

# VALOR PRONÓSTICO DE LA PCT Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADORES DE GRAVEDAD EN NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN ADULTOS MAYORES

*Prognostic value of PCT and CRP as markers of severity in community acquired pneumonia in older adults*

Jenaro Herrera González<sup>1</sup>, Luis Cuitlahuac García Fabela<sup>1</sup>, Heidegger Mateos Toledo<sup>1</sup>, Gabriel Campos Hernández<sup>1</sup>, Hugo Mendieta Zerón<sup>2</sup>, Miguel Ángel Rivero Navarro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México.

<sup>2</sup>Asociación Científica Latina (ASCILA) y Ciprés Grupo Médico (CGM).

**RESUMEN. Introducción:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. La proteína C reactiva puede identificar a pacientes críticamente enfermos. La procalcitonina (PCT) ha sido referida como un marcador sensible de gravedad de la infección bacteriana y sepsis. **Metodología:** Se realizó un estudio cohorte prospectivo en el servicio de geriatría del Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México, con todos los pacientes que ingresaron a hospitalización con diagnóstico de NAC entre mayo 2012 a marzo 2013. Se midieron PCR, PCT y laboratorios de rutina. Para la comparación de variables continuas se utilizó la T de Student ó U de Mann Whitney según su distribución. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de X<sup>2</sup>. Para el análisis de supervivencia se utilizó el estimador de Kaplan-Meier. Para establecer el riesgo de mortalidad se empleó el modelo de regresión de COX obteniendo el Hazard Ratio. Para la correlación entre los niveles séricos de PCT y PCR se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. **Resultados:** Se registraron los datos de un total de 82 pacientes. La supervivencia media cuando PCT > de 0.5 ng/dl fue de 17 días (IC 95%, 11 a 23 días) versus 26 días (IC 95%, 17 a 35 días) para PCT < de 0.5 ng/dl (p ≤ 0.01). **Conclusiones:** El nivel sérico de PCT mayor a 0.5 ng/dl mostró ser un marcador pronóstico en pacientes geriátricos con neumonía.

**Palabras clave:** neumonía adquirida en la comunidad, procalcitonina, proteína C reactiva.

## INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la quinta causa de mortalidad en las personas mayores de 65 años en EEUU.<sup>1</sup> En Canadá, hay más de 44,000 defunciones y hospitalizaciones al año debidas a infección de vías respiratorias bajas en los pacientes geriátricos.<sup>2</sup> La tasa de mortalidad en el Reino Unido es reportada de 8 a 15% en este grupo etario. La incidencia, mortalidad y el impacto económico que representa la NAC también aumentan.<sup>3-5</sup> En un estudio realizado en los EEUU se encontró una incidencia de 91.6 casos por cada 100 000 personas menores de 45 años; de 45 a 64 años, fue de 277.2/100 000 y en personas mayores de 65 años de edad ésta fue de 1012.3/100 000 personas.<sup>6</sup>

Los factores de riesgo que predisponen una NAC en el adulto mayor son la coexistencia de comorbilidades (diabetes, EPOC, insuficiencia renal crónica, cáncer e insuficiencia cardíaca), edad mayor de 65 años, la sospecha de broncoaspiración, trastornos de la deglución, malnutrición, pobre calidad de vida, y síndrome de inmovilización.<sup>3,4,6</sup> La incapacidad de expectoración, la pérdida del reflejo de la tos, el tabaquismo y la presencia de sondas nasogástricas también son considerados como factores de riesgo.<sup>7-9</sup>

En investigaciones completas, sólo se ha logrado identificar al patógeno infeccioso en 40% o 50% de los pacientes.<sup>1,5,10,11</sup> El *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuente en personas mayores y ocasiona de 30% a 50% de los casos de NAC.<sup>1,5,6,7,11</sup> Otros agentes patógenos comunes son *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gram negativas (incluyendo *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) y anaerobios.<sup>4,6,11,12</sup> Los microorganismos atípicos del tipo de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* también pueden encontrarse en 5% a 25% de los pacientes mayores.<sup>2,13</sup> Se cree que la *Legionella pneumophila* ocasiona de 2% a 6% de los casos de NAC.<sup>1,3</sup> Dentro de los agentes virales que se han relacionado con la NAC se encuentra el virus de la influenza y el sincitial respiratorio.<sup>12,14</sup>

Los criterios diagnósticos de probable neumonía en el adulto mayor son dos o más de los siguientes signos o síntomas: 1) presencia de tos o empeoramiento de la misma; 2) esputo purulento; 3) temperatura ≥ 38.1°C ó ≤ 35.6°C; 4) frecuencia respiratoria ≥ 25 respiraciones por minuto; 5) taquicardia; 6) presencia de hipoxemia o empeoramiento de la existente; 7) dolor pleurítico; 8) declinación del estado cognitivo o funcional; 9) hallazgos físicos tales como estertores.<sup>15</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producida por el hígado, que se eleva cuando existe un proceso inflamatorio en el organismo, es decir, su elevación es muy inespecífica. Aun así ha sido estudiada para el diagnóstico y monitorización de diversos procesos inflamatorios, y se ha establecido cierta relación con la gravedad de la NAC relacio-

Recibido para publicación recibido 7/14 aceptado 8/14

**Dirección para correspondencia:** Dr. Miguel Ángel Rivero Navarro  
Centro Médico ISSEMYM, AV. Baja Velocidad No. 284. Col. San Jerónimo Chicahualco  
CP: 52140. Metepec, Estado de México. Tel: +52-722-275 6300.  
Mail: dr\_marn@hotmail.com.

nándose su disminución con la supervivencia de pacientes con neumonía asociada a ventilador.

Los marcadores de inflamación, como lo son la PCR y el conteo de leucocitos, pueden identificar a pacientes críticamente enfermos; esto no diferencia un estado sólo inflamatorio vs procesos infecciosos, en los cuales sin duda será necesario el empleo de terapia antimicrobiana, sin embargo la sensibilidad y especificidad es muy baja para infecciones bacterianas. Las mediciones de otros marcadores bioquímicos más sofisticados, como factor de necrosis tumoral (TNF), y las interleuquinas (IL)-1, IL-6, IL-8 no son específicas y son bastante más costosas.<sup>16</sup>

La procalcitonina (PCT) es la pro-proteína precursora de la calcitonina, secretada por las células C de tiroides. En condiciones normales la PCT se fragmenta intracelularmente siendo la proteína procesada la que se libera a sangre, por lo que no se detectan niveles medibles de PCT en el organismo. Pero en diferentes situaciones infecciosas e inflamatorias, los niveles circulantes de PCT se elevan hasta miles de veces, principalmente por su producción en tejido no tiroideo. Esta elevación es mayor en infecciones bacterianas. Ha sido referido como un marcador sensible de gravedad de la infección bacteriana y sepsis, así como predictor de gravedad y guía para ajustar el tratamiento antibiótico en pacientes con NAC.<sup>17</sup>

En cuanto a la diferenciación de infecciones bacterianas de causas no infecciosas de inflamación en pacientes hospitalizados, un meta análisis concluyó que la PCT fue más sensible (85%-78%) y específica (83%-60%) comparada con la PCR. La PCT fue además más sensible en diferenciar entre etiología viral y bacteriana.<sup>18</sup> El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de la PCT y de la PCR en la mortalidad de los pacientes geriátricos con NAC.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cohorte prospectivo en el servicio de geriatría del Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México, con todos los pacientes que ingresaron a hospitalización con diagnóstico de NAC entre mayo 2012 a marzo 2013.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes  $\geq 70$  años con diagnóstico de NAC al ingreso. Se excluyeron pacientes con neumonía intrahospitalaria o asociada a los cuidados de la salud, con síndrome coronario agudo, neoplasia a cualquier nivel, infección por VIH, tuberculosis pulmonar activa, coexistencia de infecciones, daño tisular severo en los últimos siete días (fracturas, cirugías, quemaduras), tratamiento antimicrobiano siete días previos a su ingreso, enfermedad vascular cerebral (30 días previo al inicio de los síntomas), insuficiencia hepática crónica. Se excluyeron del análisis los pacientes que solicitaron su alta voluntaria del servicio, pacientes a los cuales las determinaciones séricas de PCR o PCT no se pudieron realizar (rechazo de muestra, hemólisis, documentación incompleta) y aquellos en los que se descartó el diagnóstico de NAC durante la hospitalización.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio.

Al ingreso se realizó interrogatorio, exploración física completa y exámenes complementarios como citometría hemática, gasometría, tele de tórax y/o tomografía computarizada de tórax y cultivo de expectoración. Cada uno de los pacientes se clasificó en base a la escala de CURB 65 a su ingreso. También se determinó el índice de severidad de neumonía (PSI). Las variables paraclínicas PCT, PCR, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, albúmina, deshidrogenasa láctica (DHL), así como gasometría arterial para determinar PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e índice de oxigenación se midieron al ingreso y a las 72 h.

## Ética

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México.

## Análisis estadístico

Para la descripción de datos se dividió la población estudiada en un grupo de pacientes sobrevivientes y en grupo de pacientes que fallecieron durante la hospitalización. Para la comparación de variables continuas se utilizó la T de Student ó U de Mann Whitney según su distribución. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de X<sup>2</sup>. Para el análisis de supervivencia se utilizó el estimador de Kaplan-Meier, donde el tiempo de inicio fue la fecha de ingreso y el tiempo final fue la defunción o el momento de egreso hospitalario. Para la comparación de las curvas de supervivencia entre pacientes con PCT menor  $<0.5$  ng/ml y  $>$  de  $0.5$  ng/ml se empleó la prueba de Log Rank considerando una diferencia estadística significativa  $p < 0.05$ . Para establecer el riesgo de mortalidad se empleó el modelo de regresión de COX obteniendo el Hazard Ratio. Para la correlación entre los niveles séricos de PCT y PCR se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

## RESULTADOS

Se registraron los datos de un total de 95 pacientes, de los cuales se excluyeron a 13 pacientes por descartar el diagnóstico de NAC durante la hospitalización, de los cuales 7 pacientes se diagnosticaron con exacerbación de EPOC, 4 pacientes con falla cardíaca crónica descompensada y 2 pacientes con exacerbación de bronquiectasias.

Se incluyeron un total de 82 pacientes al estudio. La edad media fue de 81 años, de los cuales 46 casos (56.1%) correspondieron al género femenino y 36 casos (43.9%) al género masculino. Alrededor del 65% fue clasificado de neumonía severa por PSI (clases IV y V) y 50% por la escala de CURB.

En el cuadro 1 se describen las características generales de los 82 pacientes. En la tabla 2 se dividen las características generales en pacientes vivos y aquellos que fallecieron durante la hospitalización. La mortalidad global en pacientes geriátricos con NAC fue del 19.5%. Mediante Kaplan y Meier se determinó la supervivencia media de 21 días con IC al 95% de 15 a 26 días (Figura 1).

Basado en la mortalidad con niveles de PCT mayor de  $0.5$  ng/dl y menor de  $0.5$  ng/dl, se encontró una supervivencia media para PCT  $>$  de  $0.5$  ng/dl de 17 días (IC 95%, 11 a 23 días) versus

**Cuadro 1. Características generales de la muestra estadia**

Variable	Resultado
Mujeres, n (%)	46 (56.1%)
Hombres, n (%)	36 (43.9%)
Edad (años) <sup>b</sup>	81 ± 6
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	9375 (7458-12770)
Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	8000 (6200-9050)
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	800 (575-1100)
Albúmina (g/dl) <sup>b</sup>	3.1 ± 0.57
Procalcitonina (ng/ml) <sup>a</sup>	0.22 (0.05-2.29)
PCR (mg/L) <sup>a</sup>	83.60 (45-145)
DHL (UI/L) <sup>a</sup>	352 (299-453)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>a</sup>	30 (26-36)
PaO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>a</sup>	60 (54-79)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <sup>a</sup>	210 (167-267)
Días de estancia <sup>a</sup>	6 (5-8)
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	16 (19.5%)
Defunciones, n(%)	16 (19.5%)

DHL: deshidrogenasa láctica, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de bióxido de carbono, PCR: proteína C reactiva, PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. a: mediana y rango; b: media y desviación estándar.

**Cuadro 2. Características de los sobrevivientes y defunciones con NAC en población geriátrica**

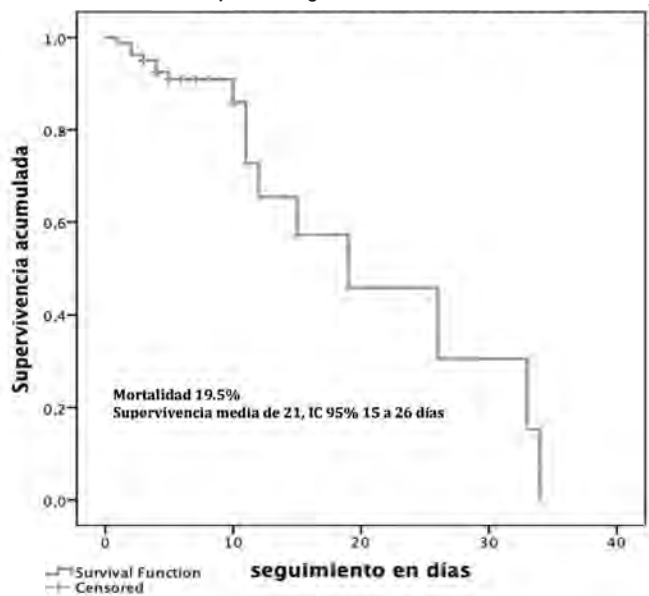
Variable	Vivos (n=66)	Muertos (n=16)	p
Mujeres, n (%)	35 (53%)	11 (69%)	0.25
Hombres, n (%)	31 (47%)	5 (31%)	0.25
Edad (años) <sup>b</sup>	81 ± 6	81 ± 5	0.66
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	9750 (7498-13463)	8605 (6115- 11775)	0.206
Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	8000 (6100- 9050)	8050 (750-9308)	0.547
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	800 (500-1125)	700 (625-1100)	0.643
Albúmina (g/dl) <sup>b</sup>	3.15 ± 0.5	2.69 ± 0.67	0.003
Procalcitonina (ng/ml) <sup>a</sup>	0.05 (0.05-0.18)	3.55 (0.32-11.25)	0.002
PCR (mg/L) <sup>a</sup>	81 (32-139)	115 (63-166)	0.133
DHL (UI/L) <sup>a</sup>	341 (286-430)	490 (338-622)	0.014
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>a</sup>	30 (26-35)	39 (29-54)	0.006
PaO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>a</sup>	60 (52-73)	62 (56-69)	0.68
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <sup>a</sup>	218 (171-277)	190 (130-243)	0.158
Días de estancia <sup>a</sup>	6 (5-7)	11 (3-18)	0.302
VMI, n(%)	6 (9.1%)	10 (62.5%)	0.000

DHL: deshidrogenasa láctica, NAC: Neumonía adquirida en la comunidad, PCR: proteína C reactiva, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de bióxido de carbono, PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, VMI: ventilación mecánica invasiva. a: mediana y rango; b: media y desviación estándar.

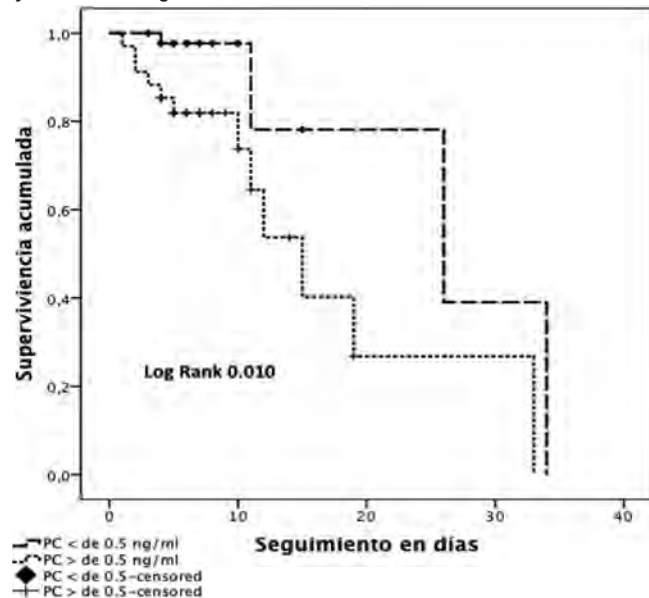
PCT < de 0.5 ng/dl de 26 días (IC 95%, 17 a 35 días) con una diferencia estadísticamente significativa (p ≤ 0.01) (Gráfica 2).

Se estimó el Hazard Ratio de las variables pronósticas que fueron significativas, basados en el modelo de regresión de Cox donde se encontró la PCT con un HR de 1.026 (IC 95% de 1.001 a 1.051) (p = 0.038) (Tabla 3). Utilizando el coeficiente de correlación de Spearman, los niveles de PCT y PCR tuvieron una correlación moderada (rs=0.5, p < 0.000) (Figura 3).

**Gráfica 1. Sobrevida en pacientes geriátricos con NAC**



**Gráfica 2. Sobrevida en pacientes con procalcitonina mayor de 0.5 ng/ml y menor de 0.5 ng/ml**



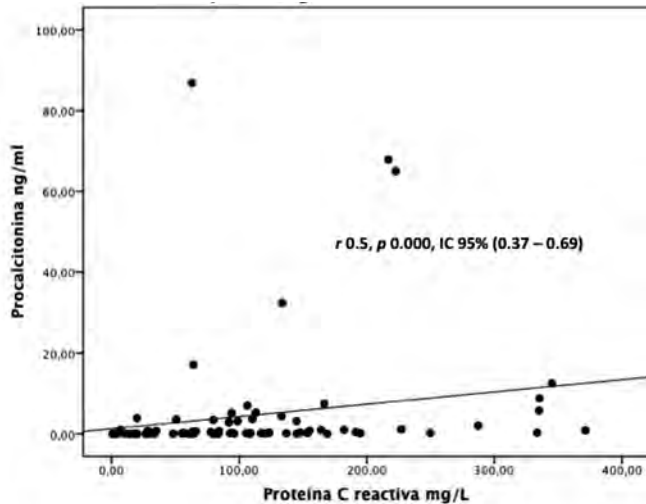
**Tabla 3. Determinantes de mortalidad en pacientes geriátricos con NAC**

Variable	H	IC 95%	p
Edad	1.094	0.999 a 1.199	0.052
Albúmina	0.499	0.215 a 1.159	0.106
PCT	1.026	1.001 a 1.051	0.038
PCR	1.005	1.0 a 1.01	0.060
DHL	1.001	0.999 a 1.003	0.278
PaCO <sub>2</sub>	0.996	0.961 a 1.032	0.805
VMI	0.673	0.176 a 2.578	0.564

DHL: deshidrogenasa láctica, NAC: neumonía adquirida en la comunidad, PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva, PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de bióxido de carbono, VMI: ventilación mecánica invasiva.

Se obtuvo cultivo de esputo para microorganismos patógenos en 63 pacientes, de los cuales 35 (55%) resultaron positivos. El microorganismo más común identificado fue el *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* cada uno en 6 muestras de esputo (9.5%). En cuanto a los microorganismos gram-negativos se identificó *E.Coli* en 3 (5%) y *Pseudomonas sp.* en 2 (3%). Se identificó *Candida sp.* en 16 cultivos (25%).

Gráfica 3. Correlación entre los niveles séricos de procalcitonina y PCR en pacientes geriátricos con NAC



## DISCUSIÓN

En el servicio de Geriátrica del Centro Médico ISSEMyM uno de los principales motivos de hospitalización es la NAC, al igual que lo reportado por otros estudios.<sup>19,20</sup> La edad media de presentación de la neumonía fue a los 81 años. La incidencia de neumonía es superior en los pacientes de edad avanzada en relación a los más jóvenes y esta incidencia se multiplica según aumenta la edad de los individuos. Pero, además, la frecuencia con que requieren ingreso hospitalario es mucho más elevada, de tal manera que aproximadamente el 70% de los ingresos por neumonía en adultos corresponde a mayores de 65 años.<sup>2,21</sup> En relación al género, en nuestro estudio al igual que lo reportado en otras series.<sup>19,20</sup> No existió diferencia entre hombres y mujeres.

La mortalidad global en nuestro estudio fue del 19.5% algo similar con lo reportado por Zubillaga cols.,<sup>22</sup> del 16.7% y a un prospectivo de Zalacain y cols.,<sup>23</sup> cuya mortalidad para ancianos mayores de 80 años fue del 17.3% (25 de 144 pacientes), y similar al 16.2% en el estudio de Saldías y cols.,<sup>24</sup> para mayores de 83 años. En el estudio de Kaplan y cols.,<sup>1</sup> la mortalidad fue del 10 al 23% en ausencia o presencia de disfunción orgánica. La mortalidad era mayor en los *H. Influenzae* y otros gram negativos que en la neumocócica.

La mortalidad puede incrementarse en el mes siguiente de seguimiento post-hospitalario hasta un 3% según lo documentado por Kaplan cols.<sup>1</sup> En nuestro estudio la mortalidad en el seguimiento en el primer mes fue del 6%.

Según las guías de la IDSA/ATS<sup>25</sup> de NAC, recomiendan que los pacientes de riesgo se deben hospitalizar y en aquellos pacientes considerados como alto riesgo según las escalas de PSI<sup>26</sup> y CURB -65 se debe considerar su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, sin embargo en nuestro estudio el 65% de los pacientes fue clasificado de neumonía severa por PSI (clases IV y V) y 50% por la escala de CURB,<sup>3-5</sup> siendo manejados en el piso de geriatría.

En algunos pacientes geriátricos, los síntomas frecuentes tales como tos, fiebre, escalofríos y dolor torácico pueden estar ausentes y ser remplazados por manifestaciones no específicas como delirium, cefalea, astenia, anorexia, dolor abdominal o como descompensación de la enfermedad subyacente.<sup>2,4,7</sup> Riquelme y cols.<sup>1</sup> encontraron que la tríada clásica de fiebre, tos y disnea estuvo presente en 31 pacientes geriátricos portadores de NAC de los 101 estudiados. La taquipnea y la taquicardia fueron vistas en dos terceras partes de pacientes geriátricos con neumonía.<sup>3</sup> Marrie y Blanchard<sup>9</sup> estudiaron a 93 pacientes geriátricos y encontraron que la fiebre estuvo presente en sólo 71%; la tos con expectoración 61%; anorexia 58%; escalofríos 58%; taquipnea 46%; confusión 37% y dolor pleurítico en 32%. Zalacain y cols.<sup>23</sup> encontraron que los síntomas más frecuentes fueron tos y la disnea.

Al igual que lo reportado por Hopstaken y cols.<sup>27</sup> los síntomas y signos clásicos del paciente portador de neumonía en este grupo de edad en la mayoría de los casos no están presentes. Manifestándose con síntomas atípicos tales como hiporexia, delirium, síndrome de caídas o exacerbación de una enfermedad subyacente.<sup>2,4,7</sup> Marcadores serológicos tales como la cuenta leucocitaria o de neutrófilos pueden encontrarse sin un incremento significativo,<sup>2</sup> sin embargo en nuestro estudio se observa una tendencia a la leucocitosis y neutrofilia, así como linfopenia de leve a moderada.

La albúmina, otra de las variables incluidas en nuestro estudio, se encontró con una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de los pacientes vivos comparado con los fallecidos. Esto coincide con lo reportado con Mehta y cols.<sup>28</sup> donde determinan como factores de riesgo para un pronóstico adverso los niveles de albúmina < 3 g/dl, además de la edad > 80 años, dependencia para actividades instrumentadas, poca movilidad, cáncer metastásico y deterioro cognitivo. En la misma línea, Riquelme cols.<sup>29</sup> han señalado, en un estudio multivariado, que en la neumonía comunitaria del anciano son factores de gravedad importantes la broncoaspiración y la hipoalbuminemia, así como, aunque con menor potencia, los trastornos de la deglución, permanencia prolongada en cama, la antibioterapia previa, la mala calidad de vida y la malnutrición.

La medición de DHL en nuestro estudio, resultó ser estadísticamente significativa ya que traduce lesión pulmonar, la DHL ha sido utilizada como marcador pronóstico en infección por *Pneumocystis* en pacientes con VIH así como otras enfermedades intersticiales pulmonares y proteinosis alveolar.<sup>30</sup>

La hipercapnia definida como un aumento en la concentración sérica de CO<sub>2</sub>, resultó con significancia estadística entre ambos grupos estudiados, esto se puede explicar probablemente por la mayor incidencia de enfermedad pulmonar obs-

tractiva crónica en este grupo de edad, la hipoventilación por restricción de la movilidad y alteraciones del estado de alerta tal como el delirio hipoactivo.<sup>5,6</sup> La  $pO_2$  y el índice de oxigenación, no fueron significativos, sin embargo existió la limitante de que las gasometrías iniciales fueron tomadas con diferentes niveles de fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ).

Se ha incrementado el uso de la PCT como marcador en Europa, no sólo del diagnóstico de sepsis sino en infecciones menos severas como NAC. En contraste con la PCT, el test rutinario de la PCR y el conteo de leucocitos carece de especificidad para infecciones bacterianas, los niveles altos de PCR pueden ser debidos a numerosas condiciones inflamatorias como lesión isquémica incluyendo infarto al miocardio.

La administración de esteroides no disminuye los valores de PCT. En cuanto a la PCR, estudios recientes sugieren que los esteroides no influyen en los niveles séricos de PCR en pacientes con neumonía.<sup>31</sup>

La PCT es un biomarcador poderoso para el pronóstico de neumonía que otros marcadores bioquímicos más comunes. Un aumento de la PCT se relacionó significativamente con incremento en la severidad de la neumonía evaluado mediante el PSI. La PCR y el conteo de leucocitos no mostró la misma relación. El valor pronóstico de la PCT puede ser incrementado marcadamente por mediciones seriadas. El riesgo relativo de mortalidad en la terapia intensiva fue de 1.8 para pacientes con enfermedad crítica, mostrando elevaciones de PCT en un día, aumentando a 2.8 en aquellos pacientes que continúan elevando PCT al tercer día.<sup>32</sup> Un incremento en los niveles séricos de PCR o de leucocitos no predicen mortalidad. Sin embargo, en estudios más recientes, las mediciones de PCR al momento de la admisión y a los tres días de hospitalización predicen falla del tratamiento.<sup>33</sup> Los niveles persistentemente elevados de PCT están asociados con un peor resultado. En contraste, la disminución de niveles de PCT predicen mejores resultados.<sup>34</sup>

Para las infecciones de tracto respiratorio alto y bajo en pacientes con sepsis e infecciones posquirúrgicas, varios estudios controlados aleatorizados han mostrado la eficacia del uso de algoritmos en base a PCT para la toma de decisiones en cuanto a terapia antimicrobiana. Para otros tipos de infección, solo estudios observacionales están disponibles lo cuales están limitados por la falta de un verdadero gold estándar. Se pueden observar elevaciones inespecíficas de la PCT en ausencia de infecciones bacterianas, como aquellas donde existe muerte celular masiva, por ejemplo, posterior a trauma o cirugía.<sup>35-37</sup> En estas situaciones, los valores de PCT muestran una elevación moderada y un rápido descenso en las mediciones seriadas posteriores. Al contrario, niveles bajos de PCT, son vistos durante etapas tempranas y localizadas de la infección y muestran a menudo un incremento en las mediciones posteriores.<sup>38</sup>

A niveles séricos de PCT  $< 0.1 \mu\text{g/l}$  una etiología bacteriana es casi improbable y a niveles de PCT  $< 0.25 \mu\text{g/l}$  es menos probable por lo que no se aconseja el uso de antibióticos y se debe realizar una segunda medición después de las 6-24 hrs siguientes. Sin embargo se debe considerar el uso de antibiótico si el paciente presenta inestabilidad respiratoria o hemodinámica, comorbilidades que amenacen la vida y la necesidad

de atención en terapia intensiva, así como en pacientes que tengan neumonía con PSI de V o CURB  $> 4$ , así como en pacientes con EPOC Gold IV si tienen niveles de PCT menores de  $0.1 \mu\text{g/l}$  o en pacientes con neumonía con PSI IV o mayor y CURB 3, EPOC Gold III en caso de niveles de PCT  $< 0.25 \mu\text{g/l}$ ; infecciones localizadas (absceso, empiema), inmunosuprimidos e infecciones concomitantes.

A niveles séricos de PCT  $> 0.25 - 0.5 \mu\text{g/l}$  la etiología bacteriana es probable y a niveles  $> 0.5 \mu\text{g/l}$  es casi seguro que se deba a infección bacteriana por lo que se recomienda el uso de antimicrobianos y se deberá continuar una medición seriada de niveles séricos de PCT en los días 3, 5 y 7. En caso de que permanezcan los niveles altos se puede considerar falla del tratamiento y valorar cambio antimicrobiano. La duración de la terapia antimicrobiana de acuerdo al último resultado de PCT será la siguiente:  $> 0.25 - 0.5 \mu\text{g/l}$ : 3 días,  $> 0.5 - 1 \mu\text{g/l}$ : 5 días y  $> 1.0 \mu\text{g/l}$ : 7 días.<sup>39</sup>

La importancia de este marcador en la determinación de un proceso infeccioso de forma temprana radica en la disminución del uso de antibióticos en forma indiscriminada en casos donde todavía no son requeridos, y sobre todo en aquellos que sí lo requieren al inicio del tratamiento, principalmente en procesos infecciosos severos.

Se ha observado que la PCT usada como marcador único, puede desempeñar cierta predicción en el pronóstico, pero usada indiscriminadamente a todos los pacientes, sin importar la categoría de riesgo, provee poca información.<sup>40</sup> La PCT ha emergido como un biomarcador diagnóstico para estimar la infección bacteriana que requiere tratamiento antibiótico inmediato en NAC y sepsis. Ensayos clínicos de diferentes países ha establecido que la PCT puede ser usada con seguridad para decidir el inicio y la duración de la terapia antimicrobiana. El valor pronóstico de la PCT, sin embargo, es menos claro. Jensen y cols.<sup>41</sup> encontraron en pacientes en UCI, un nivel alto máximo de PCT y un incremento en los valores de PCT por 1 día, fueron predictores independientes de mortalidad a los 90 días. Schuetz y cols.<sup>42</sup> en un estudio multicéntrico a gran escala con pacientes con diagnóstico de NAC, los niveles de PCT a su ingreso tuvo un valor pronóstico moderado para la predecir mortalidad a los 30 días y no mejora significativamente el valor pronóstico de las escalas PSI y CURB-65 en un análisis de regresión logística. Sin embargo, el seguimiento de los niveles de PCT mostró mejor desempeño pronóstico. Además encontraron que la PCT fue un predictor de eventos serios asociados a NAC y además mejoraba la precisión de PSI y CURB.

En el presente estudio se demostró que la PCT tiene un impacto en el valor pronóstico, ya que existe una significancia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes vivos y los fallecidos, determinando un punto de cohorte de  $0.5 \text{ ng/dl}$ . Huang y cols.<sup>43</sup> en una cohorte multicéntrica extensa, concluyen que los pacientes con niveles bajos de PCT ( $< 0.1 \text{ ng/ml}$ ) tienen bajo riesgo de muerte, sin importar el riesgo clínico. Usada indiscriminadamente la PCT brinda poca información adicional sobre las escalas PSI y CURB-65. Sin embargo, al seleccionar a los pacientes de alto riesgo, la PCT ofrece un valor pronóstico importante.

La PCR es una prueba que es de utilidad no sólo como coadyuvante en el diagnóstico, sino para la monitorización de

la respuesta al tratamiento en algunas enfermedades.<sup>44,45</sup> Se ha encontrado mayor utilidad en la determinación sérica de la PCR antes y a las 72 horas de haber iniciado el tratamiento. Por lo que un descenso de por lo menos un 50% de los niveles séricos de la PCR en relación a su ingreso, están asociados con una mejor tasa de respuesta al tratamiento. Con lo que dicha determinación de la PCR podría ser un indicador de utilidad para valorar respuesta al tratamiento.

De manera semejante a lo comunicado por Póvoa y cols.<sup>46</sup> la gravedad del proceso infeccioso tiene relación directamente proporcional a la concentración sérica de la PCR. La concentración sérica de la PCR en los pacientes con choque séptico fueron estadísticamente más altos que el resto de sujetos infectados ( $p = 0.041$ ). En nuestro estudio, si bien la PCR tomada al ingreso no tuvo diferencia estadísticamente significativa, si se observó una tendencia de niveles más altos en los pacientes que fallecieron, aunado a esto, la toma seriada a las 72 hrs, se observó que persistían niveles elevados de PCR en los pacientes que fallecieron siendo estadísticamente significativo.

En nuestro estudio se obtuvo un total de 55% de resultados positivos en el cultivo de esputo, predominando las bacterias Gram positivas, de éstas el *Staphylococcus epidermidis* y *au-reus*, además de un porcentaje bajo de bacterias Gram negativas de aproximadamente un 8%. La proporción reportada en la literatura de casos de neumonía comunitaria en ancianos cuya etiología se debe a bacilos gram negativos y bacterias atípicas es baja, en general menos de un 5%. No obstante, se ha demostrado que con criterios estrictos de diagnóstico etiológico, estos casos se debían fundamentalmente a colonización orofaríngea. En los últimos estudios estos agentes han participado con escasa recurrencia y solo en neumonías muy graves la proporción de bacilos gram negativos ha supuesto un 13-15% de los casos. Vallés J. y cols<sup>47</sup> reportan la necesidad de empezar antibiototerapia de manera empírica hasta en 73.5% de los pacientes. La tasa de detección del patógeno varía entre los

estudios, algunos con una tasa de detección <10%<sup>48,49</sup> y otros entre el 54 al 86%, particularmente en pacientes con neumonía neumocócica bacterémica o cuando se utilizan medios invasivos para obtener la muestra.<sup>50,51</sup> En una revisión del Medicare de 33,000 pacientes hospitalizados con NAC en los Estados Unidos, mostraron solamente un 7.6% tuvieron detección de algún patógeno.<sup>52</sup>

Un punto a resaltar es el aislamiento de *Cándida sp* en el 25% de los cultivos de esputo. Esto se puede explicar debido a que en el anciano hay una disminución fisiológica de la producción salival, unido a una serie de condiciones que favorecen la aparición de este hongo, como son: la pérdida de la dimensión vertical por el desgaste de sus dientes naturales o por la abrasión de los artificiales, así como su pérdida, que facilita un babeo comisural y una retención salival, excelente caldo de cultivo de los hongos.<sup>53</sup> Según Lockhart y cols.<sup>54</sup> la colonización de la cavidad bucal por *Cándida* se incrementa en los ancianos por la mayor predisposición en el uso de prótesis, lo cual se incrementa también en los pacientes de edad avanzada.

La diferencia encontrada entre los microorganismos aislados en los cultivos de esputo de nuestro hospital con lo reportado en la literatura se pueden deber al retraso en la toma de cultivo, al no realizarse en el servicio de urgencias donde pueden permanecer las primeras 8 horas de su ingreso, además de que los cultivos no se procesan en fines de semana lo que retrasa la toma y por lo tanto existe mayor riesgo de colonización por bacterias intrahospitalarias, así mismo el cultivo muchas veces es tomado una vez iniciado el tratamiento antimicrobiano, lo que puede modificar los resultados.

Concluimos que el nivel sérico de PCT mayor a 0.5 ng/dl mostró ser un marcador pronóstico en pacientes geriátricos con neumonía, existiendo además una correlación moderada entre los niveles séricos de PCT y PCR, siendo esta última un estudio más barato, rápido y accesible en la mayoría de los centros hospitalarios.

## REFERENCIAS

- Kaplan V, Angus DC. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit Care Clin*. 2003; 19(4):729-748.
- Loeb M. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(2):127-130.
- Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(2):112-124.
- Niederman MS, Ahmed QA. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin Geriatr Med*. 2003;19(1): 101-120.
- Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(3):159-169.
- Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Med Clin North Am*. 2001; 85(6):1441-1459.
- Zalacain R, Camino J, Cabriada V. [Pneumonia in the elderly]. *Arch Bronconeumol*. 1998; 34 (Suppl. 2):63-7.
- Mouton CP, Bazaldua OV. Common infections in older adults. *Am Fam Physician*. 2001; 63(2):257-269.
- Marrie TJ, Blanchard W. A comparison of nursing home-acquired pneumonia patients with patients with community-acquired pneumonia and nursing home patients without pneumonia. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45(1):50-55.
- Alves DW, Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the "new" in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(3):166-170.
- El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):645-651.
- File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2003;362(9400):1991-2001.
- Thibodeau KP, Viera AJ. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician*. 2004;69(7):1699-1706.
- Reina J, López C. [Respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in the adult population: description of 16 cases]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(4):163-166.
- Furman CD, Rayner AV, Tobin EP. Pneumonia in older residents of long-term care facilities. *Am Fam Physician*. 2004;70(8):1495-1500.
- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1-2):17-29.
- Joyce CD, Fiscus RR, Wang X, Dries DJ, Morris RC, Prinz RA. Calcitonin gene related peptide levels are elevated in patients with sepsis. *Surgery*. 1990; 108(6):1097-1101.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(2):206-217.
- Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratalà J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2014;2(1):3-16.

20. 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(6):766-772.
21. Niederman MS, Ahmed QA. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin Geriatr Med.* 2003;19(1):101-120. Niederman MS, Ahmed QA. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin Geriatr Med.* 2003;19(1): 101-120.
22. Zubillaga Garmendia G, Sánchez Haya E, Benavente Claveras J, Ceciaga Elexpuru E, Zamarreño Gómez I, Zubillaga Azpíroz E, et al. Neumonía en el anciano mayor de 80 años con ingreso hospitalario. *An Med Interna.* 2008; 25(3):117-121.
23. Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: spanish multicentre study. *Eur Respir J.* 2003; 21(2):294-302.
24. Saldías Peñafiel F, O'Brien Solar A, Gederlini Gollerino A, Fariás Gontupil G, Díaz Fuenzalida A. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano inmunocompetente que requiere hospitalización: cuadro clínico, factores pronósticos y tratamiento. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39(8): 333-340.
25. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, 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(Suppl 2):S27-S72.
26. 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(4):243-250.
27. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2003;53(490):358-364.
28. Mehta KM, Pierluissi E, Boscardin WJ, Kirby KA, Walter LC, Chren MM, et al. A clinical index to stratify hospitalized older adults according to risk for new-onset disability. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(7):1206-1216.
29. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Estruch R, Mensa J et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(5):1450-1455.
30. Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis.* 2002;6(3):178-181.
31. Salluh JI, Povoja P, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza FA, Bozza PT. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care.* 2008; 12(3):R76.
32. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Stefensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006; 34(10):2596-2602.
33. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008; 63(5):447-452.
34. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(1):48-53.
35. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.*2005;135(31-32):451-460.
36. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1996-2003.
37. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92(1):138-148.
38. Shuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011; 9:107.
39. Muller F, Christ-Crain M, Breggenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010,138(1):121-129.
40. Reiling J. The laboratory in diagnosis. *JAMA.* 2007;297(5):538.
41. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34(10): 2596-2602.
42. Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, Steyerberg E, Stolz D, Müller C, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect.* 2008;136(12):1628-1637.
43. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(1): 48-58.
44. Luna CM. C-reactive protein in pneumonia: let me try again. *Chest.* 2004;125(4):1192-1195.
45. Marrie TJ. Symptoms and signs plus erythrocyte sedimentation rate or c-reactive protein predicted pneumonia in lower respiratory tract infection. *Evid Based Med.* 2004;9(2):55.
46. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):101-108.
47. Vallés J, Martín-Loeches I, Torres A, Diaz E, Seijas I, López MJ, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med.* 2014;40(4):572-81.
48. Lentino JR, Lucks DA. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.*1987;25(5):758-762.
49. Ewig S, Schlochtermeier M, Göke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest.* 2002; 121(5):1486-1492.
50. Busk MF, Rosenow EC 3rd, Wilson WR. Invasive procedures in the diagnosis of pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1988; 3(2):113-122.
51. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón-González JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(5):362-367.
52. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(Suppl 4):S296-s304.
53. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503-537.
54. Lockhart SR, Joly S, Vargas K, Swails-Wenger J, Enger L, Soll DR. Natural defenses against *Candida* colonization breakdown in the oral cavities of the elderly. *J Dent Res.*1999;78(4):857-868.

**SUMMARY. Background:** Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of mortality worldwide. C reactive protein (CRP) can identify critically ill patients. Procalcitonin (PCT) has been referred to as a sensitive marker of severity of bacterial infection and sepsis. **Methods:** A prospective cohort study was performed in the geriatric unit Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Mexico with all patients admitted to the hospital with a diagnosis of CAP from May 2012 to March 2013. CRP, PCT and routine laboratories were measured. For comparison of continuous variables, Student's t test or Mann Whitney U test were used. To compare categorical variables X2 test was used. For survival analysis the Kaplan-Meier estimator was used. To set the mortality risk, regression model of COX obtaining the Hazard Ratio was used. The Spearman correlation coefficient was used for correlation between serum levels of PCT and CRP. Results: Data from a total of 82 patients were recorded. The average survival when PCT > 0.5 ng/dl was 17 days (95% CI, 11-23 days) versus 26 days (95% CI, 17-35 days) for PCT < 0.5 ng/dl ( $p \leq 0.01$ ). **Conclusions:** Serum PCT level greater than 0.5 ng/dl was found to be a prognostic marker in elderly patients with pneumonia. **Keywords:** community acquired pneumonia, procalcitonin, C-reactive protein.