiento ambulatorio (artículo 3). Este estudio se realizó en tres cohortes independientes comparándose con el PSI y el CURB-65. Como resultado se apreció que el SCAP score se correlacionó estrechamente con la mortalidad a 30 días y fue más preciso en la identificación de pacientes de bajo riesgo de mortalidad que el PSI y el CURB-65. Además los pacientes identificados como de bajo riesgo tuvieron menor probabilidad de ser ingresados en la UCI que los señalados como de bajo riesgo por el PSI y el CURB-65.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

No obstante, la práctica clínica pone de manifiesto que algunos pacientes categorizados como de riesgo bajo-moderado por las reglas de predicción se deterioran rápidamente y acaban desarrollando una NAC grave. Por otro lado, hay pacientes clasificados como de alto riesgo que suelen tener un curso evolutivo satisfactorio sin complicaciones con unas medidas terapéuticas habituales. También queda por establecer si todos los pacientes clasificados como de alto riesgo deben tratarse en UCI o UCRI, probablemente por la existencia de una respuesta inflamatoria del huésped (paciente) no evaluada por la regla de predicción.

Dada esta limitación de las reglas pronósticas, se han realizado esfuerzos para mejorar las estrategias con la inclusión de biomarcadores, por su teórica capacidad de detectar mecanismos de la respuesta inflamatoria del paciente. Parece ser que una respuesta inflamatoria exagerada, medida por una elevación excesiva de ciertos biomarcadores, puede significar un efecto negativo en la evolución de los pacientes. El biomarcador ideal para ser empleado en la NAC debería permitir un diagnóstico precoz, tener un valor pronóstico y facilitar decisiones terapéuticas.

Según el germen causante de la infección, el paciente puede presentar diferente respuesta inflamatoria, y esta respuesta inflamatoria podría ser una herramienta útil para el diagnóstico etiológico (26). Los pacientes con causas bacterianas típicas como el neumococo, muestran niveles significativamente más altos de PCT y PCR que los pacientes con causa viral y atípica, tal como se ha visto en varios estudios (34-36).

Por todo lo anterior, en el año 2010 iniciamos un estudio en el que se valoró el poder predictivo de la etiología mediante ciertos biomarcadores en pacientes con NAC no grave (artículo 4). El biomarcador PCT fue significativamente más elevado en pacientes con neumonía bacteriana (especialmente neumococo) que en pacientes con neumonía atípica o vírica. Un punto de corte $> 0.15\text{ng/mL}$ de la PCT se asoció con un odds ratio de 21.7 para la causa neumocócica. También encontramos, como Kruger(36), que los niveles de PCT y PCR no eran capaces de diferenciar entre casos atípicos y virales, y entre infección bacteriana y la infección (bacteria más

Capítulo 6 Discusión

virus) debido al “solapamiento” de los niveles de biomarcador entre los microorganismos.

Un segundo objetivo de este artículo fue evaluar el valor predictivo de estos biomarcadores junto con la regla CURB-65 en la decisión de hospitalización. Hasta la fecha los biomarcadores no han demostrado por si solos una superioridad sobre las reglas clínicas pronósticas para predecir la mortalidad y/o necesidad de hospitalización. Por esta razón los biomarcadores se están utilizando junto con las reglas pronósticas de gravedad para mejorar la capacidad predictiva de ambos. En este sentido el estudio presentado también demostró que al añadir el biomarcador PCT al CURB-65 mejoraba significativamente la habilidad de la regla para predecir hospitalización (artículo 4)

Varias investigaciones subrayan la mejora del valor pronóstico de las reglas de predicción establecidas si se combinan con la determinación de ciertos biomarcadores, como la PCR (37) y sobre todo los mejores resultados se han obtenido con el empleo combinado de PCT con las reglas PSI y CURB-65 (38, 39).

De todas formas la PCT no es el biomarcador ideal para la información pronóstica de pacientes con NAC. Recientemente varios estudios han demostrado que los nuevos biomarcadores cardiovasculares como la proADM, muestran un mejor poder predictivo de riesgo de mortalidad (40, 41) Schuetz y cols (42) corroboran en un estudio multicéntrico un mayor poder predictivo de la ProADM sobre el PSI y el CURB65 para las complicaciones graves y la mortalidad. Cuando se añadió la ProADM a las reglas CURB65 y PSI, mejoró la capacidad predictiva para mortalidad. De nuevo, Bello y cols (43), demostraron que la adición de la Pro-ADM al PSI y al CURB-65 mejoraba significativamente la predicción de complicaciones graves y la mortalidad en pacientes hospitalizados. Recientemente Albrich y cols (44), demostraron que una nueva regla creada por ellos, como el CURB65-A, basada en la combinación de las distintas clases de riesgo del CURB65 con distintos puntos de corte de la Pro-ADM (0.75 y 1.5 nmol/L), predecía mejor que el CURB-65 en

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

solitario, los eventos adversos y la mortalidad en los pacientes con NAC y otras infecciones respiratorias.

El hecho de que la proADM se muestre superior a otros marcadores cardiovasculares podría explicarse por las múltiples funciones que posee, como son su actividad cardiovascular, y las funciones antiinflamatoria y antibacteriana mediadas por la regulación del sistema del complemento.

En el año 2013 se inició una investigación sobre la utilidad de la determinación de la concentración de los biomarcadores PCR, PCT y Pro-ADM, combinada con reglas pronósticas, añadiendo el SCAP score a las otras 2 reglas PSI y CURB-65 en la identificación de complicaciones relacionadas con la neumonía (artículo 5). Como elemento diferenciador de este estudio, se incluyeron tanto pacientes hospitalizados como pacientes dados de alta de la urgencia y manejados ambulatoriamente, haciendo más extrapolable los resultados a la población de pacientes que acude a la urgencia.

En el estudio el biomarcador Pro-ADM y la regla de predicción SCAP score presentaron las mejores AUCs para la predicción de complicaciones relacionadas con la NAC. El uso combinado del biomarcador y la regla supuso una mejora del poder predictivo de ambos por separado. Se demostró que pacientes con un SCAP >1 y niveles de Pro-ADM >2 nmol/L tuvieron un marcado incremento en el riesgo de padecer complicaciones y muerte, lo que podría justificar su ingreso en unidades de cuidados intensivos. Por otro lado pacientes con cualquier grado de SCAP y Pro-ADM < 0.5 no murieron ni presentaron complicaciones graves como shock ventilación ó ingreso en UCI. La combinación de SCAP score y Pro-ADM permitía estratificar a los pacientes en clases con alto y bajo riesgo de mortalidad y/o complicaciones., posibilitando la elección más adecuada del tratamiento y lugar de cuidado.

En resumen podemos decir que la adherencia a una GPC bien definida puede reducir el uso de recursos sin comprometer la calidad del cuidado ni los resultados,

Capítulo 6 Discusión

ayudando a los facultativos a realizar su labor. Tomando como base una GPC bien diseñada conforme a la evidencia, y estableciendo una adecuada estrategia de implementación (herramientas de las tecnologías de la información) y una continua evaluación de los resultados conseguidos, pueden alcanzarse mejoras significativas en el proceso del cuidado.

Para el tratamiento de la NAC es fundamental evaluar su gravedad dado que permitirá establecer la necesidad de ingreso hospitalario y el tipo de cuidados necesarios. Para establecer la gravedad se han creado una serie de reglas que permiten predecir la evolución del paciente, y en este sentido desarrollamos y posteriormente validamos una nueva regla de predicción denominada SCAP score, que permite identificar los pacientes graves subsidiarios de mayor monitorización, e identificar pacientes de bajo riesgo subsidiarios de tratamiento ambulatorio

El empleo concomitante de ciertos biomarcadores, ha demostrado una mejoría en la habilidad predictiva de las reglas de predicción de la gravedad. El uso de biomarcadores inflamatorios como la PCT en la evaluación inicial de pacientes con NAC, puede proporcionar una información de utilidad en el diagnóstico etiológico, que ayuda al médico en la optimización de la terapia antibiotica, y en la evaluación de la gravedad. La incorporación de biomarcadores cardiovasculares como la pro-ADM, y su combinación con el uso de reglas pronosticas puede mejorar el poder predictivo de mortalidad y la identificación de complicaciones relacionadas con la NAC.

PLAN DE TRABAJO FUTURO

Recientemente en un intento de ampliar el campo de validación del SCAP score, se está realizando otro estudio en una cohorte de 4271 pacientes hospitalizados en 13 hospitales de diferentes áreas geográficas de España. En este estudio se pretende validar el poder predictivo de SCAP score, PSI, CURB-65 y los criterios menores de la ATS/IDSA, en mortalidad a 30 días (separando a los paciente en > y < de 65 años) y en la necesidad de ingreso en UCI.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

Por otra parte se continúa evaluando el impacto de ciertos biomarcadores (PCR, PCT y Pro-ADM) en la duración del tratamiento antibiótico en una cohorte de unos 300 pacientes hospitalizados y reclutados prospectivamente en nuestro hospital.

Además se está desarrollando otro trabajo en paralelo para validar el árbol de decisión (SACP+Pro-ADM) en dos cohortes externas (Zaragoza con 228 pacientes hospitalizados y Madrid con 226 pacientes hospitalizados.)

7.- CONCLUSIONES

Capítulo 7 Conclusiones

En relación con los objetivos presentados al inicio de la tesis, según los resultados de las 5 contribuciones que se presentan y cuyos resultados fueron publicados en revistas internacionales de prestigio, podemos establecer las siguientes conclusiones:

1.-Se ha implementado una GPC para el tratamiento de la NAC en la urgencia del hospital de Galdakao, y se han comprobado los resultados con un grupo de control externo. Dicha implementación mejoró tanto el proceso de cuidado como los resultados finales por encima de las tendencias seculares..

2.-Se pudo desarrollar una nueva regla de predicción clínica de gravedad(SCAP score). Se comparó con otras reglas de predicción (PSI, CURB65, ATS modificada) y fue mejor en la identificación de pacientes con mala evolución de la NAC.

3.-Se ha podido validar la regla de predicción SCAP score en otros 3 hospitales (Bizkaia, Barcelona y Valencia) para la predicción de complicaciones relevantes durante el ingreso y en la identificación de pacientes de bajo riesgo de complicación.

4.-Se ha podido evaluar y comprobar el poder predictivo del biomarcador PCT en el diagnóstico de la neumonía bacteriana neumocócica. También se ha podido crear un árbol decisión, resultado de la combinación del biomarcador Pro- adrenomedulina y la regla de predicción SCAP score, categorizando a los pacientes en 3 niveles de riesgo en función de la presentación de complicaciones y/o mortalidad, de manera que se podrían conseguir mejoras evidentes tanto en el proceso de cuidado de los pacientes como en su evolución y resultados finales del tratamiento.

Bibliografía

8.-BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

- 1.- Lim WS, Woodhead M, On behalf of the British Thoracic Society. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. *Thorax* 2011 Apr 17 epub ahead of print.
- 2.- Welte T, Torres A, Nathwani Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Welte D. *Thorax* 2012 Jan;67(1):71-9.
- 3.-Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR, Zell ER, Linder JA, Grijalva CG, Metlay JP, Finkelstein JA. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine*. 2011 Apr 18;29(18):3398-412
- 4.-Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011 Jan 10;29(3):412-6.
- 5.-Sicras-Maniar A, Ibañez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro_ artieda R, Aguilar L. Estudio epidemiológico retrospectivo para la caracterización de la neumonía adquirida en la comunidad y la neumonía neumocócica en adultos en un área bien definida de Barcelona. *BCM Infectious Diseases* 2012; 12:283
- 6.- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000; 15: 757-63.
- 7.- Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, et al. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 1617-24.
- 8.-. Capelastegui A1, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, Gorostiaga I, Esteban C, Altube L, Gorordo I, Quintana JM; Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. *J Infect*. 2010 Nov;61(5):364-71

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

- 9.-Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. Clin Infect Dis 2011;52(Supll 4)
- 10.- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, Bilbao A. Management of community-acquired pneumonia and secular trends at different hospitals. Respir Med 2005; 99: 268-278.
- 11.- Feagan BG, Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK. Treatment and outcomes of community-acquired pneumonia at Canadian hospitals. Can Med Assoc J 2000; 162: 1415-1420.
- 12.- McCormick D, Fine MJ, Coley CM, et al. Variation in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: are shorter stays associated with worse medical outcomes? Am J Med 1999; 107: 5-12.
- 13.- Alvarez-Lerma F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. Curr Opin Crit Care 2004;10:369-374.
- 14.- Rodriguez de Castro F, Torres A. Optimizing treatment outcomes in severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Med 2003;2(1):39-54.
- 15.- 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;58:377-382.
- 16.- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-250.
- 17.- Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Niederman M, Torres A. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. Thorax 2004;59:421-427.

Bibliografía

- 18.- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for management of community-acquired pneumonia: a controlled before- and-after study. Clin Infect Dis 2004;39:955-963.
- 19.- Menendez R, Torres A, Zalacaín R et al. Risk factors to treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004;59(11):960-965.
- 20.- Riley P D, Aronsky D, Dean NC. Validation of the 2001 American Thoracic Society criteria for severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med 2004;32:2398-2402.
- 21.- España PP, Capelastegui A, Gorordo I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1249-56
22. -Neil AM, Martin IR, Weir R ,et al. Community-acquired pneumonia aetiology and usefulness of severity criteria on admission. Thorax 1996;51:1010-1016 .
- 23.- Mandell L, Wunderink R, Anzueto A Et al . Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27-72
- 24.- Christ-Crane M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infectious: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. Eur Respir J 2007;30:556-573.
- 25.- Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. Crit Care Med 2004;32:1715-1721.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

26.- Menendez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganism in community-acquired pneumonia. *Chest* 2012;141(6):1537-1545.

27.- Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al.. Stability in community acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax*. 2009 Nov;64(11):987-992

28.- Halm E, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to Clinical Stability in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Implications for Practice Guidelines. *JAMA*. 1998;279(18):1452-1457.

29.- Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):469-472.

30.- Ramirez P, Ferrer M, Marti V, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community acquired pneumonia. *Crit Care med* 2011;39(10):2211-2217.

31.- España PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:695-701.

32.- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Sañudo C, Bilbao A. Evaluación de la práctica clínica en los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad durante un periodo de 4 años. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 283-289.

33.- McQuillan P, Pilkington S, Allan A, Taylor B, Short A, Morgan G, Nielsen M, Barret D, Smith G, Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ* 1988;316:1853-1858.

34.- Masia M, Gutierrez F, Shum C, et al. Usefulness of Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia According to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest* 2005 Oct; 128(4):2223-9.

Bibliografía

- 35.- Hedlund J, Hanson LO. Procalcitonin and C-reactive proteina levels in community-acquired pneumoniae:correlation with etiology and prognosis. Infection 2000;28(2):68-73.
- 36.- Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP-Results from the German competence network CAPNETZ. Respir Res 2009 Jul;1210:65.
- 37.- Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009 Jul; 64(7):587-591.
- 38.- Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA ,et al. Risk Prediction with Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. Ann Emerg Med. 2008 Jul; 52(1):48-58.
- 39.- Kruger S, Ewig S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. Eur Respir J. 2008; 31(2):349-355.
- 40.- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. Crit Care. 2006;10(3):R96.
- 41.- Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:1426-1434.
- 42.- Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, et al; ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. Crit Care. 2010;14(3):R106.

Evaluación y predicción del riesgo de mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad

43.- Bello S, Lasiera AB, Mincholé E, et al.. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. Eur Respir J. 2012 May;39(5):1144-1155

44.- Albrich WC, Dusemund F, Ruegger K, et al.. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. BMC Infect Dis. 2011 May 3;11:112.