



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Programa de Doctorado en Medicina**

**Departamento de Medicina**



Universitat Autònoma de Barcelona

**TESIS DOCTORAL**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ETIOLÓGICAS Y PRONÓSTICO  
DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA  
COMUNIDAD (NAC) Y SEPSIS GRAVE AL INGRESO**

**Tesis presentada por Beatriz Montull Veiga para optar al grado de Doctor en  
el Programa de Doctorado de Medicina Interna de la  
Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)**

Directores de la Tesis:

**Dra. Rosario Menéndez Villanueva**

Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

**Dr. Juan Ruiz Manzano**

Centro Médico Teknon (Barcelona). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Director y tutor de tesis.

**Barcelona 10 Octubre 2018**



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

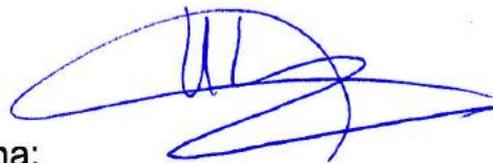
La **Dra. Rosario Menéndez Villanueva**, Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitari i Politécnic La Fe de Valencia.

### **CERTIFICA:**

Que la memoria que lleva el nombre “Características clínicas, etiológicas y pronóstico de los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) y sepsis grave al ingreso”, presentada en el Departamento de Medicina por la licenciada en Medicina y Cirugía, Doña Beatriz Montull Veiga para optar al grado de Doctor en Medicina ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, 10 Octubre del 2018.

Firma:

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Dra. Rosario Menéndez Villanueva



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

El **Dr. Juan Ruiz Manzano**, Jefe de Servicio de Neumología del Centro Médico Teknon de Barcelona. Ex Jefe de Servicio de Neumología Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. Profesor Titular de Medicina en excedencia voluntaria de la Universitat Autònoma de Barcelona.

### **CERTIFICA:**

Que la memoria que lleva el nombre “Características clínicas, etiológicas y pronóstico de los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) y sepsis grave al ingreso”, presentada en el Departamento de Medicina por la licenciada en Medicina y Cirugía, Doña Beatriz Montull Veiga para optar al grado de Doctor en Medicina ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, 10 Octubre del 2018.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and horizontal strokes, positioned above the printed name.

Firma

Dr. Juan Ruiz Manzano



**A mis amados padres, hermanos (Javi, Nacho y Cris)**

**y a mi gran apoyo Félix**



## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradecer a todas las personas que han estado a mi lado y me han ayudado tanto con sus enseñanzas como por su apoyo, por todo el tiempo y esfuerzo invertido para que este proyecto se llevara a cabo.

A la Dra. Rosario Menéndez, por haberme dado la gran oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, por la confianza depositada en mí desde que era residente y por todas las enseñanzas tanto en investigación como en la práctica clínica. Al Dr. Juan Ruiz Manzano por todo su apoyo y colaboración durante este camino, su tutoría y consejos.

A toda mi familia, en especial a mis padres que me han enseñado a vivir y trabajar con integridad y sacrificio, dando lo mejor de mí cada día. A mis hermanos Javi, Nacho y Cris con los que aprendí a compartir y a crecer como persona. A mi marido y gran aliado Félix, por su apoyo incondicional y por ser mi máximo ejemplo de esfuerzo, constancia y superación, por todo el tiempo invertido, comprensión y cariño.

A mis compañeros del grupo de investigación: Álex, Luz, Isa, Raúl y Alba, por todos los momentos vividos, las conversaciones semanales y como no por todo lo aprendido, demostrando que el trabajo en equipo siempre es un placer. A Sole, Raquel y Cristina, porque ellas fueron mi ejemplo a seguir en el grupo.

A mis amigos de residencia, el grupo 3, en especial a Eva, Mónica, Esther y Vicent, por tantos años de fatigas, incertidumbres, trabajo y buenas noticias compartidas. Porque habéis sido unos extraordinarios compañeros y mejores amigos.

A todas las personas que componen el servicio de Neumología, Trasplante Pulmonar y Cirugía Torácica, por darme la oportunidad de formarme como profesional y transmitirme vuestros conocimientos.

Al resto de personas que de una forma u otra habéis hecho posible este trabajo, mis más sinceras gracias.



## **ABREVIATURAS**

---

**BAL:** Lavado broncoalveolar

**BAS:** Broncoaspirado

**BUN:** Nitrógeno ureico en sangre

***C. burnetii:*** *Coxiella burnetii*

***C. pneumoniae:*** *Chlamydia pneumoniae*

***E. coli:*** *Escherichia coli*

**EEUU:** Estados Unidos

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**ESCALA LODS:** evaluación del fallo órgano: “The Logistic Organ Dysfunction System”

**GNEB:** enterobacterias gram-negativas

***H. influenzae:*** *Haemophilus influenzae*

**IC:** Intervalo de confianza

**IQR:** Intervalo intercuartil

**Lpm:** latidos por minuto

***L. pneumophila:*** *Legionella pneumophila*

**SARM:** *Staphylococcus aureus* meticilín resistente

**Mg/dl:** miligramos en 1 decilitro

**MmHg:** milímetros de mercurio

***M. pneumoniae:*** *Mycoplasma pneumoniae*

**NAC:** Neumonía Adquirida en la Comunidad

**OD:** Odds Ratio

**PAS:** Presión arterial sistólica

**PAD:** Presión arterial diastólica

**Rpm:** respiraciones por minuto

**SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: "Systemic inflammatory response syndrome"

**SOFA:** evaluación de fallo órgano: "Sepsis-related Organ Failure Assessment"

**S. pneumoniae:** *Streptococcus pneumoniae*

**PU:** Puertas de Urgencia

**UAB:** Universidad Autónoma de Barcelona

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**(%):** Porcentaje

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>15-18</b>
<b>Introducción</b>	<b>19-26</b>
<b>Justificación y objetivos de los estudios incluidos en la tesis</b>	<b>27</b>
Justificación general	<b>29-30</b>
Justificación y objetivos del estudio 1	<b>31-32</b>
Justificación y objetivos del estudio 2	<b>33-34</b>
<b>Publicaciones originales</b>	<b>35</b>
<b>Artículo 1.-</b> Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. <i>PloS One</i> , 2016 Jan 4;11(1):e0145929.	<b>39-48</b>
<b>Artículo 2.-</b> Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganisms, host factors and outcome. <i>J infect.</i> 2016 Nov;73(5):419-426.	<b>49-52</b>
<b>Resultados</b>	<b>53-68</b>
<b>Discusión</b>	<b>69-74</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>75-78</b>
<b>Líneas de futuro</b>	<b>79-82</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>83-92</b>
<b>Anexos</b>	<b>93</b>
Ayudas al grupo de investigación	<b>95-98</b>
Comunicaciones a congresos	<b>99-120</b>
Tablas	<b>115-118</b>



## **RESUMEN:**

---

**INTRODUCCIÓN:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un tipo infección respiratoria con elevada tasa de complicaciones y aumento de mortalidad sobre todo en los casos que se asocian con sepsis grave, siendo esta un problema grave de salud a nivel mundial.

En la actual práctica clínica el reconocimiento del paciente con NAC y sepsis grave o fallo de órgano al ingreso hospitalario es un reto ya que existen dificultades a la hora de identificar a la población de riesgo pudiendo pasar desapercibidos para el clínico lo que podría retrasar una atención más específica. La identificación precoz de la gravedad de la sepsis y fallo de órgano es importante de cara a instaurar una monitorización más estrecha de la evolución clínica del paciente en las primeras horas y un mejor manejo a nivel terapéutico dada la mayor frecuencia de complicaciones sobre todo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas.

**OBJETIVOS:** Caracterizar e identificar de forma precoz la gravedad de la sepsis grave y fallo de órgano en los pacientes que ingresan por NAC. Conocer las características de riesgo de los pacientes y la etiología causal de la NAC en los pacientes de mayor riesgo.

**MÉTODOS:** se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico en 13 hospitales españoles donde se recogieron datos sobre los factores de riesgo asociados al huésped (comorbilidades, datos epidemiológicos y demográficos, estado físico) y los resultados de los estudios microbiológicos para el diagnóstico de los microorganismos causales en la NAC. Se realizaron diferentes tests estadísticos para valorar la asociación de los diferentes factores de riesgo tanto del huésped como etiológicos con la presentación clínica de mayor gravedad: sepsis grave y número de fallos de órgano.

**RESULTADOS:** En el primer artículo se observó que el 37.6% de los pacientes con NAC presentaron sepsis grave al ingreso, caracterizándose por ser pacientes de edad avanzada (>65 años), abuso de alcohol (OR: 1.31), EPOC (OR: 1.75) y enfermedad renal (OR: 1.57). Los factores de riesgo etiológico en esta población

fueron el aislamiento del *S. pneumoniae* (OR: 1.59), la etiología polimicrobiana (OR: 1.65) y la presencia de bacteriemia (OR: 1.37), la toma de antibiótico previo al ingreso fue un factor protector (OR: 0.62).

En el segundo artículo se observó que el 11.2% de las NAC que ingresaron se presentaron con  $\geq 2$  fallos de órgano con una mortalidad a los 30 días del 12.4%. Los factores de riesgo que se asociaron a mayor número de fallos de órgano fueron: la enfermedad hepática (OR: 2.97), la enfermedad renal (OR: 3.91), enfermedad neurológica (OR: 1.86), EPOC (OR: 1.30) y como causa microbiológica el aislamiento de SARM (OR: 6.41) y la presencia de bacteriemia (OR: 1.68). Además se observó un aumento de la mortalidad a los 30 días en los casos que cursaron con mayor número de fallo de órganos y con aislamiento de Enterobacterias (OR: 3.73).

**CONCLUSIONES:** En el primer artículo se concluye que los pacientes con sepsis grave al ingreso presentan como factores de riesgo asociados las siguientes comorbilidades: EPOC, enfermedad renal y abuso de alcohol, los microorganismos causales de mayor riesgo en esta población fueron *S. pneumoniae* y la NAC de etiología polimicrobiana.

En el segundo artículo se concluye que los pacientes con NAC que presentan mayor número de fallo de órgano al ingreso y el aislamiento de Enterobacterias se asocian a un peor pronóstico.

La identificación precoz de sepsis grave y fallos de órgano en los pacientes que ingresan con NAC debe implementarse en el diagnóstico para un mejor y más rápido manejo de la infección, ubicación del paciente para recibir mayor monitorización y mejorar en la toma de decisiones en la práctica clínica.

## **SUMMARY:**

---

**INTRODUCTION:** Community acquired pneumonia (CAP) is a respiratory infection with a higher rate of complications and increased mortality, especially in those cases associated with severe sepsis which is a serious health problem worldwide.

The recognition of patients with CAP and severe sepsis or organ failure on admission is a challenge in the current clinical practice, since there are several difficulties in identifying the population at risk and they may go unnoticed by the clinician who could delay further specific attention. It is important the early identification of the severity of sepsis and organ failure in order to establish a closer monitoring of the evolution the first hours at admission and to improve therapeutic management, given the higher frequency of complications especially in patients with advanced age and with associated comorbidities.

**OBJETIVES:** To characterize and early identify the severity of sepsis and organ failure in patients admitted to hospital by CAP. To know the risk characteristics of patients and the causal etiology of CAP in patients at higher risk.

**METHODS:** a prospective multicenter study was conducted in 13 Spanish hospitals. Data were collected on the risk factors associated with the host (comorbidities, epidemiological, demographic data and physical state) and the results of microbiological studies for the diagnosis of causative microorganisms in CAP. Different statistical tests were carried out to assess the association between different risk factors of both the host and microorganisms with the most severe clinical presentation: severe sepsis and number of organ failures.

**RESULTS:** The first article showed that 37.6% of patients with CAP presented at admission with severe sepsis, characterized by being elderly (> 65 years), alcohol abuse (OR: 1.31), COPD (OR): 1.75) and kidney disease (OR: 1.57). Microbiological risk factors in this population were obtained: *S. pneumoniae* (OR: 1.59), the polymicrobial etiology (OR: 1.65) and the presence of bacteremia (OR: 1.37). On the other hand, prior antibiotic before admission (OR: 0.62) was found as a protective factor.

In the second article showed that 11.2% of admitted CAP presented with  $\geq 2$  organ failures with a 30-day mortality of 12.4%. The risk factors associated with a higher number of organ failures were: liver disease (OR: 2.97), kidney disease (OR: 3.91), neurological disease (OR: 1.86), COPD (OR: 1.30) and microbiological isolation of MARSAs (OR: 6.41) and bacteremia (OR: 1.68). In addition, there was increased mortality at 30 days in those episodes with higher number of organ failure and those with Enterobacteria isolation (OR: 3.73).

**CONCLUSIONS:** The first article concludes that patients with severe sepsis at admission have as risk factors the following comorbidities: COPD, kidney disease, alcohol abuse, with most frequent microorganism isolation of *S. pneumoniae* and polymicrobial etiology.

The second article concludes that CAP patients with the highest number of organ failure at admission and isolation of Enterobacteria are associated with a worse prognosis.

As a general conclusion: the early identification of severe sepsis and organ failure in patients admitted with CAP should be implemented in the diagnosis for a better and faster management of the infection, location of the patient to receive better monitoring and improve decision-making in clinical practice.

## **INTRODUCCIÓN**

---



## **INTRODUCCIÓN:**

La tesis que se presenta es el resultado del trabajo de varios años en la investigación de las infecciones pulmonares, y más concretamente en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), centrándose sobre todo en el perfil de pacientes de mayor riesgo que se presentaron con sepsis grave al ingreso hospitalario.

El trabajo está estructurado de acuerdo a la normativa para la presentación de tesis doctorales como compendio de publicaciones, que fue aprobada por la comisión del Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona (2004).

Los artículos que forman parte de esta tesis se encuentran englobados en la misma línea de investigación sobre infecciones respiratorias en la que han formado parte diferentes hospitales españoles que conforman el Grupo del NAC calidad, obteniendo múltiples datos de carácter multicéntrico de toda España con resultados de gran relevancia para la práctica clínica.

### **Epidemiología:**

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección grave con una incidencia general en España de 14 casos cada 1.000 personas al año (1) y una alta tasa de complicaciones. Además, se considera la tercera causa de mortalidad dentro del grupo de las enfermedades infecciosas. Actualmente es la primera causa de sepsis en todo el mundo (2), y presenta mayor mortalidad en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y con comorbilidades asociadas (3).

Más de un tercio de los pacientes con NAC se presentan o desarrollan una sepsis grave (4,5) con uno o varios fallos de órgano que pueden provocar un desenlace fatal a corto-medio plazo. En la actualidad, la sepsis es un problema muy grave de salud en todo el mundo, aunque no se conoce a ciencia cierta la incidencia real. La asociación de NAC y sepsis grave se ha demostrado que aumenta la mortalidad e incluso en los pacientes que sobreviven puede provocar a medio-largo incapacidades tanto a nivel físico como psicológico y cognitivo, lo que implica un aumento del gasto social y sanitario (6).

Las primeras definiciones de sepsis y sepsis grave surgieron en 1991 (7) habiendo sufrido muy escasas modificaciones en la revisión que se realizó posteriormente en 2001 (4). No fue hasta esta última década y más concretamente en 2014, en la que una revisión exhaustiva por parte de diferentes grupos de expertos actualizaron estas definiciones, se ampliaron los criterios de sospecha diagnóstica y se reconoció que la definición de sepsis y sus variantes (sepsis grave, shock séptico) actualmente no disponen de criterios diagnósticos estándar validados, por lo que los datos de incidencia y mortalidad recogidos en los diferentes estudios son variables (6).

Así pues, Levy et al (4) en la Conferencia Internacional sobre Sepsis en 2001 actualizaron los siguientes términos:

-SIRS: respuesta inflamatoria sistémica que se desencadena tras un estímulo de características infecciosas como no infecciosas.

-Sepsis: asociación de infección con SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

-Sepsis grave: sepsis que se complica con algún tipo de fallo de órgano, siendo este último definido según la escala SOFA ("Sequential Organ Failure Score" (8, ver Anexos).

-Shock séptico: fallo circulatorio agudo caracterizado por la hipotensión arterial persistente no atribuible a otras causas. Siendo la hipotensión definida por una presión sistólica arterial <90 mmHg, presión arterial media <60 mmHg y presión arterial diastólica <40 mmHg de su basal a pesar de una adecuada reposición de volumen y habiendo descartado otras causas de hipotensión.

No obstante, en una reciente revisión realizada por Singer et al en 2016 (6) se aumentaron los criterios diagnósticos y se actualizaron las diferentes definiciones para intentar mejorar la práctica clínica médica:

-Sepsis: síndrome caracterizado por la disregulación de la respuesta del huésped a un estímulo infeccioso caracterizado por factores del patógeno y factores del

propio huésped (sexo, raza, edad, características genéticas, comorbilidades... etc).

-Sepsis grave: la sepsis asociada al menos a un fallo de órgano.

-Shock séptico: se define como la sepsis que asocia alteraciones a nivel circulatorio, celular y metabólico lo que implica un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con la presencia de sepsis de forma aislada.

La actualización reciente de los conceptos de sepsis y sepsis grave demuestra la relevancia de este tema en lo que respecta a la patología infecciosa, y más concretamente en lo que se refiere a la NAC. Hay que destacar que los estudios que se recogen en esta tesis se rigieron por las definiciones de sepsis y sepsis grave según el consenso de Levy et al (2001), no obstante, la línea de investigación actualmente permanece abierta y se aplicarán las diferentes modificaciones de las definiciones en los futuros estudios.

Los artículos que componen esta tesis intentan demostrar la relevancia de conocer la etiología de la NAC a la hora de evaluar el mejor tratamiento y pronóstico de esta infección. Como es ya conocido, diferentes microorganismos son capaces de activar tanto la cascada inflamatoria como la respuesta inmunológica del paciente, y cuando se activa de forma excesiva y descontrolada puede provocar una disregulación inflamatoria-inmunológica que desencadene un fracaso multiorgánico y finalmente un desenlace fatal. En este sentido, diferentes estudios hacen referencia a los factores de riesgo dependientes del huésped (comorbilidades, factores epidemiológicos...etc) como del microorganismo causal, pero hasta la fecha no se han descrito para el grupo de pacientes de mayor riesgo que se presenta con sepsis grave asociada, por lo que los resultados de esta tesis se presentan con importantes novedades y de elevada relevancia de cara a la caracterización de este subgrupo de pacientes de riesgo.

En la mayoría de publicaciones sobre NAC se reconoce que los factores de riesgo más frecuentes dependientes del huésped son la edad avanzada (3, 9), el tabaquismo activo (10), la inmunosupresión y la presencia de otras comorbilidades (3).

Torres et al en la revisión que realizó en 2014 de diferentes estudios comprobó que el microorganismo causal más frecuente de la NAC en Europa es el *S. pneumoniae* (11). Otros microorganismos que se identificaron, aunque con menor frecuencia, fueron *H. influenza*, enterobacterias gram negativas, los virus respiratorios y el *M. pneumoniae*, que comparado con otros estudios muestran similares resultados (3, 9). Incluso se llega a estimar la frecuencia de NAC de etiología mixta con una elevada variabilidad de entre el 0.4% al 19.9% entre diferentes estudios, en probable relación a la utilización de distintos métodos de diagnóstico empleados.

Los resultados de nuestros estudios se centraron en la población de pacientes con NAC de mayor riesgo (asociados a sepsis grave) y han demostrado que tanto ciertas comorbilidades del huésped como algunos microorganismos se relacionan con una progresión rápida de la infección, pudiendo desarrollar uno o varios fallos de órgano y como resultado un peor pronóstico a corto-medio plazo y mayor mortalidad en las primeras horas del diagnóstico.

En la práctica clínica actual el reconocimiento del paciente con NAC y sepsis grave o fallo de órgano al ingreso es un reto ya que existen dificultades a la hora de identificar a la población de riesgo pudiendo pasar desapercibidos al clínico lo que supone un retraso en la atención. Actualmente se carece de estudios o guías que ayuden al clínico a sospechar e identificar precozmente al paciente con mayor riesgo y peor pronóstico. La correcta y precoz identificación de la gravedad de la sepsis y fallo de órgano es necesaria de cara a poder realizar un correcto manejo terapéutico, monitorización y control evolutivo sobre todo en las primeras horas del diagnóstico de la NAC, sobre todo en aquellos pacientes de edad más avanzada y asociación de comorbilidades.

El trabajo de esta tesis se compone de 2 artículos cuyos principales objetivos han sido:

- 1- En el primer estudio se ha investigado las neumonías que cursan con sepsis grave y mayor gravedad al ingreso y los factores de riesgo asociados.

2-En el segundo estudio se han valorado los casos de NAC más grave asociados a sepsis con fallo de órgano al diagnóstico obteniendo como resultado la caracterización de estos episodios, la identificación de los fallos de órgano más frecuentes y la etiología microbiana causal.

El resultado de esta tesis supone una gran ayuda al clínico con el objetivo de optimizar el manejo y tratamiento en las primeras horas del diagnóstico de la NAC. El conocimiento del agente causal y la mejor caracterización de los pacientes con sepsis grave y fallo de órgano permiten generar nuevas estrategias y actualizar las normativas y guías clínicas del manejo de la neumonía, herramientas fundamentales para el clínico a la hora de una mejor monitorización y tratamiento del paciente con NAC grave, lo que conllevaría un menor impacto en la mortalidad a corto-medio plazo y duración de la estancia hospitalaria.

Los resultados de ambos estudios se presentan en dos artículos originales que conforman parte de esta tesis, y han sido publicados en revistas de difusión internacional del primer cuartil con un factor de impacto global **7.007 puntos**. Estos artículos se presentan en su versión original en inglés.



## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS**

---



## JUSTIFICACIÓN GENERAL

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) presenta una incidencia de 3 a 5 casos por 1000 adultos al año (9, 13). Una de las complicaciones en la NAC es la sepsis grave, el síndrome de la infección complicada con inflamación sistémica y el fallo orgánico. La sepsis grave es un problema de salud a nivel mundial, con una incidencia de 343 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos. Al menos un tercio de los pacientes con NAC que ingresan en el hospital lo hacen con sepsis grave (4,5).

La etiología de la NAC también tiene su relevancia a la hora de evaluar el mejor tratamiento y pronóstico de esta infección. Diferentes microorganismos son capaces de activar la cascada inflamatoria de citocinas en el contexto de la respuesta inmunológica del paciente, lo que en ocasiones puede provocar la extensión de la respuesta local inicial en fallo multiorgánico y desenlace fatal. Este tipo de respuesta inflamatoria viene determinado por múltiples factores dependientes tanto del huésped como del microorganismo causal (14). En la actualidad las bacterias gram positivas están desplazando a las bacterias gram negativas como etiología en el fallo de órgano y sepsis (15). Se sospecha que tanto las comorbilidades que se asocian al huésped como los microorganismos causales se relacionan ambos con una progresión rápida de la infección y pueden provocar fallo de órgano en la NAC relacionándose con un peor pronóstico a corto-medio plazo y mayor mortalidad en las primeras horas del diagnóstico.

En la práctica clínica actual el reconocimiento del paciente con NAC y sepsis grave o fallo de órgano al ingreso es un reto ya que existen dificultades a la hora de identificar a la población de riesgo pudiendo pasar desapercibidos al clínico lo que podría retrasar una atención más específica. Actualmente se carece de estudios o guías que ayuden al clínico a sospechar e identificar precozmente al paciente con mayor riesgo y peor pronóstico. La identificación precoz de la gravedad de la sepsis y fallo de órgano es importante de cara a instaurar una monitorización más estrecha de la evolución del paciente en las primeras horas y un mejor manejo a nivel terapéutico dada la mayor frecuencia de complicaciones

sobre todo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas (16-19).

Por todo lo explicado anteriormente se propuso un estudio multicéntrico cuyos resultados quedan plasmados en los dos artículos que se presentan en la tesis.

## **OBJETIVO PRINCIPAL DE LA TESIS:**

Estudio de la gravedad en la presentación de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que precisan ingreso hospitalario, determinar los factores de riesgo de los pacientes que presentan sepsis al inicio y que desarrollan cualquier fallo de órgano.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1- Determinar tipos de presentación de los pacientes con NAC para poder reconocer los casos de mayor gravedad (sin sepsis, con sepsis grave precoz-tardía).

2- Estudio de las características de los pacientes con NAC (comorbilidades, presentación clínica) y su asociación con la gravedad clínica al ingreso hospitalario.

3- Estudio de la diferente etiología causal de la NAC que producen mayor gravedad y se relacionan con mayor número de complicaciones. Valor de la infección polimicrobiana.

4- Frecuencia de presentación de número y tipo de fallos de órgano en los pacientes con NAC a su ingreso hospitalario, relación con la mortalidad a corto-medio plazo, duración de la estancia hospitalaria y complicaciones durante su ingreso.

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS POR ARTÍCULOS

### Justificación y Objetivos del ARTÍCULO 1

Beatriz Montull, Rosario Menéndez, Antoni Torres, Soledad Reyes, Raúl Méndez, Rafael Zalacaín, Alberto Capelastegui, Olga Rajas, Luis Borderías, Juan Martín-Villasclaras, Salvador Bello, Inmaculada Alfigeme, Felipe Rodríguez de Castro<sup>1</sup>, Jordi Rello, Luis Molinos, Juan Ruiz Manzano, *NAC Calidad Group*. **“Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community Acquired Pneumonia”**. *PloS One*, 2016 Jan 4;11(1)

Un tercio de los pacientes que llegan al hospital con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se presentan con sepsis grave (4,5). La identificación precoz de los pacientes con riesgo de asociar sepsis grave permitiría a los clínicos la monitorización más estrecha y utilización de diferentes medidas terapéuticas dado que presentan elevada tasa de complicaciones y mortalidad (16). Además, puede repercutir a la hora de ubicar al paciente (cuidados intensivos – sala de hospitalización) dependiendo de la necesidad de mayor monitorización, duración de la estancia hospitalaria y secuelas posteriores de las complicaciones. En la actualidad se carecen de estudios que identifiquen de forma concreta los pacientes de riesgo de presentar NAC con sepsis grave y/o fallo de órgano al ingreso hospitalario.

La hipótesis de nuestro estudio se basa en que existen diferentes características epidemiológicas, microbiológicas y comorbilidades que influyen en el desarrollo de sepsis en los pacientes hospitalizados con NAC. Para ello realizamos un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico en 13 hospitales españoles, lo que nos ha permitido estudiar la variabilidad de presentación de la NAC en diferentes puntos del país. Además, se evaluó la duración de la hospitalización y la mortalidad a los 30 y 90 días del diagnóstico.

En un primer análisis se compararon las características demográficas y comorbilidades de los pacientes con NAC que al ingreso presentaban sepsis grave versus resto de pacientes con NAC. En los siguientes análisis se compararon la duración de la estancia media hospitalaria y mortalidad. En un

tercer análisis se valoró la etiología causal de la NAC. Finalmente se realizó un análisis multivariado en el cual se identificaron los factores de riesgo que los pacientes con NAC y sepsis grave presentan al ingreso.

**Objetivos concretos:**

- 1- Caracterización de los pacientes que ingresan con NAC (comorbilidades-epidemiología) e identificación de los pacientes con NAC y sepsis grave.
- 2- Identificación de los microorganismos causales de la NAC y de aquellos que se asocian con la sepsis grave.
- 3- Identificación de los factores de riesgo de la NAC con sepsis grave al ingreso hospitalario.

## Justificación y Objetivos del ARTÍCULO 2

Menéndez R, Montull B, Reyes S, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, Borderias L, Martin-Villasclaras JJ, Bello S, Alfageme I, Rodriguez de Castro F, Rello J, Molinos L, Ruiz-Manzano J, Torres A. **“Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganisms, host factors and outcome”**. *J Infect.* 2016 Nov;73(5):419-426.

La Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección grave que ocasionalmente puede evolucionar rápidamente y provocar fallo de órgano. Los episodios más graves son causa principalmente de un elevado número de muertes en todo el mundo sobre todo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas (9).

Diferentes microorganismos son capaces de activar una cascada inflamatoria de citocinas que en ocasiones puede provocar la extensión de la respuesta local inicial inflamatoria a un fallo de órgano a nivel distal. Esta respuesta depende de las características del huésped, de sus comorbilidades y del microorganismo causal (14), siendo actualmente las bacterias gram positivas las principales causantes del fallo de órgano y sepsis (15).

Las actuales guías de manejo de la NAC recomiendan como primer paso valorar la presencia de fallo respiratorio y/o de cualquier otro órgano, incluso antes de aplicar las escalas pronósticas (17). El reconocimiento de la NAC grave tiene como interés práctico la toma de decisiones a nivel terapéutico y la mejor ubicación del paciente de mayor gravedad con el objetivo de mejorar la supervivencia (18, 19). Esta perspectiva está en línea con los objetivos globales de la Campaña de Supervivencia de la Sepsis (20) aunque su difusión en la NAC se encuentra por detrás de las escalas pronósticas. Una decisión crucial para mejorar el pronóstico es la elección del régimen antibiótico adecuado y el manejo inicial. Además, el conocimiento de los principales microorganismos patógenos causales del fallo de órgano en la NAC podría ser de utilidad en la toma de decisiones.

El objetivo de nuestro estudio ha sido la identificación de las comorbilidades que se asocian al huésped y microorganismos específicos que se asocian con las NAC de progresión rápida y peor pronóstico, provocando fallo de órgano. Para ello se evaluaron diferentes factores de riesgo que se asocian a la NAC que se presenta con fallo de órgano (al menos  $\geq 2$  fallos de órgano) al diagnóstico en puertas de urgencia y los factores que se asocian al paciente (edad, comorbilidades), así como los microorganismos causales. Además se evaluó de forma adicional el impacto en la mortalidad al día 30 del diagnóstico. Hasta la fecha existe muy poca literatura que evalúe los microorganismos causales de la NAC y el número y tipo de fallo de órgano.

Se realizó un primer análisis comparativo para describir la población con NAC y  $\geq 2$  fallo de órgano. Posteriormente un segundo análisis identificaba los microorganismos causales según la NAC y el tipo de fallo de órgano. En un tercer análisis se valoraba la estabilidad, duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad al día 30 del diagnóstico según el número y tipo de fallo de órgano. Finalmente se realizó un análisis multivariado con 2 modelos para identificar los factores de riesgo de la NAC asociada a fallo de órgano: un primer modelo que recogía los factores de riesgo dentro de las comorbilidades y número de fallos de órgano y un segundo modelo que recogía los microorganismos causales y el número de fallos de órgano.

### **Objetivos concretos:**

- 1- Caracterización de los pacientes que ingresan con NAC (comorbilidades, edad) e identificación de los pacientes con NAC y fallo de órgano ( $\geq 2$  fallos de órgano).
- 2- Identificación de los microorganismos causales de la NAC que se asocian a fallo de órgano.
- 3- Pronóstico e impacto en la mortalidad al día 30 de los pacientes con NAC y fallo de órgano al ingreso.

## **PUBLICACIONES ORIGINALES**

---



La presentación de esta Tesis Doctoral se ha realizado en forma de compendio de artículos publicados según la normativa aprobada por la Comisión de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

Los trabajos que conforman esta Tesis Doctoral pertenecen a la misma línea de investigación: la Neumonía Adquirida en la Comunidad y Sepsis Grave.

Los resultados de los estudios realizados han aportado información relevante y novedosa, y se recogen en dos artículos originales:

1.- Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacaín R, Capelastegui A, Rajas O, Borderías L, Martín-Villasclaras J, Bello S, Alfageme I, Rodríguez de Castro F, Rello J, Molinos L, Ruiz-Manzano J; NAC Calidad Group. **Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community Acquired Pneumonia. *PloS One*, 2016 Jan 4;11(1):e0145929. doi: 10.1371/journal.pone.0145929. eCollection 2016. PubMed PMID: 26727202; PubMed Central PMCID: PMC4699794.**

**(Factor de Impacto: 2,806 (JCR)--, cuartil:1)**

2.- Menendez R, Montull B, Reyes S, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, Borderias L, Martin-Villasclaras JJ, Bello S, Alfageme I, Rodriguez de Castro F, Rello J, Molinos L, Ruiz-Manzano J, Torres A. **Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganismis, host factors and outcome. *J Infect.* 2016 Nov;73(5):419-426. doi: 10.1016/j.jinf.2016.08.001. Epub 2016 Aug 6. PubMed PMID: 27506395. (Factor de Impacto: 4,201 (JCR) -, cuartil: 1)**

Ambos artículos han sido publicados recientemente en revistas de difusión internacional, *PloS One* y *Journal of Infection* respectivamente, con un factor de impacto global de **7,007 (JCR)**

\*Journal Citation Report Science Edition 2016 - 2017.



**ARTÍCULO 1**

---

RESEARCH ARTICLE

# Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia

Beatriz Montull<sup>1☯\*</sup>, Rosario Menéndez<sup>1☯\*</sup>, Antoni Torres<sup>2</sup>, Soledad Reyes<sup>1</sup>, Raúl Méndez<sup>1</sup>, Rafael Zalacain<sup>3</sup>, Alberto Capelastegui<sup>4</sup>, Olga Rajas<sup>5</sup>, Luis Borderías<sup>6</sup>, Juan Martín-Villasclaras<sup>7</sup>, Salvador Bello<sup>8</sup>, Inmaculada Alfageme<sup>9</sup>, Felipe Rodríguez de Castro<sup>10</sup>, Jordi Rello<sup>11</sup>, Luis Molinos<sup>12</sup>, Juan Ruiz-Manzano<sup>13</sup>, NAC Calidad Group

1 Pneumology Department, ISS/Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Valencia, Spain, 2 Pneumology Department, Hospital Clínico y Provincial, IDIBAPS, CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain, 3 Pneumology Department, Hospital Cruces, Vizcaya, Spain, 4 Pneumology Department, Hospital Galdakao, Vizcaya, Spain, 5 Pneumology Department, Hospital La Princesa, Madrid, Spain, 6 Pneumology Department, Hospital San Jorge, Huesca, Spain, 7 Pneumology Department, Hospital Carlos Haya, Malaga, Spain, 8 Pneumology Department, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain, 9 Pneumology Department, Hospital Valme, Sevilla, Spain, 10 Pneumology Department, Hospital Doctor Negrín Las Palmas, Gran Canaria, Spain, 11 Critical Care Department, Hospital Joan XXII of Tarragona and Hospital Vall Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, 12 Pneumology Department, Hospital Central Asturias, Oviedo, Asturias, Spain, 13 Pneumology Department, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona, Barcelona, Spain



CrossMark  
click for updates

## OPEN ACCESS

**Citation:** Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacain R, et al. (2016) Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. PLoS ONE 11(1): e0145929. doi:10.1371/journal.pone.0145929

**Editor:** Sachin Yende, University of Pittsburgh, UNITED STATES

**Received:** July 10, 2015

**Accepted:** December 10, 2015

**Published:** January 4, 2016

**Copyright:** © 2016 Montull et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper.

**Funding:** This work was supported by PII (Programme of research of SEPAR) in respiratory infection; CIBERES (Centro de investigación en red de enfermedades respiratorias) an initiative of ISCIII (Instituto de Salud Carlos III); Beca Fis (PI04/1150); Beca SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica) (2006/0237) and Beca de la Conselleria Sanitat Comunitat Valenciana (2007/0059). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

☯ These authors contributed equally to this work.

✉ Current address: Dept. of Medicine-Doctoral Program, Barcelona Autonomous University, Barcelona, Spain

\* [rosmenend@gmail.com](mailto:rosmenend@gmail.com)

## Abstract

### Background

Severe sepsis, may be present on hospital arrival in approximately one-third of patients with community-acquired pneumonia (CAP).

### Objective

To determine the host characteristics and micro-organisms associated with severe sepsis in patients hospitalized with CAP.

### Results

We performed a prospective multicenter cohort study in 13 Spanish hospital, on 4070 hospitalized CAP patients, 1529 of whom (37.6%) presented with severe sepsis. Severe sepsis CAP was independently associated with older age (>65 years), alcohol abuse (OR, 1.31; 95% CI, 1.07–1.61), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (OR, 1.75; 95% CI, 1.50–2.04) and renal disease (OR, 1.57; 95% CI, 1.21–2.03), whereas prior antibiotic treatment was a protective factor (OR, 0.62; 95% CI, 0.52–0.73). Bacteremia (OR, 1.37; 95% CI, 1.05–1.79), *S pneumoniae* (OR, 1.59; 95% CI, 1.31–1.95) and mixed microbial etiology (OR, 1.65; 95% CI, 1.10–2.49) were associated with severe sepsis CAP.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

## Conclusions

CAP patients with COPD, renal disease and alcohol abuse, as well as those with CAP due to *S pneumoniae* or mixed micro-organisms are more likely to present to the hospital with severe sepsis.

## Introduction

With an incidence of 3–5 cases per 1000 adults/year, Community-acquired pneumonia (CAP), is a frequent cause of death worldwide [1–3]. A complication of CAP is severe sepsis, the syndrome of infection complicated by systemic inflammation and organ dysfunction. Severe sepsis is a worldwide health problem, with an incidence of 343 cases per 100,000 inhabitants in the USA. At least one-third of CAP patients present to the hospital with severe sepsis.[4,5]

Initial identification of the severity of sepsis is important in order to institute different management and monitoring measures.[6] Clinicians often do not recognize the presence of severe sepsis in CAP patients, even when organ dysfunction is present. Studies aimed at identifying the CAP population at risk of developing severe sepsis in the community before arriving at hospital are lacking.

The aim of our study was to determine the risk factors for presentation at the hospital with severe sepsis in patients with CAP.

## Materials and Methods

### Patients and Data Collection

A prospective, multi-center, observational cohort study was carried out in 13 hospitals belonging to the Spanish national health system (CAP Quality Group); a complete, detailed description has been reported in a prior publication.[7] Briefly, the inclusion criterion was a diagnosis of CAP, defined as acute symptoms or signs with a new compatible radiographic lung infiltrate. Exclusion criteria were nursing-home patients, transplant or oncologic patients, leukopenia or neutropenia (unless attributable to pneumonia), Human Immunodeficiency Virus-positive (HIV) patients with severe immunosuppression (CD4 <100), treatment with corticosteroids (>20 mg/day) or other immunosuppressive drugs, and patients with DNR (do not resuscitate) orders or in whom CAP was considered a terminal event. The study was approved by the ethics committee (ISS Hospital La Fe 2004/15 July, Assent 2004/0101) and the patients provided written informed consent.

We recorded data on age, gender, prior antibiotic treatment for the current episode, comorbid conditions (chronic obstructive pulmonary disease [COPD], heart, liver, neurological or renal diseases, and diabetes mellitus), clinical, analytical and radiological results, and the prognostic scales Pneumonia Severity Index (PSI) [8] and CURB65 risk class. [9]

### Definitions

Comorbidities were assessed based on clinical history along with prior discharge diagnoses and clinical records, review of medications and results of analyses. [8] Sepsis and severe sepsis were evaluated at CAP diagnosis on hospital admission, following previously accepted criteria.

[4,7,10] *Sepsis* was defined as the presence of pneumonia and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Severe sepsis* was considered if criteria for sepsis were met and acute failure of at least one organ was present: arterial hypoxemia (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300), creatinine >2 mg/dL, acute confusion or hypotension (systolic arterial tension [ST] <90 mmHg). While organ dysfunction has also been defined in terms of hepatic or hematologic failure, information on these organ systems were not available in the data set.

## Microbiological Analysis and Diagnostic criteria

Microbiological studies comprised the following: 2550 (62.7%) blood cultures, 3636 (89.3%) urinary antigens for *Legionella pneumophila* and 3654 (89.8%) for *Streptococcus pneumoniae*, 1760 (43.2%) sputum cultures, 1902 (46.7%) paired serological studies for *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii* and *Legionella pneumophila*, nasopharyngeal swabs to detect viral nucleic acids, invasive samples obtained by bronchoscopy (285 [7%] bronchial aspirate [BAS] and 118 [2.9%] bronchoalveolar lavage [BAL]), and 276 (6.8%) pleural fluid cultures.

Microbiologic diagnostic criteria were the following: 1) positive urinary antigens for *S pneumoniae* and *Legionella pneumophila*; 2) isolation of microorganisms in BAL ( $\geq 10^4$  UFC/mL), BAS ( $\geq 10^5$  UFC/mL) or in pleural fluid; 3) isolation of one predominant microorganism in sputum or *L pneumophila* in buffered charcoal yeast extract (BCYE) agar; 4) microorganisms in blood culture; 5) seroconversion or a fourfold antibody increase in titers of IgG for *C pneumoniae* ( $\geq 1:512$ ), *M pneumoniae* and *C burnetii*, ( $\geq 1:160$ ) or IgM  $\geq 1:32$  for *C pneumoniae*, and  $\geq 1:80$  for *M pneumoniae* and *C burnetii*; 5) positive detection of viral nucleic acids in nasopharyngeal swab.

Mixed etiology was defined as pneumonia due to more than one pathogen (virus or bacteria). [11]

## Outcome Measurements

The evaluated outcome was mortality during hospitalization and at 30-day and 90-day follow-up. Length of stay (LOS) was defined as the number of days from hospital admission to discharge.

## Statistical Study

Data analysis was performed using the SPSS statistical software package, version 15.0. Categorical variable results were expressed as count (percentage) and were compared using the  $\chi^2$  test. Continuous variables were expressed as median with interquartile range (IQR) and were analyzed using non-parametric tests. PSI and CURB65 scales were categorized as low risk (PSI  $\leq$  III/ CURB65  $\leq$  2) and high risk (PSI  $>$  III/ CURB65  $\geq$  3). Severe sepsis was dichotomized as yes (severe sepsis criteria at hospital admission) and no (non-severe sepsis criteria, the reference group).

Two multivariable statistical studies to predict risk factors for severe-sepsis CAP, the dependent variable, were performed using stepwise logistic regression analyses. In the first model, the included independent variables were those related to characteristics of patients. In the second model, the independent variables were those related to etiology (causal microorganisms). In both models, the independent variables were those found to be significant in the univariate analyses. The Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test was performed to evaluate the adequacy of the models. [12]

## Results

### Study Population

The cohort comprised 4374 patients presenting to the emergency department with CAP and admitted to hospital. We studied 4070 patients after excluding 237 nursing-home and 66 DNR patients: 1529 (37.6%) had severe-sepsis (Table 1).

Mortality for the whole cohort was 3.3% and the median length of stay was 7 (IQR 4–10) days. Mortality was significantly higher in severe sepsis CAP (Table 2).

**Table 1. Characteristics of CAP with severe sepsis: demographic data, comorbid conditions, radiographic and prognostic scales data.**

Characteristics	Severe Sepsis		p <sup>c</sup>
	No, n (%)	Yes, n (%)	
<b>Total No.</b>	<b>n = 2,541</b>	<b>n = 1,529</b>	
Demographic data			
Age*	69 (50–78)	73 (60–81)	<0.001
Age ≥65 years	1473 (58.1)	1024 (67.1)	<0.001
Male gender	1635 (64.3)	1065 (69.7)	0.001
Current smoker	574 (22.6)	343 (22.5)	0.937
Alcohol abuse <sup>a</sup>	273 (10.7)	200 (13.1)	0.024
Prior corticosteroid treatment <sup>b</sup>	95 (3.8)	74 (4.9)	0.083
Prior antibiotic treatment	651 (25.6)	261 (17.1)	<0.001
Comorbid condition			
Diabetes Mellitus	566 (22.3)	294 (19.2)	0.020
Liver disease	102 (4)	70 (4.6)	0.378
Heart disease	346 (13.6)	227 (14.8)	0.277
Renal disease	136 (5.4)	132 (8.6)	<0.001
Neurological disorders	245 (9.7)	157 (10.3)	0.531
COPD	494 (19.8)	477 (32.0)	<0.001
Radiographic findings			
Multilobar infiltrates	501 (19.7)	427 (27.9)	<0.001
Pleural Effusion	391 (15.4)	248 (16.3)	0.469
Prognostic scales			
PSI (IV-V)	866 (34.1)	971 (63.5)	<0.001
CURB65 (≥ 3)	531 (20.9)	663 (43.3)	<0.001

Data are presented as number (percentage) unless otherwise indicated.

\*Data are presented as median (interquartile range).

<sup>a</sup> Alcohol abuse: more than 80 g/day.

<sup>b</sup> Previous corticosteroid treatment: less than 20 mg/day prednisone or equivalent.

<sup>c</sup> p value: the  $\chi^2$  test was performed for categorical data and the Mann-Whitney U test was performed for continuous data.

doi:10.1371/journal.pone.0145929.t001

### Patient Characteristics

Characteristics related to severe sepsis CAP compared to the reference group are shown in [Table 1](#). Severe-sepsis CAP was more frequent in men, patients older than 65 years, and those with COPD and renal disease, whereas diabetes mellitus was more frequent in those without sepsis. Severe-sepsis CAP also presented with higher PSI and CURB65 scores and more multilobar infiltrates. Patients who received prior antibiotic treatment had lower rates of severe-sepsis.

**Table 2. Length of stay and mortality in CAP with regard to severe sepsis.**

Total No.	Severe Sepsis		p value <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>d</sup>
	No, n (%)	Yes, n (%)			
	<b>n = 2,541</b>	<b>n = 1,529</b>			
LOS <sup>a</sup>	6 (4–9)	8 (5–12)	<0.001		
Mortality					
At 30 days	75 (3)	104 (6.9)	<0.001	2.404	1.773–3.258
At 90 days	102 (4.2)	127 (8.8)	<0.001	2.194	1.676–2.872

Data are presented as number (percentage) unless otherwise indicated.

<sup>a</sup> LOS: Length of stay (days). Data are presented as median (interquartile range).

<sup>b</sup> p value: the  $\chi^2$  test was performed for categorical data and the Mann-Whitney U test was performed for continuous data.

<sup>c</sup> OR: Odds ratio.

<sup>d</sup> CI: Confidence interval.

doi:10.1371/journal.pone.0145929.t002

Table 3. Etiology of CAP in relation to severe sepsis.

Groups	Etiology	Severe Sepsis		p <sup>a</sup>
		No, n (%)	Yes, n (%)	
<b>Total No.</b>	<b>Total No. (%)</b>	<b>n = 2,541</b>	<b>n = 1,529</b>	
Known etiology n = 1,507		860 (33.8)	646 (42.2)	<0.001
Gram-positive n = 866		466 (18.3)	400 (26.2)	<0.001
	<i>S. pneumoniae</i> n = 859 (21.1)	463 (18.2)	396 (25.9)	<0.001
	MRSA n = 7 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	0.284
Gram-negative n = 207		123 (4.8)	84 (5.5)	0.358
	<i>L. pneumophila</i> n = 104 (2.6)	60 (2.4)	44 (2.9)	0.312
	<i>H. influenza</i> n = 43 (1.1)	25 (1.0)	18 (1.2)	0.559
	<i>P. aeruginosa</i> n = 45 (1.1)	30 (1.2)	15 (1.0)	0.555
	<i>E. coli</i> n = 15 (0.4)	8 (0.3)	7 (0.5)	0.466
Atypical pathogens n = 144		102 (4.0)	42 (2.7)	0.034
	<i>C. pneumoniae</i> n = 44 (1.1)	26 (1)	18 (1.2)	0.645
	<i>C. burnetii</i> n = 50 (1.2)	37 (1.5)	13 (0.9)	0.089
	<i>M. pneumoniae</i> n = 50 (1.2)	39 (1.5)	11 (0.7)	0.022
Viruses n = 18		11 (0.4)	7 (0.5)	0.908
Mixed etiology <sup>b</sup> n = 121		63 (2.5)	58 (3.8)	0.017
Bacteremia n = 284		137 (9.0)	147 (14.5)	<0.001

Data are presented as number (percentage) unless otherwise indicated.

<sup>a</sup> p value: the  $\chi^2$  test was performed for categorical data.

<sup>b</sup> Mixed etiology is defined as pneumonia due to more than one pathogen (virus or bacteria).

doi:10.1371/journal.pone.0145929.t003

## Etiology

Etiological diagnosis in the whole cohort was reached in 1506 (37%) patients: 859 (57%) *S pneumoniae*, 104 (6.9%) *L pneumophila*, 44 (2.9%) *C pneumoniae*, 50 (3.3%) *C burnetii*, 50 (3.3%) *M pneumoniae*, 45 (3%) *Pseudomonas aeruginosa*, 43 (2.9%) *Haemophilus influenzae*, 18 (1.2%) viruses, 15 (1%) *E coli* and 121 (8%) mixed etiology.

Severe-sepsis CAP patients had the highest percentage of identified causal microorganisms and more bacteremic episodes. *S pneumoniae* was the most frequent microorganism found, with a higher percentage in severe sepsis. Atypical microorganisms were more frequent in patients with non-severe sepsis, whereas mixed etiology appeared more often in severe-sepsis CAP. Mixed etiology was caused mainly by *S pneumoniae* (29.3% with virus or atypical pathogens, 13.8% with *Pseudomonas aeruginosa* and 5.1% with *S aureus*) (Table 3).

## Multivariable Statistical Analyses

Four independent risk factors related to patients' characteristics were associated with severe-sepsis CAP: age >65 years, alcohol abuse, renal disease and COPD, whereas prior antibiotic treatment and diabetes were protective factors. With regard to causal microorganisms, *S pneumoniae*, mixed etiology and bacteremia were found to be risk factors (Table 4).

## Discussion

The most important findings of our study were: 1) 37.6% of hospitalized CAP patients had developed community-onset severe sepsis already at admission; 2) elderly patients, alcohol abusers, patients with renal disease and COPD patients were more likely to develop

community-onset severe-sepsis, whereas prior antibiotic treatment was a protective factor; 3) *S pneumoniae* and mixed etiology are the main causal microorganisms of severe sepsis.

Severe-sepsis CAP is not well characterized in terms of the most susceptible population even though it can appear in over one third of the patients. We have identified the aforementioned characteristics, two of them related to comorbid conditions. However, diabetes was more frequent in those without severe sepsis, probably reflecting more lenient hospitalization criteria in diabetic patients.

At hospital admission, patients with severe-sepsis CAP had higher PSI and CURB65 scores, although more than half of these patients had a CURB65 score  $\leq 2$ , pointing out to the limitations of scales for severity assessment. Patients who had initiated outpatient antibiotic treatment presented a lower frequency of severe-sepsis CAP at hospital arrival. Prior studies have reported the protective effect on mortality when antibiotic therapy was rapidly initiated between 4 and 6 hours after arrival at the hospital. [7,13] Prompt antibiotic administration may rapidly reduce the bacterial load, down-regulating the initial inflammatory cascade and thus decreasing the risk of sepsis. [14,15] On initial severity assessment of CAP, severe sepsis criteria should be taken into account for decision-making process including allocation, monitoring and management. [6]

The multivariable statistical analyses results confirm that alcohol abuse and two comorbid conditions (COPD and renal disease) were independent host risk factors for developing severe-sepsis CAP in the community. The impact of alcohol on developing severe CAP has been linked to an abnormal immune response. [15–18] Curiously, despite the increased risk for severe CAP in COPD patients, mortality is not higher probably due to the use of previous antibiotics and corticosteroids that reduce inflammatory response. [19,20] Our results suggest that patients with alcohol abuse, COPD and renal diseases should be specifically targeted for preventive strategies when in contact with health systems, that is, at discharge or during scheduled outpatient visits. Moreover, if treated as outpatients for CAP, they should be closely monitored and receive instructions to rapidly recognize the signs of sepsis.

Bacteremia and etiological microorganisms are more frequently identified when CAP presents with severe sepsis, most likely due to a higher burden of pathogens in most severe episodes. [2,21] *S pneumoniae* was the most frequently isolated microorganism in severe CAP

**Table 4. Multivariable analysis results of severe sepsis related to host factors (first model) and microorganisms (second model).**

		Severe Sepsis n = 1,529		
		OR <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>	p
First model: Host factors				
Demographic data and habits	Age ( $\geq 65$ years)	1.34	1.15–1.55	<0.001
	Alcohol abuse	1.31	1.07–1.61	0.010
Comorbid condition	Diabetes Mellitus	0.74	0.63–0.88	<0.001
	Renal disease	1.57	1.22–2.03	0.001
	COPD	1.75	1.50–2.04	<0.001
Prior antibiotic treatment		0.62	0.52–0.73	<0.001
Second model: Microorganisms				
Etiology	<i>S. pneumoniae</i>	1.59	1.31–1.95	<0.001
	<i>L. pneumophila</i>	1.81	1.14–2.86	0.012
	Mixed etiology	1.65	1.10–2.49	0.017
	Bacteremia	1.37	1.05–1.79	0.021

<sup>a</sup> OR: Odds ratio.

<sup>b</sup> CI: Confidence interval.

[1,22,23] and specifically, some serotypes have been independently associated with septic shock.[24] Mixed etiology was the second most common etiology in severe sepsis CAP, underpinning the impact of associated microorganisms on severity. Patients presenting with severe sepsis should benefit of optimizing microbiological tests to rule out bacteremia and mixed etiology, immediately before initiating a combination antibiotic therapy.

This study has some limitations. We have excluded the nursing-home population and patients with CAP considered a terminal event in order to avoid a different population with different characteristics, more frequent nosocomial infections and/or multidrug resistant microorganisms and limited therapeutic efforts; therefore our findings are not applicable to that subset of population. Second, microbiological diagnosis with regard to viruses was incomplete in a considerable subset of patients, the percentage of blood cultures was suboptimal (62.7%), and determination of *S pneumoniae* serotypes was not performed. The indications of microbiological tests in our study relied on the attending physicians. Third, the information regarding septic shock was not recorded. Nevertheless, our strengths are the large sample size and the prospective study design.

## Conclusions

Elderly patients, alcohol abusers and some comorbidities, such as COPD and renal are predisposing conditions for progressing to severe sepsis CAP in the community, mainly due to *S pneumoniae* and mixed etiologies. Those findings may have clinical implications for patients and physicians in primary care and emergency rooms. Preventive CAP strategies such as vaccination—influenza and *S pneumoniae*—and health measures recommended in guidelines should be reinforced in the most susceptible patients. Recognition of severe-sepsis CAP signals should be encouraged for patients and for physicians in primary care and/or emergency rooms. Initial severity CAP assessment could be improved by evaluation of severe sepsis criteria at diagnosis in order to optimize microbiological and analytical tests, to provide closer monitoring and a rapid antibiotic treatment. Efforts should be directed to encouraging actions to reduce the burden of severe-sepsis CAP episodes and facilitate its prompt recognition.

## Acknowledgments

### NAC Calidad group. IP Rosario Menéndez

B. Montull [gelina82@hotmail.com](mailto:gelina82@hotmail.com), R. Menéndez [rosmenend@gmail.com](mailto:rosmenend@gmail.com), S. Reyes [solreyes07@gmail.com](mailto:solreyes07@gmail.com), R. Méndez [rmendezalcoy@gmail.com](mailto:rmendezalcoy@gmail.com). Pneumology Department, ISS/ Hospital Universitario y Politécnico La Fe. CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Valencia, Spain.

A. Torres. Pneumology Department, Hospital Clínico y Provincial. IDIBAPS, CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Barcelona, Spain. [atorres@clinic.ub.es](mailto:atorres@clinic.ub.es)

R. Zalacain. Pneumology Department, Hospital Cruces, Vizcaya, Spain. [rafael.zalacainjorge@osakidetza.net](mailto:rafael.zalacainjorge@osakidetza.net)

A. Capelastegui. Pneumology Department, Hospital Galdakao, Vizcaya, Spain. [alberto.capelasteguisaiz@osakidetza.net](mailto:alberto.capelasteguisaiz@osakidetza.net)

O. Rajas. [olga.rajas@gmail.com](mailto:olga.rajas@gmail.com), Javier Aspa [jaspa@separ.es](mailto:jaspa@separ.es) Pneumology Department, Hospital La Princesa, Madrid, Spain.

L. Borderías. Pneumology Department, Hospital San Jorge, Huesca, Spain. [lborderias@salud.aragon.es](mailto:lborderias@salud.aragon.es)

J. Martín-Villasclaras. Pneumology Department, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain. [jjvillasclaras@gmail.com](mailto:jjvillasclaras@gmail.com)

S.Bello. Pneumology Department, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain. [sbello@salud.aragon.es](mailto:sbello@salud.aragon.es)

I. Alfageme. Pneumology Department, Hospital Valme, Sevilla, Spain. [lalfageme@separ.es](mailto:lalfageme@separ.es)

F. Rodriguez de Castro. Pneumology Department, Hospital Doctor Negrin Las Palmas, Gran Canaria, Spain. [frodcasw@gobiernodecanarias.org](mailto:frodcasw@gobiernodecanarias.org)

J. Rello. Critical Care Department, Hospital Vall Hebron, Universtitat Autonomia de Barcelona, Barcelona, Spain. [jrello@crips.es](mailto:jrello@crips.es)

L. Molinos. Pneumology Department, Hospital Central Asturias, Oviedo, Asturias, Spain. [luismol@telefonica.net](mailto:luismol@telefonica.net)

J. Ruiz Manzano. Pneumology Department, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona, Barcelona, Spain. [jruiz@separ.es](mailto:jruiz@separ.es)

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: BM R. Menéndez AT. Performed the experiments: SR RZ AC OR LB JMV SB IA FRC JR LM JRM. Analyzed the data: BM SR R. Méndez. Wrote the paper: BM R. Menéndez AT R. Méndez.

## References

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67: 71–9. doi: [10.1136/thx.2009.129502](https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502) PMID: [20729232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729232/)
2. Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. *Critical Care*. 2008; 12 Suppl 6:S2. doi: [10.1186/cc7025](https://doi.org/10.1186/cc7025) PMID: [19105795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19105795/)
3. Welte T, Köhnelein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30: 127–35. doi: [10.1055/s-0029-1202941](https://doi.org/10.1055/s-0029-1202941) PMID: [19296412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296412/)
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 530–8. PMID: [12664219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12664219/)
5. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit care*. 2008; 12: R158. doi: [10.1186/cc7157](https://doi.org/10.1186/cc7157) PMID: [19091069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091069/)
6. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, et al. Severe Community-acquired Pneumonia. Assessment of Severity Criteria. *AMJ Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1102–8. PMID: [9769267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9769267/)
7. Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, et al. Initial Management Of Pneumonia And Sepsis: factors associated with improved outcome. *Eur Respir J*. 2012; 39: 156–62. doi: [10.1183/09031936.00188710](https://doi.org/10.1183/09031936.00188710) PMID: [21828033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828033/)
8. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336: 243–50. PMID: [8995086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8995086/)
9. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58: 377–82. PMID: [12728155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12728155/)
10. Dremiszov 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: 968–78. PMID: [16608946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16608946/)
11. Cillóniz C, Ewig S, Ferrer M, Polverino E, Gabarrús A, Puig de la Bellacasa J, et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care*. 2011; 15: R209. doi: [10.1186/cc10444](https://doi.org/10.1186/cc10444) PMID: [21914220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21914220/)
12. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989. Inc ed.
13. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative Study of Community-Acquired Pneumonia Patients Admitted to the Ward and the ICU. *Chest*. 2008; 133: 610–7. PMID: [17989157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989157/)

14. Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M, et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 476–80. PMID: [12746253](#)
15. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 923–9. PMID: [10471620](#)
16. Mehta AJ, Guidot DM. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012; 343: 244–7. doi: [10.1097/MAJ.0b013e31823ede77](#) PMID: [22173040](#)
17. Bertran MJ, Trilla A, Codina C, Carné X, Ribas J, Asenjo MA. [Analysis of the cost-effectiveness relationship in the empirical treatment in patients with infections of the lower respiratory tract acquired in the community]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:445–51. PMID: [11149168](#)
18. de Wit M, Jones DG, Sessler CN, Zilberberg MD, Weaver MF. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest*. 2010; 138: 994–1003. doi: [10.1378/chest.09-1425](#) PMID: [20923804](#)
19. Liapikou A, Polverino E, Ewig S, Cillóniz C, Marcos MA, Mensa J, et al. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J*. 2012; 39: 855–61. doi: [10.1183/09031936.00067111](#) PMID: [21920895](#)
20. Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Palomera E, Roig J, Hospital I, et al. Relationship between the use of inhaled steroids for chronic respiratory diseases and early outcomes in community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2013; 8: e73271. doi: [10.1371/journal.pone.0073271](#) PMID: [24039899](#)
21. Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, Martínez R, Polverino E, Cillóniz C, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest*.
22. Schaaf B, Kruse J, Rupp J, Reinert RR, Droemann D, Zabel P, et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J*. 2007; 30: 517–24. PMID: [17537775](#)
23. de Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2006; 27: 795–800. PMID: [16585087](#)
24. García-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax*. 2010; 65: 77–81. doi: [10.1136/thx.2009.123612](#) PMID: [19996337](#)

## **ARTÍCULO 2**

---



2.- Menendez R, Montull B, Reyes S, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, Borderias L, Martin-Villasclaras JJ, Bello S, Alfageme I, Rodriguez de Castro F, Rello J, Molinos L, Ruiz-Manzano J, Torres A. **Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganisms, host factors and outcome.** *J Infect.* 2016 Nov;73(5):419-426.

doi: 10.1016/j.jinf.2016.08.001.

Epub 2016 Aug 6. PubMed PMID: 27506395.

(Factor de Impacto: 4,201 (JCR) -, cuartil: 1)



## **RESULTADOS**

---



Los resultados que se han obtenido en los diferentes artículos que componen esta Tesis Doctoral se describen a continuación:

#### Descripción de la cohorte:

Los resultados de este trabajo se obtuvieron gracias a los datos recogidos de 4.374 pacientes con diagnóstico de NAC al ingreso en el servicio de urgencias procedentes de 13 hospitales españoles. Durante el análisis fueron excluidos 237 pacientes procedentes de residencia y 66 pacientes en estadio final de su vida, por lo que finalmente se analizaron 4.070 paciente de los cuales 1.529 (37.6%) se presentaron con sepsis grave al ingreso y 281 (6.9%) precisaron ingreso en la UCI. En cuanto al número de fallos de órgano de los pacientes que ingresaron: 3.610 pacientes (88.7%) presentaron 0-1 fallo de órgano, 460 (11.3%) 2 o más fallos de órgano de los cuales 79 pacientes presentaron  $\geq 3$  fallos de órgano.

#### Características de la población estudio:

El grupo con sepsis grave y NAC en comparación con los que no presentaban sepsis al ingreso, se caracterizaron por presentar mayor edad ( $\geq 65$  años) y asociar las siguientes comorbilidades: EPOC (32%) y enfermedad renal (8.6%). Además, a nivel clínico presentaban mayor afectación radiológica multilobar (27.9%) y mayor puntuación en las escalas pronósticas de gravedad de la NAC: CURB IV-V (43.3%) y PSI IV-V (63.5%). En cambio, aquellos pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo al ingreso se presentaron sin sepsis grave (Tabla 1, artículo 1).

Cuando valoramos a los pacientes con NAC al ingreso según el número de fallos de órgano observamos que aquellos que ingresan con 2 o más fallos de órgano son de mayor edad ( $\geq 65$  años) (72.3%), con más patología basal asociada como la EPOC (28.9%), pero además se presentan con mayor frecuencia de otras enfermedades: hepáticas (8.3%), cardíacas (18.9%), neurológicas (17.4%), renales (18.9%) y neoplásicas (8.1%). Como sucedía con el grupo de sepsis grave, se asocian con mayor puntuación en las escalas pronósticas (CURB65 y PSI) y habían recibido menos tratamiento antibiótico previo al ingreso que aquellos pacientes que presentaban 0 o 1 fallo de órgano (Tabla 1, artículo 2).

### Etiología:

El diagnóstico etiológico se realizó en 1.506 pacientes (37%) de los pacientes con NAC ingresados. Los pacientes con sepsis grave y 2 o más fallo de órgano (44.8%) presentaron mayor porcentaje de microorganismos identificados y mayor número de episodios de bacteriemia.

*S. pneumoniae* fue el microorganismo causal más frecuente en todos los grupos, aumentando su porcentaje en los pacientes con sepsis grave y mayor número de fallos de órgano. Las bacterias atípicas fueron los microorganismos más frecuentes en los casos de menor gravedad o sin fallo de órgano. Por contra la etiología mixta (cuya asociación más frecuente fue el *S. pneumoniae* y otro microorganismo ya fuera bacteria o virus), fue más frecuente en los casos de mayor número de fallos de órgano y sepsis grave. Cabe destacar que el aislamiento del SAMR (*S. aureus* meticilín resistente) fue significativamente más frecuente en las NAC asociadas a  $\geq 2$  fallos de órgano. La etiología viral (1%) fue de muy baja frecuencia en nuestro estudio, probablemente como sesgo dado que no se realizó la búsqueda de esta etiología en todos los pacientes ingresados (Tabla 3 del artículo 1 y tabla 2 del artículo 2).

### Análisis Multivariado:

Los factores de riesgo relacionados con los pacientes con NAC y sepsis grave fueron: la edad  $\geq 65$  años, abuso de alcohol (OR: 1.31; 95% IC, 1.07-1.61), la enfermedad renal (OR, 1.57; 95% IC, 1.21-2.03) y la EPOC (OR, 1.75; 95% IC, 1.50-2.04), mientras que el tratamiento antibiótico previo al ingreso y la diabetes se presentaron como factores protectores (Tabla 4, artículo 1).

Los factores de riesgo asociados a los pacientes que presentan  $\geq 2$  fallos de órgano fueron la edad avanzada ( $\geq 65$  años) y presentar algunas de estas comorbilidades: enfermedad hepática (OR 2.97), la enfermedad renal (OR 3.91), enfermedad neurológica (OR 1.86) y EPOC (OR 1.30) (Tabla 5, artículo 2).

En relación con el microorganismo causal, *S. pneumoniae* (OR, 1.59, 95% IC, 1.31-1.95) y la etiología mixta (OR, 1.65; IC, 1.10-2.49) resultaron como factores de riesgo en las NAC con sepsis grave, mientras que el *S. aureus* meticilín resistente (SAMR) (OR 6.41) fue factor de riesgo independiente en los casos de 2

o más fallos de órgano. La etiología atípica resultó ser un factor protector en los casos de NAC con  $\geq 2$  fallos de órgano. La bacteriemia se posicionó como factor de riesgo en ambos grupos.

#### Resultados pronósticos:

La media de días hasta alcanzar la estabilidad clínica fue de 3 días (2-5 días de intervalo de confianza al 95%), siendo la duración media de la estancia hospitalaria 7 días (5-10 días de intervalo de confianza al 95%).

La mortalidad total en la cohorte fue de 135 pacientes (3.3%) durante la hospitalización y se amplió a 179 (4.4%) en el primer mes tras el diagnóstico. La mortalidad fue significativamente más elevada en los pacientes con NAC y sepsis grave al ingreso o con  $\geq 2$  fallos de órgano.

Los factores de riesgo independiente para la mortalidad al día 30 según las características del huésped fueron: la edad avanzada ( $\geq 65$  años), la enfermedad hepática, cardíaca, renal, neurológica y la neoplasia. Además, el riesgo de mortalidad aumentó en los pacientes con mayor número de fallo de órgano, aumentando hasta 11 veces la mortalidad en los casos de 3 o más fallos de órgano (12.7%). En relación a los microorganismos causales encontramos que las Enterobacterias fue el único factor de riesgo independiente que se asoció a la mortalidad después de ajustar por  $\geq 2$  fallos de órgano (Tabla 6, artículo 2).

## TABLAS DE RESULTADOS:

**ARTÍCULO 1:** "Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community Acquired Pneumonia". *PloS One*, 2016 Jan 4;11(1)

**Tabla 1. Características de la NAC con sepsis grave: datos demográficos, comorbilidades, datos radiológicos y escalas pronósticas.**

Características	Sepsis Grave		p <sup>c</sup>
	No, n (%)	Sí, n (%)	
<b>Total No.</b>	2.541 (62.4)	1.529 (37.6)	
<b>Datos Demográficos</b>			
<b>Edad*</b>	69 (50-78)	73 (60-81)	<.001
<b>Edad ≥65 años</b>	1.473 (58.1)	1.024 (67.1)	<.001
<b>Sexo masculino</b>	1.635 (64.3)	1.065 (69.7)	0.001
<b>Tabaquismo activo</b>	574 (22.6)	343 (22.5)	0.937
<b>Abuso de alcohol<sup>a</sup></b>	273 (10.7)	200 (13.1)	0.024
<b>Tto. esteroideo previo<sup>b</sup></b>	95 (3.8)	74 (4.9)	0.083
<b>Tto. antibiótico previo</b>	651 (25.6)	261 (17.1)	<.001
<b>Comorbilidades</b>			
<b>Diabetes Mellitus</b>	566 (22.3)	294 (19.2)	0.020
<b>Enf. hepática</b>	102 (4)	70 (4.6)	0.378
<b>Enf. cardíaca</b>	346 (13.6)	227 (14.8)	0.277
<b>Enf. renal</b>	136 (5.4)	132 (8.6)	<.001
<b>Enf. neurológica</b>	245 (9.7)	157 (10.3)	0.531
<b>EPOC</b>	494 (19.8)	477 (32)	<.001
<b>Hallazgos Radiológicos</b>			
<b>Infiltrados multilobares</b>	501 (19.7)	427 (27.9)	<.001
<b>Derrame pleural</b>	391 (15.4)	248 (16.3)	0.469
<b>Escalas Pronósticas</b>			
<b>PSI (IV-V)</b>	866 (34.1)	971 (63.5)	<.001
<b>CURB65 (≥3)</b>	531 (20.9)	663 (43.3)	<.001

Los datos se expresan en número absoluto y (%).

\*Los datos se expresan como media (rango intercuartil)

<sup>a</sup> Abuso de Alcohol: más de 80 gramos al día.

<sup>b</sup> Tratamiento previo con esteroides: menos de 20 mg/día de Prednisona o equivalente.

<sup>c</sup> p: se realiza el análisis estadístico: test chi cuadrado ( $\chi^2$  test) para el análisis de variables categóricas y el test de U Mann-Whitney para variables continuas.

**Tabla 2. Duración de la estancia hospitalaria y mortalidad en la NAC con sepsis grave.**

	<b>Sepsis Grave</b>		<i>p</i> <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup>	IC 95% <sup>c</sup>
	<b>No, n (%)</b>	<b>Sí, n (%)</b>			
<b>Total No.</b>	2.541 (62.4)	1.529 (37.6)			
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	6 (4-9)	8 (5-12)	<0.001		
<b>Mortalidad:</b>					
<b>A los 30 días</b>	75 (3)	104 (6.9)	<0.001	2.404	1.773-3.258
<b>A los 90 días</b>	102 (4.2)	127 (8.8)	<0.001	2.194	1.676-2.872

Los datos se expresan en número absoluto y porcentaje (%).

<sup>a</sup> *p*: se realiza el análisis estadístico: test de chi cuadrado ( $\chi^2$  test) para el análisis de variables categóricas y el test de U Mann-Whitney para variables continuas.

<sup>b</sup> OR: Odds ratio.

<sup>c</sup> IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 3. Etiología de la NAC en relación con la presencia de sepsis grave.**

Etiología		Sepsis Grave		
Grupos		No, n (%)	Sí, n (%)	p <sup>a</sup>
Total No.	Total No. (%)	2.541 (62.4)	1.529 (37.6)	
<b>Etiología conocida</b> n=1.506		<b>860 (33.8)</b>	<b>646 (42.2)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gram positivos</b> n = 866		<b>466 (18.3)</b>	<b>400 (26.2)</b>	<b>&lt;0.001</b>
	<b><i>S. pneumoniae</i></b> n = 859 (21.1)	463 (18.2)	396 (25.9)	<0.001
	<b>SAMR</b> n = 7 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	0.284
<b>Gram negativos</b> n = 207		<b>123 (4.8)</b>	<b>84 (5.5)</b>	<b>0.358</b>
	<b><i>L. pneumophila</i></b> n = 104 (2.6)	60 (2.4)	44 (2.9)	0.312
	<b><i>H. influenzae</i></b> n = 43 (1.1)	25 (1)	18 (1.2)	0.559
	<b><i>P. aeruginosa</i></b> n = 45 (1.1)	30 (1.2)	15 (1)	0.555
	<b><i>E. coli</i></b> n = 15 (0.4)	8 (0.3)	7 (0.5)	0.466
<b>Microrganismos Atípicos</b> n = 144		<b>102 (4)</b>	<b>42 (2.7)</b>	<b>0.034</b>
	<b><i>C. pneumoniae</i></b> n = 44 (1.1)	26 (1)	18 (1.2)	0.645
	<b><i>C. burnetii</i></b> n = 50 (1.2)	37 (1.5)	13 (0.9)	0.089
	<b><i>M. pneumoniae</i></b> n = 50 (1.2)	39 (1.5)	11 (0.7)	0.022
<b>Virus</b> n = 18		<b>11 (0.4)</b>	<b>7 (0.5)</b>	<b>0.908</b>
<b>Etiología Mixta<sup>b</sup></b> n = 121		<b>63 (2.5)</b>	<b>58 (3.8)</b>	<b>0.017</b>
<b>Bacteriemia</b> n = 284		<b>137 (9)</b>	<b>147 (14.5)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Los datos se expresan en número absoluto y porcentaje (%).

<sup>a</sup> p: se realiza el análisis estadístico: test chi cuadrado ( $\chi^2$  test) para el análisis de variables categóricas.

<sup>b</sup> Etiología mixta se define como la neumonía secundaria a más de 1 patógeno (virus o bacteria).

**Tabla 4. Resultados del análisis multivariado de la sepsis grave en relación con los factores del huésped (primer modelo) y los microorganismos (segundo modelo).**

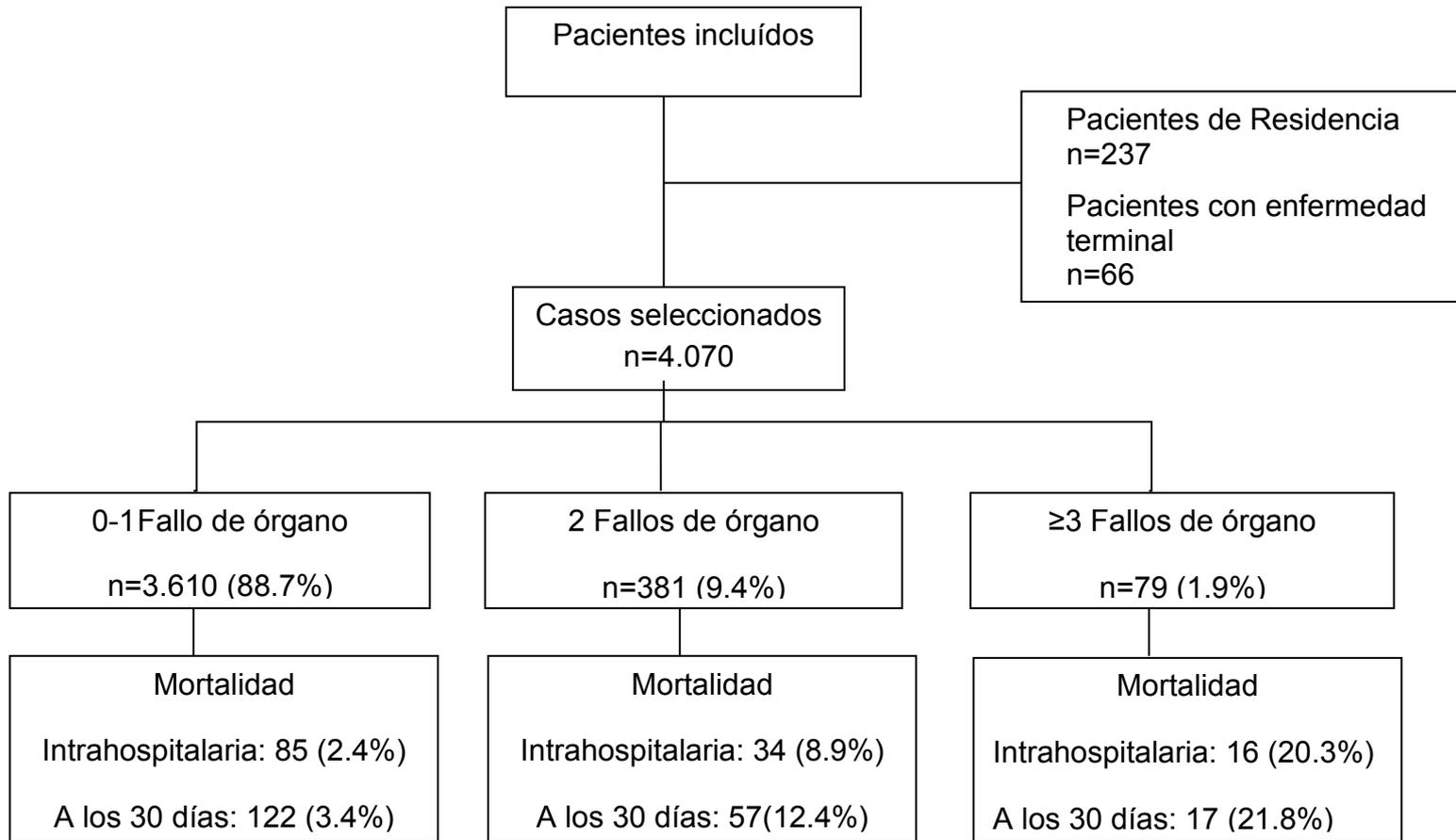
		<b>Sepsis Grave n = 1.529</b>		
		<b>OR<sup>a</sup></b>	<b>IC 95%<sup>b</sup></b>	<b>p</b>
<b>Primer modelo: Factores del huésped</b>				
<b>Datos demográficos y hábitos tóxicos</b>				
	Edad (≥65 años)	1.34	1.15-1.55	<0.001
	Abuso de alcohol	1.31	1.07-1.61	0.010
<b>Comorbilidades</b>				
	Diabetes Mellitus	0.74	0.63-0.88	<0.001
	Enfermedad Renal	1.57	1.22-2.03	0.001
	EPOC	1.75	1.50-2.04	<0.001
	<b>Tto. antibiótico previo</b>	0.62	0.52-0.73	<0.001
<b>Segundo modelo: Microorganismos</b>				
Etiología	<i>S. pneumoniae</i>	1.59	1.31-1.95	<0.001
	<i>L. pneumophila</i>	1.81	1.14-2.86	0.012
	Etiología mixta	1.65	1.10-2.49	0.017
	Bacteriemia	1.37	1.05-1.79	0.021

<sup>a</sup> OR: Odds ratio.

<sup>b</sup> IC: Intervalo de Confianza.

**ARTÍCULO 2:** “Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganisms, host factors and outcome”. *J Infect.* 2016, Nov:73(5):419-426

**Figura 1. Diagrama de flujo**



## TABLAS DE RESULTADOS:

**Tabla 1. Características demográficas, comorbilidades y escalas pronósticas en las NAC que se presentan con 2 o más fallos de órgano.**

	≥2 Fallos de órgano		<i>p</i>
	No	Sí	
	<b>3.610 (88.7)</b>	<b>460 (11.3)</b>	
<b>Características Demográficas</b>			
Edad ≥65 años	2.165 (60.1)	332 (72.3)	<0.001
Género (hombre)	2.375 (65.8)	325 (70.7)	0.038
Vacunación antineumocócica	349 (11.1)	47 (12.6)	0.410
Vacunación antigripal	1.514 (48.0)	215 (56.4)	0.002
Fumador activo	831 (23.0)	86 (18.7)	0.010
Abuso alcohol	407 (11.3)	66 (14.4)	0.105
Tratamiento antibiótico previo	836 (23.2)	76 (16.5)	0.001
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes Mellitus	749 (20.8)	111 (24.1)	0.096
Enfermedad hepática	134 (3.7)	38 (8.3)	<0.001
Enfermedad cardíaca	486 (13.5)	87 (18.9)	0.002
Enfermedad renal	181 (5.0)	87 (18.9)	<0.001
Enfermedad neurológica	322 (8.9)	80 (17.4)	<0.001
EPOC	841 (23.8)	130 (28.9)	0.017
Neoplasia	190 (5.3)	37 (8.1)	0.014
<b>Escalas Pronósticas</b>			
PSI (IV-V)	1.430 (39.6)	407 (88.5)	<0.001
CURB65 (≥3)	850 (23.6)	344 (75.1)	<0.001

Los datos se expresan en número absoluto y porcentaje (%).

PSI: Escala pronóstica de gravedad de la NAC: Pneumonia severity index

EPOC (Enfermedad obstructiva crónica)

**Tabla 2. Etiología causal de la NAC según el número de fallos de órgano.**

	Número de fallos de órganos		p
	0-1	≥2	
<b>Etiología conocida</b> n = 1.506 (37.0)	1.300 (36.0)	206 (44.8)	<0.001
<b>Gram-positivos</b>			
<i>S. pneumoniae</i> n = 859 (21.1)	734 (20.3)	125 (27.2)	0.001
<i>S. no pneumoniae</i> n = 43 (1.1)	38 (1.1)	5 (1.1)	0.946
<i>S. Aureus</i> n = 35 (0.9)	29 (0.8)	6 (1.3)	0.273
<i>SAMR</i> n = 7 (0.2)	4 (0.1)	3 (0.7)	0.008
<b>Gram-negativos</b>			
<i>L. pneumophila</i> n = 104 (2.6)	91 (2.5)	13 (2.8)	0.696
<i>H. influenzae</i> n = 54 (1.3)	48 (1.3)	6 (1.3)	0.946
<i>Pseudomonas</i> n = 45 (1.1)	39 (1.1)	6 (1.3)	0.665
<i>Enterobacteriaceae</i> n = 41 (1.0)	33 (0.9)	8 (1.7)	0.095
<b>Bacterias atípicas<sup>a</sup></b> n = 154 (3.8)	145 (4.0)	9 (2.0)	0.029
<b>Etiología mixta</b> n = 112 (2.8)	93 (2.6)	19 (4.1)	0.055
<b>Virus</b> n = 18 (0.4)	15 (0.4)	3 (0.7)	0.471
<b>Otros</b> n = 41 (1.0)	35 (1.0)	6 (1.3)	0.498
<b>Bacteriemia</b> n = 261 (10.3)	213 (9.5)	48 (15.6)	0.001

Los datos se presentan como números absolutos y porcentaje (%)

<sup>a</sup> Bacterias atípicas hace referencia: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii*

**Tabla 3. Complicaciones en la NAC según el número y tipo de fallo de órgano.**

	<b>Estabilidad clínica ≥3 días</b>	<b>Duración estancia hospitalaria</b>	<b>Mortalidad a los 30 días</b>
<b>0-1 fallos de órgano</b>	1.261 (34.9)	7 (4-10)	122 (3.4)
Respiratorio	580 (51.5)	7 (5-11)	56 (4.2)
Cardiovascular	28 (50.0)	6 (4-11)	3 (4.5)
Renal	35 (40.7)	8 (5-12)	3 (3.0)
Neurológico	47 (41.6)	7 (5-11)	22 (14.8)
<b>≥2 fallos de órgano</b>	245 (53.3)	10 (6-15)	57 (12.6)
Respiratorio + Cardiovascular	52 (65.8)	11 (7-18)	13 (12.7)
Respiratorio + Renal	73 (73.7)	11 (7-19)	26 (19.3)
Respiratorio + Neurológico	151 (69.6)	9 (6-14)	28 (10.8)
<b>≥3 fallos de órgano</b>	43 (54.4)	13 (8-21)	17 (21.5)

Los datos se presentan como números absolutos y porcentaje (%) o medias y rango intercuartil (IQR)

**Tabla 4. Mortalidad a los 30 días según la etiología causal de la NAC y el número de fallos de órgano.**

	<b>Mortalidad total</b>	<b>Mortalidad ≥2 fallo de órgano</b>
Etiología conocida	125 (5.0)	38 (15.1)
Gram positivos		
<i>S. pneumoniae</i>	26 (3.1)	12 (9.8)
Gram negativos		
<i>Pseudomonas</i>	3 (6.8)	1 (1.8)
GNEB	5 (12.8)	1 (12.5)
Etiología mixta	9 (8.2)	2 (10.5)
Bacteriemia	18 (7.0)	8 (17.4)

Los datos se presentan en números absolutos y porcentaje (%).  
GNEB: enterobacterias gram negativas.

**Tabla 5. Análisis Multivariado para predecir la NAC con  $\geq 2$  fallo de órgano**

	$\geq 2$ fallo de órgano			
	Modelo 1		Modelo 2	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Características demográficas</b>				
Edad ( $\geq 65$ años)	1.32 (1.02-1.69)	0.031		
<b>Comorbilidades</b>				
Enf. hepática	2.97 (1.94-4.54)	<0.001		
Enf. renal	3.91 (2.84-5.39)	<0.001		
Enf. neurológica	1.86 (1.35-2.56)	<0.001		
EPOC	1.30 (1.01-1.67)	0.038		
<b>Etiología</b>				
MARSA			6.41 (1.27-32.31)	0.024
Bacteriemia			1.68 (1.19-2.36)	0.003
Bacterias atípicas			0.40 (0.16-0.99)	0.048

Modelo 1. Variables independientes: edad, hábitos tóxicos y comorbilidades con  $p < 0.1$ .

Modelo 2: Variables independientes: microorganismo causal con  $p < 0.1$ .

OR: odds ratio.

IC: intervalo de confianza.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructive crónica.

MARSA: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente.

**Tabla 6. Resultados del análisis multivariado para predecir los factores de riesgo de mortalidad según los factores del huésped (Modelo 1) y el microorganismo causal (Modelo 2) y el número de fallos de órgano.**

	<b>Mortalidad a los 30 días</b>
<b>Modelo 1</b>	
Edad ( $\geq 65$ años)	1.58 (1.04-2.38)*
<b>Comorbilidades</b>	
Enfermedad hepática	2.78 (1.58-4.88)‡
Enfermedad cardíaca	1.59 (1.06-2.37)*
Enfermedad renal	1.75 (1.10-2.81)*
Neoplasia	2.73 (1.71-4.36)‡
Enfermedad neurológica	1.71 (1.11-2.62)*
<b>Número fallo de órgano</b>	
1 órgano	2.42 (1.58-3.70)‡
2 órganos	4.29 (2.56-7.20) ‡
3 órganos	11.73 (5.96-23.00) ‡
<b>Modelo 2</b>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	3.73 (1.37-10.16) †
$\geq 2$ fallo de órgano	3.84 (2.54-5.82) ‡

Nivel de significación: \* $p < 0.05$ , † $p < 0.01$ , ‡ $p < 0.001$ .

OR: odds ratio.

IC: intervalo de confianza.

Modelo 1: Fallo de órgano (hace referencia al grupo 0 de fallos de órgano)

Modelo 2: Hace referencia al grupo  $< 2$  fallo de órgano



## **DISCUSIÓN**

---



Con los resultados obtenidos en la presente Tesis, se plantea la siguiente discusión:

Un tercio de los pacientes con NAC se presenta con sepsis grave y/o algún fallo de órgano al ingreso, no obstante, los pacientes de mayor riesgo no se están bien caracterizados por lo que pueden pasar desapercibidos al clínico.

Nuestra investigación ha logrado identificar los diferentes factores de riesgo para sepsis grave y fallo de órgano, objetivando que, aunque al ingreso también presentaron mayor puntuación en las escalas de PSI y CURB65, más de la mitad de los pacientes alcanzaron una puntuación  $\leq 2$  lo que demuestra las limitaciones de las escalas pronósticas para determinar la gravedad. Por ello se ha intentado mejorar la identificación de los pacientes de mayor gravedad a través de diferentes escalas o sistemas de puntuación. Actualmente los criterios de sepsis siguen siendo los mejor conocidos y utilizados en los servicios de urgencias. Otras escalas de puntuación como la de SOFA y LODS (ver Anexos) han sido implementadas en menor medida en los servicios fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Recientemente, un nuevo consenso sobre sepsis ha sido publicado con el objetivo de reducir la versión de la escala SOFA en infecciones fuera de las unidades de cuidados intensivos (6, 21). El objetivo es identificar tan pronto como sea posible cualquier grado de disfunción de órgano porque incluso una disfunción ligera se asocia con un 10% más de mortalidad (6).

Así pues, los pacientes con NAC y sepsis grave y/o fallo de órgano se caracterizan por ser de mayor edad y asociar comorbilidades como la EPOC, y enfermedad renal. Además, en los casos de mayor número de fallos de órgano se presentan con otras enfermedades: hepática, neurológica y neoplásica. Dichas comorbilidades se presentan como factores de riesgo independiente incluso después de haber sido descartado el efecto de la edad, destacando un sustrato de población que precisa de una atención especial a parte de por la edad. Aliberti et al. en una de sus investigaciones describieron la influencia de las comorbilidades preexistentes como un factor importante asociado al aumento del riesgo de presentar sepsis grave al ingreso (22). Por otro lado, la toma de tratamiento antibiótico previo demostró su efecto protector como en otros estudios, disminuyendo la mortalidad (23,24). Los mecanismos que explican su

beneficio se explican porque podrían reducir rápidamente la carga bacteriana, regular a la baja la cascada inflamatoria inicial y disminuir el riesgo de desarrollar sepsis (25, 26).

Estos hallazgos refuerzan la importancia de implementar la política de estrategias preventivas en la población de mayor riesgo de cara a prevenir episodios de sepsis grave en la NAC (27) y evaluar de forma precoz la presencia de fallos de órgano al diagnóstico. La importancia de la intervención extra-hospitalaria previa a la llegada al hospital ha demostrado una mejoría en la supervivencia (28). Además, se recomienda que aquellos casos de NAC subsidiarios de recibir tratamiento de forma ambulatoria, deberían ser monitorizados de forma estrecha por su médico de referencia y recibir instrucciones para reconocer de forma precoz los signos de sepsis.

Se identificaron los microorganismos causales de la NAC más frecuentemente en aquellos episodios que se asociaban con  $\geq 2$  fallos de órgano, lo que probablemente refleja la presencia de una mayor carga de patógenos y/o una peor capacidad del huésped para controlar la extensión de la infección (14, 29). El *S. pneumoniae*, las bacterias gram negativas y la etiología mixta fueron los microorganismos causales más frecuentes aislados. Las *Enterobacteriaceae* y *SAMR*, aunque son etiologías infrecuentes de NAC, se han encontrado en mayor proporción los casos que presentan fallo de órgano. La neumonía bacteriémica (69.3% por *S. pneumoniae*) fue la segunda causa microbiológica más frecuente cuando se presenta con más de un fallo de órgano.

Como se comprueba en otros estudios, *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuentemente aislado en la NAC grave (9, 19, 30) y en los episodios de bacteriemia. Aunque algunos serotipos específicos han sido relacionados con el shock séptico (31) algunos autores refieren que las comorbilidades que presentan los huéspedes son más determinantes que los serotipos en la gravedad de la NAC (32). Por el contrario, las bacterias atípicas fueron más frecuentemente aisladas en casos más leves (3).

Los análisis estadísticos multivariado confirman que el abuso de alcohol y la presencia de dos comorbilidades (EPOC y enfermedad renal) son factores de

riesgo independiente para el desarrollo de sepsis grave en la NAC. Curiosamente, aunque la EPOC se presente como factor de riesgo, la mortalidad no se encuentra aumentada en probable relación con el uso de antibiótico o corticoesteroides previos al ingreso, lo que reduciría la respuesta inflamatoria (33, 24). Además, los factores de riesgo independiente que se asociaron con la mortalidad a los 30 días fueron el número de fallos de órganos (3, 15) y el aislamiento de *Enterobacteriaceae*. Estos resultados nos instan a recomendar una reevaluación más correcta y precoz de la presencia de sepsis grave y/o fallo de órgano y la realización de test diagnósticos microbiológicos al ingreso de los pacientes con NAC de cara a poder suministrar el tratamiento antibiótico empírico adecuado con un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro teniendo en cuenta la posibilidad de infección por estos microorganismos y evitar un tratamiento inadecuado. Sólo en casos de factores de riesgo para Enterobacterias beta-lactamasas positivas o SAMR se debería de considerar un tratamiento antimicrobiano diferente y más específico, siendo de vital importancia no subestimar los episodios debidos a microorganismos multirresistentes en presencia de algún fallo de órgano hasta que se descarten de forma adecuada.

Como principales limitaciones en nuestra investigación nos encontramos con el sesgo de diagnóstico de infecciones víricas y algunas bacterias atípicas, además de no haber podido filiar los serotipos del *S. pneumoniae* más virulentos. Por otro lado, ciertas comorbilidades no fueron incluídas como fallo de órgano al no ser recogidas: disfunción hepática ni hematológica, ni tampoco se recogieron los datos de la escala SOFA por ser compleja su recogida en los servicios de urgencias. No obstante, la principal fortaleza de este estudio es el gran tamaño muestral y el diseño prospectivo.



## **CONCLUSIONES**



Las conclusiones de esta tesis responden a los objetivos que motivaron la investigación:

- 1- Existe una población más susceptible (pacientes EPOC, con enfermedad renal, enfermedad hepática y enfermedad neurológica) con mayor predisposición a desarrollar durante el episodio de NAC sepsis grave con algún fallo de órgano de forma precoz, por lo que deben ser identificados correctamente para poder implementar mejores estrategias preventivas y de tratamiento.
- 2- Se deben reforzar estrategias de reconocimiento precoz (con algoritmos o protocolos) de los signos/síntomas de alarma de sepsis grave y/o fallo de órgano en la NAC, tanto en la población más susceptible (con mayor número de comorbilidades) como en los equipos médicos de atención primaria y servicio de urgencias.
- 3- Los microorganismos causales más frecuentes en la NAC fueron *S. pneumoniae*, la etiología mixta y las bacterias gram negativas, asociándose a episodios de mayor gravedad (sepsis grave o fallo de órgano). Las bacterias atípicas fueron más frecuentes en los episodios de NAC más leves.
- 4- El número de fallos de órgano fue el factor más importante de mortalidad, mientras que el diagnóstico etiológico de *Enterobacteriaceae* fue el factor independiente que se asoció con peor pronóstico. Por lo que una valoración inicial correcta de la gravedad al ingreso de la NAC permitiría optimizar el diagnóstico microbiológico, una monitorización más estrecha al paciente y la administración precoz de tratamiento antibiótico dirigido.
- 5- El conocimiento de la diversa etiología de la NAC grave permite implementar mejores estrategias de prevención - la vacunación antigripal y antineumocócica, abstención de consumo de tóxicos (alcohol, tabaco) - así como otras recomendaciones que deberían reforzarse en los pacientes más susceptibles a estos episodios.

En definitiva, los resultados de esta tesis nos llevan a recomendar que los esfuerzos deben dirigirse a reforzar todas las acciones encaminadas a reconocer

de forma precoz, facilitar el manejo y reducir los episodios de sepsis grave y/o fallo de órgano en la NAC, dada su importancia e impacto en el pronóstico.

## **LÍNEAS DE FUTURO**

---



### **\*Líneas de futuro:**

Los 2 artículos de los que se componen esta tesis han servido de base inicial para continuar con el estudio de investigación sobre neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los pacientes hospitalizados, dada la gravedad y complicaciones a las que el clínico debe hacer frente en los pacientes no sólo al ingreso, sino que también pueden desarrollarse a lo largo del proceso.

Se han postulado como continuación y futuras líneas de investigación las siguientes propuestas:

- Estudio etiológico de la NAC en España. Prevalencia del *S. pneumoniae* y la virulencia de las diferentes cepas. Tasa de vacunación, cobertura real de distintas cepas de *S. pneumoniae* y riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) tras la vacunación antineumocócicas 13 y 23 valente.
  
- Estudio de los efectos cardiovasculares a corto y largo plazo de los pacientes hospitalizados con NAC.
  
- Estudio del efecto de la inmunidad y cascada inflamatoria del paciente con NAC grave: poblaciones linfocitarias, perfil de trombocitosis y activación plaquetar.

Con ello se pretende mejorar el conocimiento de los efectos de la NAC, como ayuda en el manejo y futuros tratamientos según el tipo de inflamación como por ejemplo el uso de esteroides sistémicos, azitromicina... o la posibilidad de medidas preventivas o tratamiento farmacológico frente al posible desarrollo de complicaciones a medio-largo plazo de ciertas enfermedades cardiovasculares con fármacos como las estatinas o antiagregantes plaquetarios.



## **BIBLIOGRAFÍA**

---



**\*Bibliografía:**

1. Olga Ochoa-Gondar, Angel Vila-Córcoles, Cinta de Diego, Victoria Arija, Monica Maxenchs, Montserrat Grive, Enrique Martin, Josep L Pinyol, EVAN-65 Study Group. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study. *BMC Public Health*. 2008; 8: 222.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1; 44 Suppl 2():S27-72.
3. Cillóniz Catia, Polverino Eva, Ewig Santiago, Aliberti Stefano, Gabarrús Albert, Menéndez Rosario, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013;144(3):999–1007.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 530–8.
5. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit care*. 2008; 12: R158.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*.

1992;20(6):864-874.

- 8.** Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
- 9.** Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67: 71–9
- 10.** Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawzi WW. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med*. 2000 Nov 13;160(20):3082–8.
- 11.** Torres A<sup>1</sup>, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;33(7):1065-79.
- 12.** Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. *Critical Care*. 2008; 12 Suppl 6:S2.
- 13.** Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30: 127–35.
- 14.** Vincent Jean-Louis, Opal Steven M, Marshall John C, Tracey Kevin J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381(9868):774–5.
- 15.** Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21<sup>st</sup> century (2000-2007). *Chest* 2011;140(5):1223-31.
- 16.** Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, et al. Severe Community-acquired Pneumonia. Assessment of Severity Criteria. *AMJ Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1102–8.
- 17.** Ewig S, Woodhead M, Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2011;37(2): 214-23.

- 18.** Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J* 2011;38(2):253-60.
- 19.** Schaaf B, Kruse J, Rupp J, Reinert RR, Droemann D, Zabel P, et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2007;30(3): 517-24.
- 20.** Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(9):861-6.
- 21.** Seymour Christopher W, Liu Vincent X, Iwashyna Theodore J, Brunkhorst Frank M, Rea Thomas D, Scherag André, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* 2016;315(8):762.
- 22.** Aliberti Stefano, Brambilla Anna Maria, Chalmers James D, Cilloniz Catia, Ramirez Julio, Bignamini Angelo, et al. Phenotyping community-acquired pneumonia according to the presence of acute respiratory failure and severe sepsis. *Respir Res* 2014;15:27.
- 23.** Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, et al. Initial Management Of Pneumonia And Sepsis: factors associated with improved outcome. *Eur Respir J*. 2012; 39: 156-62.
- 24.** Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative Study of Community- Acquired Pneumonia Patients Admitted to the Ward and the ICU. *Chest*. 2008; 133: 610-7.
- 25.** Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M, et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 476-80.
- 26.** Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 923-9.

- 27.** Bonten Marc JM, Huijts Susanne M, Bolkenbaas Marieke, Webber Chris, Patterson Scott, Gault Samantha, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(12):1114–25.
- 28.** Seymour Christopher W, Rea Thomas D, Kahn Jeremy M, Walkey Allan J, Yealy Donald M, Angus Derek C. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(12):1264–71.
- 29.** Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1655–63.
- 30.** Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 5:45–51.
- 31.** Alanee SR, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. *Clin Infect Dis* 2007;45(1):46–51.
- 32.** Naucler Pontus, Darenberg Jessica, Morfeldt Eva, Ortqvist Ake, Henriques Normark Birgitta. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax* 2013;68(6):571–9.
- 33.** Liapikou A, Polverino E, Ewig S, Cillóniz C, Marcos MA, Mensa J, et al. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J*. 2012; 39: 855–61.
- 34.** Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Palomera E, Roig J, Hospital I, et al. Relationship between the use of inhaled steroids for chronic respiratory diseases and early outcomes in community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2013; 8: e73271.

- 35.** Mehta AJ, Guidot DM. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. *Am J Med Sci.* 2012; 343: 244–7.
- 36.** Bertran MJ, Trilla A, Codina C, Carné X, Ribas J, Asenjo MA. [Analysis of the cost-effectiveness relationship in the empirical treatment in patients with infections of the lower respiratory tract acquired in the community]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:445–51. PMID: 11149168.
- 37.** De Wit M, Jones DG, Sessler CN, Zilberberg MD, Weaver MF. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest.* 2010; 138: 994–1003.
- 38.** Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, Martínez R, Polverino E, Cillóniz C, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2012 Jun;141(6):1537-1545.
- 39.** De Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2006; 27: 795–800. PMID: 16585087.
- 40.** Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax.* 2010; 65: 77–81.
- 41.** Deng JC, Standiford TJ. The systemic response to lung infection. *Clin Chest Med* 2005;26(1):1–9.
- 42.** Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8(1):32–43.
- 43.** Prina Elena, Ranzani Otavio T, Polverino Eva, Cillóniz Catia, Ferrer Miquel, Fernandez Laia, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(2):153–60.
- 44.** Menees Daniel S, Peterson Eric D, Wang Yongfei, Curtis Jephtha P, Messenger John C, Rumsfeld John S, et al. Door-to-Balloon Time and Mortality among Patients Undergoing Primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369(10):901–9.

- 45.** Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 243–50.
- 46.** Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58: 377–82.
- 47.** 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: 968–78.
- 48.** Cillóniz C, Ewig S, Ferrer M, Polverino E, Gabarrús A, Puig de la Bellacasa J, et al. Communityacquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care.* 2011;15: R209.
- 49.** Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons, 1989. Inc ed.
- 50.** Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997;157(1):47–56.
- 51.** Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):154–60.
- 52.** Cillóniz Catia, Ewig Santiago, Ferrer Miquel, Polverino Eva, Gabarrús Albert, Puig de la Bellacasa Jorge, et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care* 2011;15(5):R209.
- 53.** Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *Jama* 1998;279(18):1452–7.

**54.** Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(12):1783–90.

**55.** Lone Nazir I, Walsh Timothy S. Impact of intensive care unit organ failures on mortality during the five years after a critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(7):640–7.



**ANEXOS**

---



## **AYUDAS AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN**



## **AYUDAS RECIBIDAS EN ESTA TESIS DOCTORAL**

Los trabajos que componen la base de la presente Tesis Doctoral han sido realizados con las siguientes ayudas, becas personales y del grupo de investigación en Infecciones Respiratorias del Servicio de Neumología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe:

-Beca del fondo de investigación sanitaria PIO4/01150 para el proyecto: Calidad en la atención a la neumonía grave y su impacto en el pronóstico. Validación de normativas SEPAR y de indicadores de calidad asistencial. Menéndez R, Cases E, Molinos L, Zalacaín J, Borderías L, Torres A, Alfageme I. 2004-2008 FIS-ISCI III SI 70725.

-Beca de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el proyecto: Calidad en la atención a la neumonía grave y su impacto en el pronóstico. Validación de normativas SEPAR y de indicadores. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Alfageme I, Bello S, Borderías L, Martín Villasclaras JJ, Molinos L, 2006-2009. NO 12000.

-Beca de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Autónoma Valenciana (2007/0059).

-Ayudas recibidas del grupo de investigación multidisciplinar acreditado en Infecciones Respiratorias dirigido por la Dra. Rosario Menéndez Villanueva, del cual soy integrante en la actualidad:

-Grupo CIBERES (Centro de Investigación en red de enfermedades respiratorias) como iniciativa del ISCI III (Instituto de Salud Carlos III).

-PII (Programa Integrado de Investigación PII de Infecciones Respiratorias de SEPAR).



## **COMUNICACIONES A CONGRESOS**



## COMUNICACIONES A CONGRESOS:

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral han sido presentados de forma parcial en los siguientes congresos nacionales e internacionales, siendo publicados en revistas indexadas:

1. Póster en el Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Oviedo 2011: Beatriz Montull, Soledad Reyes, Raquel Martínez, Eva Polverino, Catia Cilloniz, Jose María Sahuquillo, Rosaly Moreno, Ángela Martínez, Rosario Menéndez, Antonio Torres. Respuesta inflamatoria sistémica en la neumonía adquirida en la comunidad bacteriémica. *Arch Bronconeumolog* 2011;47 Supl C:206-44 (226)

2. Póster en el Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Oviedo 2011: R. Moreno, B. Montull, E. Polverino, S. Reyes, JM. Sahuquillo, J.G. Córdoba, M. Ferrer, A. Gimeno, C. Cilloniz, R. Martínez, R. Menéndez y A. Torres. Etiología bacteriana, atípica y viral en Neumonía Adquirida en la comunidad. Utilidad de la PCT y PCR. *Arch Bronconeumolog* 2011;47 Supl C:206-44 (220)

3. Póster en el Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Madrid 2012: B Montull, A Torres, S Reyes, R Zalacaín, A Capelastegui, O Rajas, L Borderías, J Martín-Villasclaras, S Bello, I Alfageme, F Rodríguez de Castro, J Rello, L Molinos, J Ruiz-Manzano, R Menéndez. Etiología de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) hospitalizada con sepsis grave. *Arch Bronconeumolog* 2012;48 Supl C212-51 (223)

4. Póster en el Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Madrid 2012: R. Moreno, B. Montull Veiga, E. Polverino, S. Reyes, JM. Sahuquillo, J. Ginés Córdoba cortijo, R. Martínez, C. Cilloniz, A. Gimeno, R. Menéndez y A. Torres Martí. Etiología y comorbilidad en la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) *Arch Bronconeumolog* 2012;48 Supl C212-51 (224)

5. Póster en el Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Madrid 2012: B Montull, A Torres, S Reyes, R Zalacaín, A Capelastegui, O Rajas, L Borderías, J Martín-Villasclaras, S Bello, I Alfageme, F Rodríguez de Castro, J Rello, L Molinos, J Ruiz-Manzano, R Menéndez. Neumonía Adquirida en la

Comunidad (NAC) con sepsis grave de presentación precoz y tardía al diagnóstico. *Arch Bronconeumolog* 2012;48 Supl C212-51 (227)

**6.** Póster Discusión en el Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Barcelona 2013: Beatriz Montull Veiga, Antonio Torres, Soledad Reyes, Rafael Zalacaín, Alberto Capelastegui, Olga Rajas, Luis Borderías, Juan Martín-Villasclaras, Salvador Bello, Inmaculada Alfageme, Francisco Rodríguez de Castro, Jordi Rello, Luis Molinos, Juan Ruiz-Manzano, Rosario Menéndez. Neumonía adquirida en la comunidad con sepsis grave: impacto del número de fallos de órgano. *Arch Bronconeumolog* 2013;49 Supl C217-60 (239)

**7.** Póster Discusión (nº230) en la Sesión del área TIR (152), en el Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Bilbao, Domingo 8 Junio 2014: Beatriz Montull Veiga, Rosario Menéndez, Raúl Méndez, Antonio Torres, Soledad Reyes, Rafael Zalacaín, Alberto Capelastegui, Olga Rajas, Luis Borderías, Juan Martín-Villasclaras, Salvador Bello, Inmaculada Alfageme, Francisco Rodríguez de Castro, Jordi Rello, Luis Molinos, Juan Ruiz-Manzano. Impacto de la Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de etiología polimicrobiana: presentación clínica y pronóstico. *Arch Bronconeumolog* 2014;50 Supl C218-50 (231)

**8.** Póster-discusión en el Congreso de la Sociedad Europea de Neumología (ERS) Viena 2012, September 3th 2012 P1735: Beatriz Montull Veiga, Rosario Menéndez Villanueva, Antonio Torres, Soledad Reyes, Rafael Zalacaín, Alberto Capelastegui, Javier Aspa, Luis Borderías, Juan José Martín-Villasclaras, Salvador Bello, Inmaculada Alfageme, Felipe Rodríguez de Castro, Jordi Rello, Luis Molinos, Juan Ruiz-Manzano. Characterization of community acquired pneumonia (CAP) with severe sepsis at diagnosis. *Eur Respir J* 2012; 40:suppl. 56-P1735

**9.** Póster-discusión en el Congreso de la Sociedad Europea de Neumología (ERS) Barcelona 2013, September 8th 2013 P293: B. Montull, A.Torres, S. Reyes, R. Zalacaín, A. Capelastegui, J. Aspa, L. Borderías, J. Martín-Villasclaras, S. Bello, I. Alfageme, F. Rodríguez de Castro, J. Rello, L. Molinos, J. Ruiz-Manzano, R.

Menéndez. Community-Acquired Pneumonia with severe sepsis: etiology and prognosis. *Eur Respir J* 2013; 42:suppl.57-P293.

**10.** Oral Presentation en la sesión nº485 Respiratory Infections: inflammation and treatment en el Congreso de la Sociedad Europea de Neumología (ERS) Munich 2014, September 10th 2014 P4649: B. Montull, R. Menéndez, R. Mendez, A. Torres, S. Reyes, R. Zalacaín, A. Capelastegui, J. Aspa, L. Borderías, J. Martín-Villasclaras, S. Bello, I. Alfageme, F. Rodríguez de Castro, J. Rello, L. Molinos, J. Ruiz-Manzano. The impact of mixed etiology in Community Acquired Pneumonia (CAP). *Eur Respir J* 2014; 44:suppl.58-.4649.

**11.** Póster-discusión en el Congreso de la ATS (American Thoracic Society). Annual Congress in San Diego 2014. P54941 R. Menendez, B. Montull, R. Mendez, A. Torres, S. Reyes, R. Zalacain, A. Capelastegui, J. Aspa, L. Borderias, J. Martin Villasclaras, S. Bello, I. Alfageme, J. Rello<sup>1</sup>, F. Rodriguez De Castro, L. Molinos, J. Ruiz Manzano. Etiology and Prognosis in Community-Acquired Pneumonia with Severe Sepsis. *AM J Respir Crit Care Med*, vol 189;2014 :A6521.

# 1. Póster Congreso Sociedad Española Neumología (SEPAR) Oviedo 2011

226

44 Congreso Nacional de la SEPAR

## PREVALENCIA DE LOS PATÓGENOS VIRALES Y DE LAS FORMAS MIXTAS VIRUS-BACTERIAS EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC)

E. Mincholé Lapuente<sup>1</sup>, S. Fandos<sup>1</sup>, A.B. Lasiera<sup>2</sup>, A.L. Simón<sup>1</sup>, E. Vera<sup>1</sup>, S. García<sup>1</sup>, M.A. Ruiz<sup>3</sup>, M.J. Revillo<sup>3</sup> y S. Bello<sup>1</sup>

Hospital Universitario Miguel Servet: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Bioquímica, <sup>3</sup>Microbiología.

**Introducción:** Tras la introducción de las técnicas moleculares, algunos estudios han puesto de manifiesto la presencia de virus en la NAC del adulto que ingresa, tanto como patógeno único, como asociado a una bacteria (etiología mixta). Hemos realizado un estudio para identificar la prevalencia de NAC bacterianas, víricas y mixtas en nuestro medio. **Material y métodos:** Realizamos un estudio prospectivo y observacional en el que investigamos la etiología de los pacientes inmunocompetentes que ingresaron en nuestro hospital con diagnóstico definitivo de NAC. Se recogieron hemocultivos y cultivo de esputo, serologías seriadas para bacterias atípicas y virus respiratorios, antígenos en orina de Legionella y neumococo y aspirado nasofaríngeo para detección de antígenos (IFD) y cultivos virales, así como para una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple para 14 virus.

**Resultados:** Tras desechar los pacientes con diagnóstico inicial de NAC al ingreso y que finalmente no lo fueron, incluimos a 164 pacientes. De ellos, encontramos al menos 1 patógeno en 112 (68%). De estos 112 pacientes, 49 (44%) tenían como causantes de la enfermedad agentes bacterianos, 37 (33%) virales y 26 (23%) tenían una etiología mixta (virus + bacterias). El patógeno bacteriano más frecuentemente encontrado fue *S. pneumoniae* que se aisló en 41 pacientes (36,6%). De estos 41, el neumococo se acompañó de un agente viral en 15 (36,5%). El agente viral más frecuentemente hallado fue adenovirus que se aisló en 26 pacientes (23,2%). La combinación virus-bacteria con más prevalencia en nuestra muestra fue *S. pneumoniae* con adenovirus, encontrado en 6 pacientes (5,3%). Tabla.

**Conclusiones:** 1. La introducción de técnicas moleculares incrementa de forma muy importante el hallazgo de patógenos en la NAC del sujeto inmunocompetente que ingresa. 2. La prevalencia de patógenos virales en las NAC es importante, apareciendo en más de la mitad de todas las NAC de etiología conocida, ya sea como patógenos únicos o asociados a bacterias. 3. El patógeno más frecuente en NAC sigue siendo *S. pneumoniae*, a pesar de no utilizar para su identificación técnicas tan sensibles como las usadas para los virus, y fue el agente más implicado en infecciones mixtas. Más de la tercera parte de las NAC neumocócicas se acompañaron de un agente viral. 4. La identificación de virus como patógenos en la NAC que ingresa debería ser tenida en cuenta en futuros estudios.

Bacterianas	Virales	Mixtas
<i>S. pneumoniae</i> (23)	Adenovirus (14)	<i>S. pneumoniae</i> + Adenovirus (6)
Legionella (3)	Influenza A (6)	<i>S. pneumoniae</i> + Influenza A (3)
<i>M. catarrhalis</i> (2)	VRS (3)	<i>S. pneumoniae</i> + Influenza B (2)
<i>E. coli</i> (2)	Metaneumovirus (2)	<i>S. pneumoniae</i> + Influenza A + VRS
SARM (2)	Gripe A	<i>S. pneumoniae</i> + Influenza B + VRS
<i>H. influenzae</i>	Parainfluenza	<i>S. pneumoniae</i> + Influenza A + Adenovirus
<i>Corynebacterium</i>	Coronavirus	<i>S. pneumoniae</i> + Coxiella + Adenovirus + Influenza B
<i>M. cansanii</i>	Influenza B	<i>H. influenzae</i> + Influenza A + B + VRS + Rinovirus
<i>Enterobacter cloacae</i>	Influenza A + B + VRS (2)	<i>H. influenzae</i> + Rinovirus
Alcaligenes dentrificans	Adenovirus + Coronavirus	<i>S. epidermidis</i> + Metaneumovirus
Coxiella	Adenovirus + VRS	<i>S. epidermidis</i> + <i>S. hominis</i> + Adenovirus
<i>Acrobacter xiloxosidans</i>	Influenza A + VRS	<i>S. hominis</i> + Adenovirus
<i>M. pneumoniae</i>	Influenza A + Coronavirus	<i>P. aeruginosa</i> + VRS
<i>S. marcescens</i>	VRS + Rinovirus	<i>Corinebacterium</i> + Metaneumovirus
<i>E. faecalis</i>	Gripe A + Influenza A + VRS	<i>Acinetobacter baumannii</i> + Coronavirus
<i>S. pneumoniae</i> + Coxiella (2)		<i>H. parainfluenzae</i> + Parainfluenzae B
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i> + Influenza A + VRS
<i>M. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>		Estenotrophormona + Adenovirus
<i>P. aeruginosa</i> + <i>C. astriatum</i>		
<i>P. aeruginosa</i> + Klebsiella		
<i>H. influenzae</i> + Serratia		

## RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD BACTERIÉMICA

B. Montull<sup>1</sup>, S. Reyes<sup>1</sup>, R. Martínez<sup>1</sup>, E. Polverino<sup>2</sup>, C. Cilloniz<sup>3</sup>, M. Ferrer<sup>2</sup>, R. Moreno<sup>1</sup>, A. Martínez<sup>3</sup>, R. Menéndez<sup>3</sup> y A. Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe: Servicio de Neumología; <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona: Neumología; <sup>3</sup>Hospital Universitario de Valencia: Neumología.

**Introducción:** El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la respuesta inflamatoria sistémica en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con bacteriemia, mediante la determinación en sangre de biomarcadores proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) y citocinas interleucina (IL1, IL6, IL8, IL10) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes ingresados por NAC en dos hospitales terciarios. La obtención de sangre se realizó el día 1 de ingreso. Para la detección de la PCT se utilizó una técnica de inmunoluminimétrica con un límite de detección de 0,3 ng/ml. La PCR fue medida mediante una prueba inmunoturbidimétrica con un límite de detección de 1,5 mg/dl. El análisis de citocinas se llevó a cabo mediante la técnica comercial de enzimoimmunoensayo. Se realizó un análisis estadístico univariado no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación de los marcadores entre pacientes con diagnóstico de bacteriemia versus no bacteriemia. Para analizar el valor diagnóstico de bacteriemia se calculó la curva ROC de los biomarcadores e IL-6.

**Resultados:** El estudio incluyó 685 pacientes, edad media de 66,5  $\pm$  17,4 años. 40 (7,5%) pacientes presentaron bacteriemia. Los pacientes con bacteriemia presentaron medianas significativamente elevadas de PCT, PCR, TNF, IL 6 e IL 10 (tabla). El valor diagnóstico para predecir bacteriemia mostró los siguientes resultados: PCR (área ROC: 0,65), PCT (0,70) e IL-6 (0,65). Con un punto de corte de la PCT 0,36, se obtiene una sensibilidad 85%, especificidad 42%, valor predictivo positivo (VPP) del 9% y valor predictivo negativo (VPN) del 98%.

Marcadores	Bacteriemia Sí	Bacteriemia No	p
PCR	23,3 (13,96-4,53)	16 (8,8-23,8)	0,002
PCT	3,39 (0,4-11,6)	0,5 (0,19-2,24)	0,000
TNF- $\alpha$	29,5 (17-63,5)	26 (15-45)	0,107
IL-1	16 (3-29,5)	16 (4-34)	0,987
IL-6	173 (46-461,3)	95 (34-233)	0,012
IL-8	5 (2-26)	10 (3-20)	0,775
IL-10	11 (0,25-36,25)	5 (0-18)	0,188

p < 0,05.

**Conclusiones:** 1) Las NAC con bacteriemia presentan mayor inflamación sistémica lo que puede tener utilidad diagnóstica. 2) La PCT tiene

mayor valor diagnóstico que la PCR y citocinas. 3) El punto de corte de PCT de 0.36 muestra una alta sensibilidad y excelente VPN.

#### TRATAMIENTO AMBULATORIO Y NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC): ESTUDIO COMPARATIVO FRENTE A PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL

J.N. Sancho-Chust<sup>1</sup>, E. Chiner<sup>1</sup>, J. Blanquer<sup>2</sup>, F. Sanz<sup>3</sup>, E. Fernández-Fabrellas<sup>4</sup>, A. Cervera<sup>4</sup> y C. Senent<sup>1</sup> (Grupo CAP-AVANT. Comunidad Valenciana)

<sup>1</sup>Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant: Neumología; <sup>2</sup>Hospital Clínic Universitari: Medicina Intensiva; <sup>3</sup>Hospital General Universitario: Neumología; <sup>4</sup>Hospital Dr. Peset: Neumología.

**Introducción:** Los pacientes con NAC tratados ambulatoriamente podrían presentar diferencias en el curso clínico y el diagnóstico etiológico comparados con aquellos que ingresan en el hospital.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo multicéntrico de un año de duración en la Comunidad Valenciana con el objetivo de comparar diferencias clínicas entre pacientes con NAC tratados ambulatoriamente (Grupo A) y aquellos ingresados en el hospital (Grupo B). Se analizaron factores de riesgo, comorbilidad, cuadro clínico, expresión radiológica, diagnóstico etiológico, gravedad, evolución y mortalidad.

**Resultados:** Se estudiaron 1.314 NAC atendidas en el servicio de Urgencias, 129 en A y 1.185 en B. Los pacientes en A eran más jóvenes ( $44 \pm 16$  vs  $65 \pm 18$ ,  $p < 0,001$ ), con mayor proporción de mujeres (45% vs 34%,  $p < 0,02$ ) y tabaquismo (39,5% vs 25%,  $p < 0,001$ ). Las comorbilidades fueron mayores en B: EPOC ( $p < 0,001$ ), diabetes ( $p < 0,001$ ), insuficiencia cardíaca ( $p < 0,001$ ), ACV ( $p < 0,001$ ), insuficiencia renal ( $p < 0,02$ ) y alteraciones de la deglución ( $p < 0,05$ ). La proporción de PSI I-III era mayor en A (98% vs 46%,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en los días de evolución ni en el uso previo de antibióticos. Los pacientes en B mostraron más leucocitosis ( $p < 0,001$ ), hiperglucemia ( $p < 0,001$ ), elevación de creatinina ( $p < 0,02$ ) y urea ( $p < 0,01$ ) hipoalbuminemia ( $p < 0,001$ ), así como menor pH ( $p < 0,001$ ) y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ( $p < 0,001$ ). En A fueron más frecuentes: tos ( $p < 0,002$ ), dolor torácico ( $p < 0,01$ ), fiebre ( $p < 0,001$ ), mialgias ( $p < 0,05$ ) y cefalea ( $p < 0,002$ ). En B fueron más frecuentes: confusión ( $p < 0,001$ ), taquipnea ( $p < 0,001$ ), disminución del nivel de conciencia ( $p < 0,001$ ), cianosis ( $p < 0,001$ ) y desarrollo de complicaciones ( $p < 0,001$ ). Radiológicamente, en B fue más frecuente la afectación multilobar ( $p < 0,001$ ), bilateral ( $p < 0,001$ ) y el derrame pleural ( $p < 0,001$ ). La mortalidad fue de 0% en A y 5,7% en B. La tasa de diagnóstico etiológico fue similar entre grupos (47% en A vs 43% en B). Se obtuvieron diferencias en A en: menor tasa de *S. pneumoniae* (7% vs 21%,  $p < 0,001$ ), mayor de *M. pneumoniae* (15,5% vs 2,6%,  $p < 0,001$ ), menor de gram negativos y de otros ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con NAC tratados ambulatoriamente fueron más jóvenes, tenían menor comorbilidad y mayor expresión clínica que aquellos que ingresaron. Además, en los primeros existió un predominio de microorganismos atípicos (*Mycoplasma* y *Legionella*), con menor proporción de *S. pneumoniae*.

#### VALOR PRONÓSTICO DE LOS NUEVOS BIOMARCADORES (PROADRENOMEDULLINA Y PROCALCITONINA) EN HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA (HCAP)

E. Polverino<sup>1</sup>, C. Cilloniz<sup>1</sup>, C. Esquinas<sup>1</sup>, E. Moreno<sup>1</sup>, A. Gabarrus<sup>1</sup> y A. Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínic-IDIBAPS-CIBERES: Servicio de Neumología.

**Introducción:** Los pacientes con HCAP se consideran habitualmente "frágiles" por su edad avanzada y las múltiples comorbilidades. Ade-

más el diagnóstico y la valoración clínica del riesgo resultan difíciles debido a una presentación clínica frecuentemente inusual.

**Material y métodos:** Objetivo: investigar el valor pronóstico de los nuevos biomarcadores (proadrenomedullina [proADM] y procalcitonina [PCT]) en HCAP. Métodos: se estudiaron 104 casos de HCAP (H. Clínic, Barcelona; H. La Fe, Valencia) en comparación con pacientes (controles) con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) emparejados por edad ( $79 \pm 10$  años), sexo (61% varones), y periodo de hospitalización ( $\pm 10$  semanas) (marzo 2007-junio 2009). Los pacientes fueron valorados el día de admisión, el día 3, el día de alta y al mes.

**Resultados:** Los pacientes con HCAP, en comparación con la NAC, presentaron más comorbilidades (neurológicas, insuficiencia renal, dis-fagia), tratamiento antibiótico previo y PSI (PSI V: HCAP, 29%; NAC, 7%;  $p = 0,001$ ) y mortalidad más elevadas (HCAP, 17%; NAC, 5%;  $p = 0,003$ ). Los datos de presentación (fiebre,  $\text{PaO}_2$ , etc.) y de evolución clínica (complicaciones, ingreso a UCI) no mostraron diferencias entre los dos grupos (tabla 1). Comparando los niveles de biomarcadores (tabla 2) observamos en las NAC un progresivo decremento de PCT (inicialmente elevada en ambos grupos), mientras que la proADM mantuvo en HCAP niveles patológicamente elevados, y superiores que en la NAC, hasta el control al mes. Además, los valores iniciales de proADM fueron significativamente más elevados en los pacientes de ambos grupos (NAC, HCAP) que fallecieron ( $p = 0,002$ ).

Tabla 1.

	NAC		HCAP		p
	NAC	%	NAC	%	
Fumadores activos	11	13	5	6	NS
Vacuna antigripal	58	72	55	66	NS
Vacuna neumocócica	14	17	16	19	NS
Comorbilidades > 2	36	43	57	65	0,005
Enfermedad neurológica	15	18	42	48	< 0,001
Insuficiencia renal crónica	5	6	14	16	< 0,040
Enfermedad respiratoria	3	43	38	43	NS
Disfagia	14	10	36	35	0,019
Escala PSI	101	21	120	28	< 0,001
Ingreso a UCI	5	8	3	8	NS
satO <sub>2</sub> < 90%	25	31	27	33	NS
Antibiótico previo	10	12	42	48	< 0,001
Mortalidad a 30 días	4	5	14	17	0,003

Tabla 2.

	Ingreso	Día 3	Alta	1 mes
PCT				
NAC	3,3 ± 6,55	1,1 ± 2,3	0,4 ± 0,9	0,1 ± 0,1
HCAP	2,4 ± 5,3	0,6 ± 1,01	1,6 ± 6,5	1,8 ± 6,3
pro-ADM				
NAC	1,1 ± 0,7	1,0 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,7
HCAP	1,9 ± 2,1	1,3 ± 0,9	1,1 ± 0,9	1,3 ± 0,9
PCR				
NAC	17,3 ± 14	13,6 ± 10,1	4,9 ± 6,2	2,3 ± 5,1
HCAP	15,1 ± 11,8	12,2 ± 11,2	3,9 ± 4,7	4,2 ± 6,6

**Conclusiones:** Las HCAP presentaron un PSI y una mortalidad superior independientemente de la edad, y a pesar de una presentación y evolución clínica similares a la CAP. Es posible que las comorbilidades jueguen un papel determinante en la mortalidad de estos pacientes, aunque la etiología microbiana no puede descartarse como causa de mayor gravedad. Los valores elevados de proADM en los pacientes que fallecieron confirman el valor pronóstico de este biomarcador. Los niveles superiores de proADM en HCAP en comparación con NAC podrían reflejar: a) las peores condiciones clínicas de estos pacientes; b) la mayor sensibilidad pronostica de este biomarcador en comparación con PCT y PCR.

Soporte de: Pfizer, Fundación Lilly, BRAHMS, CibeRes, FISPI080240, SGR2009/911, SEPAR, SOCAP.

## 2. Póster Congreso Sociedad Española Neumología (SEPAR) Oviedo 2011

220

44 Congreso Nacional de la SEPAR

tre los síntomas extratorácicos destacaron las artromialgias (39%) y las alteraciones gastrointestinales (28%). Al ingreso un 41,9% presentaron insuficiencia respiratoria y un 23,5% insuficiencia renal. Existió incremento de la CPK y de la LDH en el 40% y en el 89,7% de los casos, respectivamente. Un 34,1% de los pacientes presentaron neumonía, destacando entre las alteraciones radiográficas la presencia de infiltrados alveolares (31,7%) e intersticiales (14,6%). Un 26,8% tuvo afectación multilobar y un 9,8% desarrollaron un distrés. El 46,3% recibieron tratamiento antiviral en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas. Un 17% precisó ingreso en UCI, falleciendo 5 (6,1%). Se asociaron a una mala evolución los factores de la tabla. El análisis multivariante incluyó en el modelo: disnea al ingreso (OR: 15,9; IC95%: 1,8-121,4) y afectación multilobar (OR: 7,2; IC95%: 0,95-54,8%).

Variable	Ingreso UCI	No ingreso UCI	p
Varón	25,6%	74,4%	0,041
Mujer	7,7%	92,6%	
Disnea ingreso	37,5%	62,5%	< 0,005
No	13,6%	86,4%	
Infiltrado IT	41,7%	58,3%	0,025
No	12,9%	87,1%	
Afectación multilobar	45,5%	54,5%	< 0,005
No	6,7%	93,3%	
Neumonía	35,7%	64,3%	0,004
No	7,4%	92,6%	

**Conclusiones:** 1. Gran parte de los pacientes ingresados por IH1N1 presentaron factores de riesgo asociados y se encontraban en insuficiencia respiratoria (41,9%). 2. Un 34,1% presentaron neumonía asociada a la IH1N1, con frecuencia multilobar (26,8%). 3. Precisaron ingreso en UCI un 17% y fallecieron un 6,1%. 4. Fueron factores de mal pronóstico la presencia de disnea al ingreso y la afectación multilobar.

### ESTUDIO DE BIOMARCADORES COMO PREDICTORES DE COMPLICACIONES EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

S. Fandos<sup>1</sup>, A.L. Simón<sup>1</sup>, E. Mincholé<sup>1</sup>, A.B. Lasierra<sup>2</sup>, E. Vera<sup>1</sup>, E. Forcén<sup>1</sup>, V. Moya<sup>1</sup>, D. Nieto<sup>1</sup>, A. García de Jalón<sup>2</sup> y S. Bello<sup>1</sup>

Hospital Universitario Miguel Servet: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Bioquímica.

**Introducción:** En los últimos años se ha suscitado un gran interés en identificar biomarcadores rápidos y útiles para el diagnóstico y el pronóstico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). El objetivo de este estudio es comprobar si existe algún marcador que nos ayude a predecir la posible aparición de complicaciones en pacientes ingresados con NAC.

**Material y métodos:** Estudiamos de forma prospectiva a 228 pacientes que ingresaron en nuestro hospital y fueron diagnosticados de NAC. Para ello obtuvimos de todos ellos muestras en sangre para determinación de recuento leucocitario (WBC), proteína C reactiva (CRP), procalcitonina (PCT) y proadrenomedulina (pADM) en las 24 primeras horas desde su llegada a urgencias. Seguimos su evolución

durante 90 días para diferenciar 2 grupos: los que presentaron alguna complicación respiratoria, cardíaca o de otra naturaleza y los que evolucionaron sin incidencias, y a continuación, comparamos las determinaciones de los marcadores entre los 2 grupos. Las complicaciones se recogen en las tablas 1 y 2. Después, hicimos lo propio con los pacientes que presentaron complicaciones únicamente respiratorias.

**Resultados:** Un total de 90 pacientes de los 228 sufrieron algún tipo de complicación. En este grupo, encontramos unos niveles séricos al ingreso significativamente superiores de pADM ( $p < 0,001$ ) y PCT ( $p = 0,006$ ) respecto a los sujetos que evolucionaron sin complicaciones. WBC y CRP no mostraron diferencias entre ambos grupos. Sesenta y tres pacientes sufrieron complicaciones respiratorias, y únicamente pADM pudo discernirlos al ingreso respecto de los que no las presentaron ( $p = 0,002$ ). Ver Tabla a pie de página.

**Conclusiones:** Al margen de la utilidad de determinados biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de la NAC, pADM y PCT parecen ser de utilidad en la identificación precoz de pacientes con riesgo de presentar complicaciones en su evolución a 90 días. pADM además, puede ser útil en discernir al grupo de pacientes con riesgo de complicaciones respiratorias de la NAC que ingresa.

### ETIOLOGÍA BACTERIANA, ATÍPICA Y VIRAL EN NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. UTILIDAD DE LA PCT Y PCR

R. Moreno<sup>1</sup>, B. Montull<sup>1</sup>, E. Polverino<sup>2</sup>, S. Reyes<sup>1</sup>, J.M. Sahuquillo<sup>3</sup>, J.G. Córdoba<sup>3</sup>, M. Ferrer<sup>2</sup>, A. Gimeno<sup>1</sup>, C. Cilloniz<sup>4</sup>, R. Martínez<sup>1</sup>, R. Menéndez<sup>1</sup> y A. Torres<sup>2</sup>

Hospital Universitario La Fe: <sup>1</sup>Servicio de Neumología, <sup>2</sup>Servicio de Microbiología; Hospital Clínic: <sup>3</sup>Servicio de Neumología, <sup>4</sup>Servicio de Microbiología.

**Introducción:** En la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se elevan biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), esta última más específicos de infección bacteriana. La determinación de estos marcadores podría ser útil en el diagnóstico etiológico de NAC.

**Objetivo:** Analizar las diferencias de niveles de PCR y PCT en la NAC hospitalizada según diagnóstico etiológico.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes ingresados por NAC en dos hospitales terciarios. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, de comorbilidad, gravedad inicial (FINE y CURB-65), datos clínicos, analíticos, radiográficos y la etiología. Los biomarcadores PCR y PCT se analizaron el primer día. El diagnóstico microbiológico se obtuvo a través de: hemocultivo, antígenos urinarios, esputo y serología. La etiología de NAC se clasificó en 3 sub-grupos: bacteriano, viral y atípico (*Mycoplasma*, *Coxiella* y *Chlamydo-phyla*). Realizamos un estudio estadístico univariado mediante un test no paramétrico (U-Mann Whitney) para las variables cuantitativas y un test chi-cuadrado para las cualitativas.

Estadísticos de contraste

	Grupo 1				Grupo 2			
	PCR	PCT	WBC	pADM	PCR	PCT	WBC	pADM
U de Mann-Whitney	5.254,000	4.732,000	6.035,500	3.829,500	4.548,000	4.314,500	5.140,500	3.799,000
W de Wilcoxon	14.707,000	14.048,000	15.488,500	13.282,500	18.078,000	17.680,500	18.670,500	17.329,000
Z	-1,882	-2,765	-0,268	-4,720	-1,564	-1,861	0,240	-3,085
Sig. asintót. (bilateral)	0,060	0,006	0,789	0,000	0,118	0,063	0,810	0,002

Complicaciones respiratorias	Pacientes	PCR (mg/dl)	WBC	PCT (ng/ml)	pADM (nmol/l)
No	165 (72,4)	15,18 (8,62-28,13)	11,75 (8,4-16,4)	0,369 (0,08-3,51)	0,835 (0,578-1,15)
Sí	63 (27,6)	18,27 (11,15-31,36)	12,3 (8,5-17,5)	0,874 (0,189-3,62)	0,998 (0,747-1,644)
Total	228 (100,0)	16,8 (8,98-28,8)	11,9 (8,4-16,88)	0,498 (0,093-3,52)	0,864 (0,61-1,326)

**Resultados:** Se incluyeron 685 pacientes, edad media de  $66 \pm 17$  años. El diagnóstico etiológico se alcanzó en 295 casos (43%): 203 (29,6%) bacteriano -118 *S. pneumoniae* (58,1%) y 24 *Legionella* (11,8%)-, virus 12 (1,8%) y atípicos 24 (3,5%). Los resultados expresados en mediana y según la etiología se pueden ver en la tabla a pie de página.

**Conclusiones:** La etiología viral y atípicos se asocia a niveles bajos de PCT. La PCR no permite diferenciar entre bacterias y virus. La NAC causada por *Legionella* presenta niveles elevados de PCR. En etiología viral y atípica, los niveles de PCR y PCT son muy similares. La diferente respuesta de los marcadores según etiología podría ser útil en el diagnóstico etiológico.

#### EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) GRAVE SEGÚN TIEMPO DE INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

B. Palomo<sup>1</sup>, E. Pérez<sup>2</sup>, M.G. Clemente<sup>1</sup>, C. Pascual<sup>2</sup>, A. Pando<sup>1</sup>, A.F. Tena<sup>1</sup>, A. Expósito<sup>1</sup> y P. Casán<sup>1</sup>

INS-HUCA- Facultad de Medicina: <sup>1</sup>Área del Pulmón, Neumología; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva.

**Introducción:** El objetivo fue valorar el impacto del momento de ingreso del paciente con NAC grave en UCI en relación con la evolución.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo en el que se analiza la evolución (mortalidad a 30 días) de los pacientes con NAC grave ingresados en la UCI de nuestro hospital (2006-2010) estableciendo dos grupos según momento de ingreso en UCI: Grupo I: Ingreso en las primeras 24 horas y Grupo II: ingreso en UCI con una diferencia  $\geq 2$  días. Se analizaron datos demográficos, enfermedades asociadas, datos clínicos, analíticos, radiológicos, microbiológicos y de evolución.

**Resultados:** Se estudiaron 146 pacientes, edad de  $59 \pm 16$  años (M: 102, F: 44). Fallecieron 31 pacientes (21%). Grupo I: 114 (78%) y Grupo II: 32 (22%). No encontramos diferencias significativas en edad, sexo, enfermedades asociadas, datos clínicos de gravedad (clínica, TAS, FR y FC), exceptuando confusión mental más frecuente en el Grupo I ( $p = 0,014$ ), datos analíticos y radiológicos. La distribución según las escalas pronósticas (PSI y CURB65) fue similar en ambos grupos. Precisan ventilación mecánica 70 pacientes del Grupo I (61%) y 29 pacientes del grupo II (91%) ( $p < 0,01$ ). No se observaron diferencias en la presencia de shock o en la utilización de medicación vasopresora. Los pacientes del grupo II tuvieron con mayor frecuencia complicaciones tardías como empiema ( $p < 0,001$ ) y absceso ( $p < 0,05$ ). Fallecieron 18 pacientes del grupo I (16%) y 13 del Grupo II (41%) ( $p = 0,002$ ). La estancia en UVI y la estancia global fueron similares. El diagnóstico microbiológico de neumococo se estableció en 54 (48%) del grupo I y en 9 (28%) del grupo II ( $p = 0,011$ ). Tras ajustar por la gravedad de la neumonía el ingreso en UCI  $> 2$  días se asoció a mortalidad de forma significativa (OR: 4,4 IC95% 1,4-13,7).

**Conclusiones:** 1. Los pacientes con NAC grave con ingreso tardío en UCI ( $\geq 2$  días) tienen un riesgo 4,4 veces superior de fallecer en comparación con los pacientes que ingresan en las primeras 24 horas. 2. En los pacientes con NAC grave es importante la monitorización exhaustiva las primeras 24 horas. 3. En nuestro estudio el diagnóstico microbiológico de neumococo se asoció con ingreso precoz en UCI.

Niveles de biomarcadores en NAC por bacterias, virus y atípicos

	Bacterias vs atípicos	Bacterias vs virus	Virus vs atípicos	Legionella vs <i>S. pneumoniae</i>
PCR	19 vs 11,3 ( $p = 0,92$ )	19 vs 12 ( $p = 0,67$ )	12 vs 11,3 ( $p = 0,73$ )	24,9 vs 19,9 ( $p = 0,009$ )
PCT	1,12 vs 0,19 ( $p = 0,0001$ )	1,12 vs 0,24 ( $p = 0,003$ )	0,24 vs 0,19 ( $p = 0,73$ )	0,7 vs 1,7 ( $p = 0,40$ )

Resultados expresados en mediana.

#### FACTORES PREDICTORES DE BACTERIEMIA EN LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA

A.R. Expósito, M.G. Clemente, M.J. Vázquez, L.A. Sota, L. Vigil, A.I. Enríquez, A. Cano, L. Molinos y P. Casán

INS-HUCA. Facultad de Medicina: Área del Pulmón.

**Introducción:** Objetivo: analizar los factores predictores de bacteriemia en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) neumocócica ingresados en nuestro hospital.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo revisando las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de neumonía neumocócica en nuestro hospital en un periodo de tres años (2007-2010). Se diseñó un protocolo de recogida de datos demográficos, antecedentes personales, enfermedades asociadas, clínica, analítica y evolución. Se compararon las neumonías neumocócicas bacteriémicas con aquellas diagnosticadas por antigenuria positiva para neumococo. Se estableció una comparación entre ambos grupos analizando los factores predictores de bacteriemia.

**Resultados:** Se estudiaron 131 NAC neumocócicas (88 varones y 43 mujeres) con edad media de  $66 \pm 18$  (15-95) años; de las cuales 60 (46%) eran bacteriémicas y 71 (54%) no bacteriémicas. Fallecieron 17 (13%), 14 bacteriémicas (23%) y 3 no bacteriémicas (4%) ( $p < 0,001$ ). En el análisis univariante los factores predictores de bacteriemia fueron: CURB 65  $> 4$  (OR: 8,3), enfermedad hematológica (OR: 6,9), TAS = 90 (OR: 6,6), confusión mental (OR: 6,1), albúmina  $< 30$  (OR: 5,6), enfermedad coronaria (OR: 5,1), FR = 30 (OR: 4,9), PSI IV-V (OR: 4,9), urea  $> 45$  (OR: 3,8), Na  $< 130$  (OR: 3,8), alcoholismo (OR: 3,7), neoplasia activa (OR: 3,7), FC = 120 (OR: 3) y derrame pleural (OR: 2,9). La EPOC fue un factor protector (OR: 0,2). En el análisis multivariante los factores predictores de bacteriemia fueron: enfermedad coronaria, albúmina  $< 30$ , alcoholismo, FR = 30 y PSI IV-V. Los pacientes EPOC tenían menos riesgo de bacteriemia (tabla).

Factor	OR	IC95%
Enfermedad coronaria	7,5	1,4-40,1
Albúmina $< 30$	4,1	1,3-12,1
Alcoholismo	3,6	1,2-11
FR $\geq 30$	3,5	1,2-10,2
PSI IV-V	3,1	1,1-8,9
EPOC	0,2	0,1-0,5

**Conclusiones:** La mortalidad de la neumonía neumocócica bacteriémica fue significativamente superior a la no bacteriémica. Los pacientes EPOC tuvieron menos riesgo de bacteriemia. Los factores predictores de bacteriemia fueron: la enfermedad coronaria, albúmina  $< 30$  mg/dl, alcoholismo, FR = 30 y PSI IV-V.

#### INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA GRIPE A EN EL ÁREA SUR DE SEVILLA EN 2009-2010

I. Caballero Martínez, F. Caballero Segura, Z. Palacios Hidalgo, I. Alfágeme Michavila y A. Reina González

Hospital de Valme: Unidad de Gestión Clínica de Neumología.

**Introducción:** El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la fase 6 en la pandemia por el nuevo virus influenza A H1N1, estableciéndose protocolos para el manejo clínico de estos pacientes. Del total de pacientes ingresados en nuestro hospital

### 3. Póster Congreso Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Madrid 2012

### 4. Póster Congreso Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Madrid 2012

#### ETIOLOGÍA DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) HOSPITALIZADA CON SEPSIS GRAVE

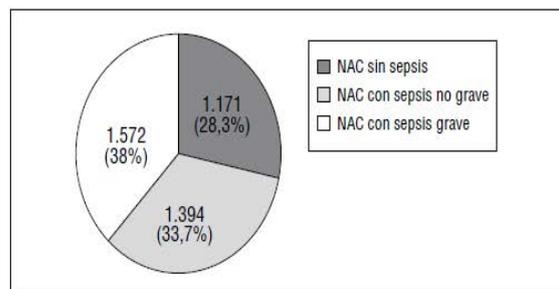
B. Montull Veiga<sup>1</sup>, A. Torres<sup>2</sup>, S. Reyes Calzada<sup>3</sup>, R. Zalacain<sup>4</sup>, A. Capelastegui<sup>5</sup>, O. Rajas<sup>6</sup>, L. Borderías<sup>7</sup>, J. Martín-Villasclaras<sup>8</sup>, S. Bello<sup>9</sup>, I. Alfageme<sup>10</sup>, F. Rodríguez de Castro<sup>11</sup>, J. Rello<sup>12</sup>, L. Molinos<sup>13</sup>, J. Ruiz-Manzano<sup>14</sup> y R. Menéndez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. <sup>2</sup>Hospital Clínic. <sup>3</sup>Hospital Lluís Alcanyis. <sup>4</sup>Hospital de Cruces. <sup>5</sup>Hospital de Galdakao. <sup>6</sup>Hospital de la Princesa. <sup>7</sup>Hospital San Jorge. <sup>8</sup>Hospital Carlos Haya. <sup>9</sup>Hospital Miguel Servet. <sup>10</sup>Hospital de Valme. <sup>11</sup>Hospital Dr. Negrín. <sup>12</sup>Hospital Vall d'Hebron. <sup>13</sup>Hospital Central de Asturias. <sup>14</sup>Hospital Germans Trias i Pujol.

**Introducción:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las primeras causas de infección que cursa con sepsis grave lo que se asocia a una mayor morbi-mortalidad. En la mayor parte de los casos se desconoce la etiología causal. El objetivo del estudio ha sido investigar la etiología de la NAC en relación con el grado de sepsis al diagnóstico: sepsis grave (precoz:  $\leq 48$  horas y tardía:  $> 48$  horas), sepsis no grave y no sepsis.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico (13 hospitales españoles) de pacientes ingresados por NAC en sala de hospitalización sin sepsis y que asociaron sepsis grave de presentación clínica precoz y tardía. Se recogieron los resultados de tests microbiológicos. Se realizó un análisis estadístico univariado y se utilizó el test Chi Cuadrado para comparar las variables cualitativas.

**Resultados:** Se incluyó un total de 4.137 pacientes, de los cuales 1.171 (28,3%) presentaron NAC sin sepsis, 1.394 (33,7%) NAC con sepsis no grave y 1.572 (38%) con sepsis grave, de los cuales 521 (33,1%) fue de inicio precoz ( $\leq 48$  horas) (fig. 1). El mayor porcentaje de diagnóstico se alcanzó en pacientes con sepsis; 1.158 (39%) vs 366 (31,3%);  $p < 0,001$ .



Asociaciones entre comorbilidades y etiologías en pacientes con NAC

Etiología	Insuficiencia renal crónica			EPOC			Enfermedad neurológica		
	Sí (%)	No (%)	p	Sí (%)	No (%)	p	Sí (%)	No (%)	p
Sin etiología	20 (64,5)	354 (56,6)	0,387	75 (58)	299 (56,73)	0,773	74 (61,15)	298 (56)	0,302
Neumococo	2 (6,45)	112 (17,92)	0,1	16 (12,4)	98 (18,59)	0,96	19 (15,7)	94 (17,66)	0,606
Legionella	0	23 (3,68)	0,277	2 (1,55)	21 (3,98)	0,778	4 (3,30)	19 (3,57)	0,886
P. aeruginosa	2 (6,45)	15 (2,4)	0,166	10 (7,75)	7 (1,32)	$< 0,001^*$	3 (2,47)	14 (2,63)	0,924
Enterobacterias	1 (3,22)	10 (1,6)	0,491	5 (3,87)	6 (1,13)	0,030*	5 (4,13)	6 (1,12)	0,020*
Mixta Vir-Bac	2 (6,45)	5 (0,8)	0,03*	0	7 (1,32)	0,188	2 (1,65)	5 (0,93)	0,492
S. aureus	1 (3,22)	10 (1,6)	0,491	3 (2,32)	8 (1,51)	0,522	4 (3,30)	7 (1,31)	0,125
Total	31	625		129	527		121	532	

\* $p < 0,05$ .

0,001. El *S. pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente aislado, aumentando en los casos de sepsis grave (192 (16,4%) vs 273 (19,6%);  $p = < 0,001$ ). Los agentes causales de sepsis grave de inicio tardío fueron la *Legionella*: 38 casos (3,6%) vs 6 (1,2%)  $p = 0,005$  y *H. influenzae*: 1 (0,2%) vs 17 casos (1,6%)  $p = 0,012$ . Sin embargo, el *E. coli* aparece con mayor frecuencia como agente causal de sepsis precoz: 6 casos (1,2%) vs 2 (0,2%)  $p = 0,012$  (tabla a inicio de página).

**Conclusiones:** Los hallazgos más importantes son: 1) en la sepsis grave hay mayor porcentaje de casos de etiología conocida 2) Los microorganismos más frecuentes fueron el neumococo y de etiología mixta. 3) La *Legionella* y el *H. Influenzae* causan sepsis de inicio tardío, mientras que el *E. coli* ocasiona más sepsis de inicio precoz.

#### ETIOLOGÍA Y COMORBILIDAD EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

R. Moreno<sup>1</sup>, B. Montull Veiga<sup>1</sup>, E. Polverino<sup>2</sup>, S. Reyes<sup>1</sup>, J.M. Sahuquillo<sup>1</sup>, J. Ginés Córdoba Cortijo<sup>1</sup>, R. Martínez<sup>1</sup>, C. Cilloniz<sup>2</sup>, A. Gimeno<sup>1</sup>, R. Menéndez<sup>1</sup> y A. Torres Martí<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** Objetivos: analizar la asociación entre las comorbilidades de pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y los grupos etiológicos bacterianos, virales y mixtos.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes hospitalizados en 2 hospitales terciarios con NAC. Las variables recogidas fueron: edad, comorbilidad y gravedad inicial (FINE y CURB-65). El diagnóstico microbiológico se obtuvo a través de: hemocultivo, antígenos urinarios, esputo y serología. Se realizó el análisis de las variables cualitativas utilizando chi cuadrado.

**Resultados:** 685 pacientes, de  $66,5 \pm 17,4$  años. El diagnóstico etiológico se alcanzó en 295 pacientes (43%); 203 (29,6%) fueron de causa bacteriana de las cuales el *S. pneumoniae* (58,1%) fue el más frecuentemente aislado. Los pacientes con diabetes (121, 17,6%) e insuficiencia cardíaca (115, 16,7%) no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con ninguna etiología. Ver tabla a pie de página.

**Conclusiones:** 1. La etiología por *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente en pacientes con EPOC. 2. Las enterobacterias, aunque infrecuentes, son microorganismos etiológicos de NAC en pacientes neurológicos y también en EPOC. 3. El *S. pneumoniae* es el más frecuente en todos los grupos de comorbilidad.

## 5. Póster Congreso Sociedad Española Neumología (SEPAR) Madrid 2012

45 Congreso Nacional de la SEPAR

227

Tabla 1

	PSI		p	CURB65		p
	I-III	IV-V		Grupo 0-1	Grupo 2-5	
PCR	14,6 ± 9,8	19,7 ± 12,4	NS	14,6 ± 10	20,8 ± 3,5	NS
PCT	0,7 ± 0,8	12,9 ± 44,5	NS	2,3 ± 3,5	15,1 ± 51	NS

Tabla 2

	Fallecimiento (n = 10)		
	No	Si	p
PCR	15,5 ± 10,6	23,7 ± 12,4	NS
PCT	2,09 ± 2,9	22,7 ± 63,08	0,01

**Conclusiones:** La mortalidad de HCAP en nuestra serie es elevada y el germen aislado con mayor frecuencia es el neumococo. En nuestra experiencia la elevación de PCR es una prueba de elevada sensibilidad en la aparición de HCAP, aunque no tiene valor pronóstico. El valor de PCT parece útil para predecir la evolución, elevándose de forma significativa en los pacientes con peor pronóstico.

### MOTIVOS QUE JUSTIFICARON EL INGRESO EN NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD CON VALORES EN LA ESCALA DE SEVERIDAD (PSI) BAJOS

A. Urrutia Gajate, L.A. Ruiz Iturriaga, A. Gómez Bonilla, L. Martínez Indart, B. Gómez Crespo, M. Alfonso Imizcoz, M. Inchausti Iguñiz, R. Díez Arnesto y R. Zalacaín Jorge

Hospital de Cruces.

**Introducción:** Describir los motivos por los que se ingresaron a los pacientes con una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con unos valores en la escala de severidad (PSI) bajos (I-II) y ver si había diferencias entre ellos.

**Material y métodos:** Se han estudiado prospectivamente todos los pacientes con NAC ingresados en el Servicio de Neumología de nuestro hospital durante 4 años. Se excluyeron los pacientes previamente diagnosticados de alguna inmunodeficiencia. Se han incluido 1389 pacientes, de los que 855 (61,6%) tenían un PSI ≥ 3 y 534 (38,4%) tenían un PSI I-II. Se han valorado los diferentes motivos que justificaron el ingreso con PSI bajo y se ha hecho un estudio comparativo entre los que no tuvieron ningún motivo (NM) de ingreso y los que se objetivó alguno (AM). Se han comparado también los casos AM, con los que tuvieron un PSI ≥ 3.

**Resultados:** De los 534 pacientes, 391 (73,2%) tuvieron algún motivo de ingreso y 143 (26,8%) ninguno. Los principales motivos para justificar el ingreso fueron: Rx "complicada" 121 (30,9%); insuficiencia respiratoria-hipoxemia severa (PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg) 115 (29,4%); comorbilidades relevantes 63 (16,1%); hipotensión 28 (7,2%); edad (≥ 75 años) 23 (5,8%); no respuesta al tratamiento antibiótico correcto 20 (5,1%); otros 21 (5,3%). Los casos con AM tuvieron una edad de 49,3 años vs 45,8 los NM (p = 0,008); una clínica previa de 4,5 días vs 4,1 (p = ns); ingresaron en UCI el 8,4 vs 0% (p < 0,001); alcanzaron la estabilidad clínica a los 3,8 días vs 2,5 (p < 0,001); la estancia fue de 6,4 días vs 4,3 (p < 0,001); no hubo ningún fallecimiento en los 2 grupos. Al comparar los casos PSI I, II AM con los PSI ≥ 3, la edad fue de 49,3 años en los primeros vs 71,9 (p < 0,001); la clínica previa fue de 4,5 días vs 3,8 (p < 0,001), ingresaron en UCI el 8,4% vs 15,3% (p < 0,001); requirieron ventilación mecánica invasiva el 1,3% vs 6% (p < 0,001); consiguieron la estabilidad clínica a los 3,4 días vs 6,1 (p < 0,001); la estancia fue de 6,4 días vs 8,2 (p < 0,001); no hubo fallecimientos en los casos AM vs el 6,5% en los PSI ≥ 3 (p < 0,001).

**Conclusiones:** 1. Un elevado número de pacientes ingresaron con PSI bajo, y el 10,3% del total sin ningún motivo justificable. 2. Los pacientes con algún motivo justificable de ingreso tuvieron mayor número de días hasta la estabilidad, de estancia y más casos en UCI, que los NM, pero la mortalidad fue nula en ambos grupos. 3. Pese a que tenían

algún motivo que justificase el ingreso, los AM tuvieron unos parámetros de evolución mucho mejores que los casos con PSI ≥ 3.

### NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) CON SEPSIS GRAVE DE PRESENTACIÓN PRECOZ Y TARDÍA AL DIAGNÓSTICO

B. Montull Veiga<sup>1</sup>, A. Torres<sup>2</sup>, S. Reyes Calzada<sup>3</sup>, R. Zalacaín<sup>4</sup>, A. Capelastegui<sup>5</sup>, J. Aspa<sup>6</sup>, L. Borderías<sup>7</sup>, J. Martín-Villasclaras<sup>8</sup>, S. Bello<sup>9</sup>, I. Alfageme<sup>10</sup>, F. Rodríguez de Castro<sup>11</sup>, J. Rello<sup>12</sup>, L. Molinos<sup>13</sup> y J. Ruiz-Manzano<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. <sup>2</sup>Hospital Clínico de Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Lluís Alcanyis. <sup>4</sup>Hospital de Cruces. <sup>5</sup>Hospital de Galdakao. <sup>6</sup>Hospital de La Princesa. <sup>7</sup>Hospital San Jorge. <sup>8</sup>Hospital Carlos Haya. <sup>9</sup>Hospital Miguel Servet. <sup>10</sup>Hospital de Valme. <sup>11</sup>Hospital Dr. Negrín. <sup>12</sup>Hospital Vall d'Hebron. <sup>13</sup>Hospital Central de Asturias. <sup>14</sup>Hospital Germans Trias i Pujol.

**Introducción:** La neumonía adquirida en la comunidad es una infección respiratoria grave que provoca del 10-15% de muertes en pacientes ingresados, elevando esta cifra hasta el 30% de aquellos que asocian shock séptico y precisan UCI. El objetivo del estudio ha sido caracterizar a los pacientes ingresados con NAC y sepsis grave de presentación precoz o tardía y su impacto en el pronóstico.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico (13 hospitales) de pacientes ingresados por NAC y sepsis grave al diagnóstico. Sepsis grave fue definida según criterios de Drenmsizov et al. Chest 2006;129:968-78 asociando disfunción de 1 órgano. Se clasificaron en 2 grupos según la presentación de la sepsis; precoz: ≤ 48 horas o tardía: > 48 horas. Se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos, radiología, tratamiento empírico y pronóstico (mortalidad, complicaciones y estancia media hospitalaria). Se realizó un análisis estadístico univariado no paramétrico, test chi cuadrado, para los datos cualitativos y el test U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas.

**Resultados:** Se incluyó 4.137 pacientes, 2.966 (71,7%) presentaron NAC con sepsis, 1.572 (38%) con sepsis grave, de los cuales 521 (33,1%) de instauración precoz (≤ 48 horas). En la comparación de la comorbilidad, los pacientes con sepsis grave precoz tenían mayor proporción de diabetes mellitus: 121 (23,2%) vs 184 (17,5%) p = 0,007, enfermedad cerebrovascular: 85 (16,3%) vs 85 (8%) p = < 0,001 y menor tratamiento antibiótico previo: 46 (8,8%) vs 225 (21,4%); p = < 0,001. La presentación clínica en la sepsis precoz se caracterizó por mayor gravedad (hipotensión y taquipnea) y mayor afectación radiológica. Se objetivaron menores niveles de PCR: 12,5 (4,2-43,3) mg/dl vs 17,8 (5,4-46) mg/dl p = 0,004 que en la tardía (tabla). La media de horas hasta la primera dosis de antibiótico fue de 3 horas en la sepsis precoz y de 4 en la tardía; p = < 0,001. En la evolución se objetivó menor estancia hospitalaria (9 vs 11 días; p = 0,027), aunque no existen diferencias significativas en las complicaciones o mortalidad.

Caracterización con sepsis grave	Sepsis grave n° (%)		
	Sepsis ≤ 48h	Sepsis > 48h	p
	521 (33,1)	1.051 (66,9)	
Epidemiología			
Vacunación gripal	257 (60)	480 (52)	0,007
Vacunación neumococo	56 (13,3)	110 (12,4)	0,653
Tratamiento antibiótico previo	46 (8,8)	235 (21,4)	< 0,001
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	121 (23,2)	184 (17,5)	0,007
Enf. cerebrovascular	85 (16,3)	85 (8)	< 0,001
Datos clínicos			
Taquipnea	177 (37,5)	312 (32)	0,041
Hipotensión	161 (30,9)	235 (22,4)	0,002
Insuf. respiratoria	462 (91,1)	964 (93,1)	0,159
Exp. radiológicas			
Afectación multilobar	116 (22,2)	329 (31,3)	< 0,001
Nº lóbulos (media y DE)	1 (1-2)	1 (1-3)	< 0,001
Derrame pleural	67 (12,9)	188 (18)	0,010

**Conclusiones:** 1) Los pacientes con NAC y sepsis grave de inicio precoz se caracterizan por mayor gravedad (hipotensión, taquipnea), afectación radiológica y menor respuesta inflamatoria inicial (PCR). 2) En la sepsis grave de  $\leq 48$  horas se inicia el tratamiento antibiótico de forma más precoz. 3) La diabetes mellitus y enfermedad cerebrovascular fueron más frecuentes en la sepsis de inicio precoz. 4) La toma previa de antibiótico se asoció a menor sepsis precoz.

#### NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: CORRELACIÓN DE LA ESCALA PRONÓSTICA CURB65, MARCADORES BIOLÓGICOS, ANTIBIOTERAPIA, ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

C.F. Álvarez Miranda, E. Payá Peñalver, J.O. López Ojeda, M. Garrido Cepeda, C. Alcalde Rumayor, J. Guardiola Martínez, J. Ros Lucas, F.J. Ruiz López, R. Andújar Espinosa, C. Soto Fernández y M. Lorenzo Cruz

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

**Introducción:** El objetivo fue estudiar la correlación de la escala pronóstica CURB65 (EP-CURB65), marcadores biológicos y antibioterapia recibida con el Tiempo de Estancia Hospitalaria (TEH) y mortalidad de pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía adquirida en la Comunidad (NAC).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó historias clínicas de pacientes ingresados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA) con diagnóstico de NAC entre septiembre de 2009 y agosto de 2011. Se reunieron los datos de las variables demográficas, clínicas y analíticas así como los de parámetros de la EP-CURB65 en una tabla específica, realizándose análisis de variables cualitativas, cuantitativas y de forma multivariante mediante el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows. Se utilizó el test de chi-cuadrado para variables cualitativas y las pruebas de Wilcoxon y Kruskal-Wallis para variables cuantitativas. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se revisaron 687 historias clínicas (64% varones y 36% mujeres). La mediana de sus edades fue 71 años (R: 11-96). El 84% con NAC sin diagnóstico etiológico. La mediana de TEH fue de 7 días (r: 1-45) y la mortalidad global fue del 6%. El 11% tuvo un CURB65 de 5 con mortalidad del 34% ( $p < 0,01$ ). En la Unidad de Corta Estancia (UCE) se hospitalizó al 37% de los pacientes con CURB65 de 1 y 2 ( $p < 0,01$ ). No se encontró relación entre PCR, TEH y mortalidad. Un valor elevado de neutrófilos (%) y valores alterados de creatinina se relacionaron con mayor TEH y mortalidad ( $p < 0,01$ ). Pacientes con derrame pleural tuvieron mayor TEH ( $p < 0,01$ ) aunque sin evidenciar mayor mortalidad. La terapia antimicrobiana con levofloxacino mostró relación con menor TEH ( $p < 0,05$ ) y con menor mortalidad ( $p < 0,01$ ). Los factores significativos del modelo de análisis multivariante fueron la terapia con levofloxacino, creatinina alterada y el valor de la escala CURB65.

**Conclusiones:** La escala pronóstica CURB65 predice de manera fiable el grado de severidad de la enfermedad, el estado del paciente diagnosticado de NAC y el riesgo de fallecimiento. Aunque los valores de leucocitos o PCR no se relacionaron de forma directa con mortalidad o incremento en TEH, el mayor porcentaje de neutrófilos y la alteración de la creatinina orientan hacia mayor gravedad del cuadro. La terapia antimicrobiana con levofloxacino tuvo relación con menor tiempo de estancia hospitalaria y menor mortalidad.

#### NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CON MICROBIOLOGÍA POSITIVA Y NEGATIVA

V. Giunta<sup>1</sup>, M. Ferrer<sup>1</sup>, M. Esperatti<sup>1</sup>, O. Tavares Ranzani<sup>1</sup>, L.M. Saucedo<sup>1</sup>, G. Li Bassi<sup>1</sup>, F. Blasi<sup>2</sup> y A. Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona: Neumología. <sup>2</sup>Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico. Mangiagalli e Regina Elena. Milán. Italia.

**Introducción:** El diagnóstico de la neumonía adquirida en la unidad de cuidados intensivos (NAUCI) está controvertido cuando el diagnóstico microbiológico es negativo, especialmente en pacientes tratados previamente con antibióticos. Hemos determinado las características clínicas, respuesta inflamatoria y pronóstico de los pacientes con diagnóstico clínico de NAUCI con hallazgos microbiológicos positivos o negativos.

**Material y métodos:** Se han evaluado prospectivamente 318 pacientes con NAUCI. Los pacientes se dividieron en dos grupos según los hallazgos microbiológicos de muestras recogidas al inicio de la neumonía fueran positivos o negativos. Se han comparado las características clínicas y el pronóstico de ambos grupos.

**Resultados:** Ciento catorce (38%) pacientes tuvieron microbiología negativa. Comparado con la microbiología positiva, los pacientes con microbiología negativa tenían más frecuentemente insuficiencia renal crónica (17, 15% vs 11, 6%,  $p = 0,015$ ), enfermedades cardíacas crónicas (49, 43% vs 55, 29%,  $p = 0,021$ ), antibioterapia iniciada en las 72 horas previas a la recogida de muestras microbiológicas (32, 28% vs 30, 16%,  $p = 0,017$ ), derrame pleural (38, 33% vs 42, 23%,  $p = 0,053$ ) y criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo (35, 31% vs 38, 20%,  $p = 0,054$ ). Los pacientes con microbiología negativa tenían hipoxemia más grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$   $163 \pm 71$  vs  $199 \pm 79$ ,  $p < 0,001$ ) y menor estancia en UCI antes del inicio de la neumonía ( $4 \pm 4$  vs  $7 \pm 9$  días,  $p = 0,001$ ). La respuesta inflamatoria sistémica fue similar en ambos grupos. A pesar de una gravedad parecida al ingreso e inicio de la neumonía, la mortalidad hospitalaria (84, 45% vs 38, 33%,  $p = 0,068$ ) tendió a ser mayor y la supervivencia a 90 días ( $p = 0,060$ ) menor en pacientes con microbiología positiva.

**Conclusiones:** Los hallazgos microbiológicos negativos en la NAUCI están relacionados con enfermedades que causan potencialmente sobrecarga de fluidos, la administración reciente de antibióticos y un menor periodo previo de enfermedad crítica.

Financiado por: CibeRes (CB06/06/0028)-ISCiii, 2009 SGR 911, IDI-BAPS, SEPAR-ALAT fellowship.

#### NEUMONÍA EN DISTINTOS SERVICIOS. ¿ES INDIFERENTE?

I.A. Vicente, E. Tieso María, L.A. Espinoza Cordero, J. Costán Galicia, M.A. Santolaria López, D. Morillo Vanegas, T. Calvo Iglesias y A. Pérez Trullén

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

**Introducción:** Algunos estudios sugieren que el manejo de las neumonías es distinto dependiendo del servicio en el que son tratadas. Este hecho puede tener implicaciones pronósticas.

**Objetivo:** Comparar la actuación de los servicios de Medicina Interna y Neumología ante los pacientes que presentan Neumonía.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. Se estudiaron los datos de los pacientes diagnosticados de

	EP-CURB 65						
Puntaje EP-CURB 65	1	2	3	4	5	Total	p*
n	68	188	200	151	80	687	
Fallecidos	0	1	2	15	27	45	< 0,01
TEH mediana (rango)	4 (2-11)	5 (1-23)	6 (1-32)	8 (1-41)	15 (2-45)		< 0,01

EP-CURB 65: Escala Pronóstica CURB65. TEH: tiempo de estancia hospitalaria (mediana en días). \*Chi cuadrado, Kruskal-Wallis.

## 6. Póster Discusión Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Barcelona 2013

46 Congreso Nacional de la SEPAR

239

habían presentado un episodio previo de NAC y 38 no tenían ninguna patología asociada. Índice de Charlson 0,45 (0-3). PSI: I-67%, II-21%, III-11%, IV-1%; CURB65: 0-82%, 1-18%. Se obtuvo el diagnóstico etiológico en 61,3%; 34% *S. pneumoniae*, 5% *L. pneumophila*, 16% bacterias atípicas y 45% virus. 2 casos tenían afectación multilobar y 2 derrame pleural. Al tercer día un 21% presentaron resolución radiológica completa, 58% resolución parcial y 5% empeoramiento. Antibioterapia pauta: 77% quinolonas, 15% betalactámicos, 6% cefalosporinas, 2% betalactámico + macrólido. La relación de los marcadores inflamatorios con la etiología se muestra en la figura 1 y con la evolución radiológica en la figura 2. Ingresaron tras la valoración al tercer día 4 pacientes (2 insuficiencia respiratoria, 1 empiema y 1 paciente con empeoramiento clínico). La relación entre PCT y PCR e ingreso hospitalario se muestra en la tabla. No encontramos diferencias significativas entre los valores de los marcadores y la antibioterapia previa, escalas pronósticas, afectación radiológica multilobar ni derrame pleural. Ningún paciente falleció.

Marcadores inflamatorios e ingreso hospitalario

	Ingreso	Media ± DE	p
PCT urgencias	No (55)	0,93 ± 3,1	0,033
	Sí (4)	4,77 ± 6,7	
PCR urgencias	No (56)	11,7 ± 11	0,006
	Sí (4)	28,6 ± 17,7	
PCT 3 día	No (49)	0,47 ± 1,9	NS
	Sí (3)	1,3 ± 0,98	
PCR 3 día	No (51)	4,7 ± 6	NS
	Sí (3)	19 ± 13,6	

**Conclusiones:** Los virus fueron los patógenos más frecuentemente asociados con la NAC. PCT puede ayudar en la predicción etiológica. Niveles bajos de PCT se asocian con la resolución precoz radiológica precoz. PCT puede contribuir a un menor empleo de antimicrobianos o a optimizar su duración. Las escalas de riesgos clasifican correctamente a pacientes con NAC leve.

### NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD CON SEPSIS GRAVE: IMPACTO DEL NÚMERO DE FALLO DE ÓRGANOS

B. Montull Veiga<sup>1</sup> y R. Zalacaín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. <sup>2</sup>Hospital de Cruces.

**Introducción:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección respiratoria grave de elevada mortalidad (30%) sobre todo en los casos que asocian sepsis grave. El objetivo del estudio ha sido caracterizar a los pacientes ingresados con NAC y sepsis grave al diagnóstico y la relación del número de fallo orgánico con la etiología y pronóstico.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico (de 13 hospitales españoles) de pacientes ingresados por NAC con sepsis grave al diagnóstico definido según los criterios de Drenmsizov et al. (Chest. 2006;129:968-78). Se recogieron datos de comorbilidad y microbiológicos. Además se recogieron datos evolutivos y pronósticos: necesidad de ingreso en UCI, ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o invasiva (VMI) y mortalidad. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias y un se utilizó un test estadístico univariado no paramétrico (test de chi cuadrado) para comparar las variables cualitativas.

**Resultados:** Se incluyó 4.070 pacientes con NAC: 1.164 (28,6%) sin sepsis, 1.377 (33,8%) con sepsis no grave y 1.529 (37,6%) con sepsis grave. El fallo orgánico más frecuente asociado a la NAC con sepsis grave fue el respiratorio en 1.387 pacientes (90,3%), a continuación el fallo neurológico (18,2%), renal (12,4%) y hemodinámico (10,3%). La mayoría de los episodios cursaban con fallo de un solo órgano (71,4%), y en menor grado se encontró fallo de 2 órganos (21,2%), ≥ 3 órganos (4,7%). En la tabla 1 se detallan las etiologías según el tipo de fallo de órgano, se objetiva que las NAC neumocócicas presentan mayor fallo renal (16,8% vs 10,9%, p: 0,002) y hemodinámico (14,4% vs 8,8%, p: 0,002), mientras que las de etiología mixta se asocian a mayor fracaso hemodinámico (24,1% vs 12,2%, p: 0,258) (tabla 1). La necesidad de ingreso en UCI para las NAC con sepsis grave fue del 14%, 92 (6%) pacientes requirieron VMI, con una mortalidad intrahospitalaria 5,5%. Los resultados en cuanto a la necesidad de cuidados específicos y al pronóstico se detallan en la tabla 2. Se observa que a mayor nº fallo de órganos, mayor mortalidad (1 fallo (3,4%), ≥ 3 fallos (22,2%).

Tabla 1. Etiología y fallo orgánico

Etiología/fallo orgánico	Diagnóstico			S. pneumoniae			L. pneumophila			Bacterias atípicas			Virus			Etiol. mixta		
	No	Sí	p	No	Sí	p	No	Sí	p	No	Sí	p	No	Sí	p	No	Sí	p
Respiratorio	816 (94,3)	571 (90,1)	0,002	1.042 (93,5)	345 (89,4)	0,01	1.346 (92,5)	41 (93,2)	0,87	1.348 (92,5)	39 (92,9)	0,93	1.381 (92,6)	6 (85,7)	0,492	1.337 (92,7)	50 (89,3)	0,347
Renal	93 (10,6)	96 (15)	0,011	123 (10,9)	66 (16,8)	0	185 (12,5)	4 (9,1)	0,5	186 (12,6)	3 (7,1)	0,29	189 (12,5)	0	0,318	179 (12,2)	10 (17,2)	0,258
Hemodinámico	63 (7,1)	94 (14,6)	0,000	100 (8,8)	57 (14,4)	0	153 (10,3)	4 (9,1)	0,79	156 (10,5)	1 (2,4)	0,09	155 (10,2)	2 (12,5)	0,110	143 (9,7)	14 (24,1)	0,000
Neurológico	161 (18,3)	117 (18,1)	0,954	213 (18,8)	65 (16,5)	0,3	270 (18,2)	8 (18,2)	1	274 (18,5)	4 (9,5)	0,14	277 (18,2)	1 (14,3)	0,778	264 (18)	14 (24,1)	0,233

Tabla 2. Nº fallo órgano y complicaciones

	Nº fallo órgano n (%)		
	1	2	≥ 3
Etiología			
Diagnóstico etiológico	448 (41)	140 (43,2)	42 (58,3)
S. pneumoniae	273 (25)	86 (26,5)	23 (31,9)
Etiología mixta	36 (3,3)	12 (3,7)	8 (11,1)
Complicaciones			
VMNI	49 (4,5)	42 (13)	14 (19,4)
UCI	110 (10,1)	66 (20,4)	33 (45,8)
VMI	40 (3,7)	32 (9,9)	20 (27,8)
Reingreso 30 días	98 (9,2)	34 (11)	3 (4,4)
Mortalidad			
Intrahospitalaria	37 (3,4)	30 (9,3)	16 (22,2)
30 días	50 (4,7)	35 (11)	17 (23,9)
90 días	62 (6,1)	45 (14,6)	18 (26,1)

**Conclusiones:** 1) En la NAC con sepsis grave el fallo respiratorio es el más frecuente y a continuación el fallo neurológico y renal. 2) Las NAC por *S. pneumoniae* se asocian a mayor fallo renal y hemodinámico mientras que la de etiología mixta presentan mayor fallo hemodinámico. 3) El pronóstico empeora en relación al número de fallos orgánicos, asociando mayor gravedad y mortalidad (5,5%).

#### NEUMONÍA NEUMOCÓCICA BACTERIÉMICA: ANÁLISIS DE MARCADORES INFLAMATORIOS, ESCALAS PRONÓSTICAS Y FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD

D. Fole Vázquez, M.L. Fernández Almira, A. Pando Sandoval, M.A. Ariza Prota, M.M. García Clemente, C.A. Quezada Loiza, L. Molinos Martín, C. Álvarez Álvarez y P. Casan Clará

Hospital Universitario Central de Asturias.

**Introducción:** Evaluar la utilidad de diferentes escalas pronósticas y marcadores inflamatorios en la predicción de mortalidad de pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica (NNB).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en el que incluimos los pacientes diagnosticados de NNB en nuestro hospital de enero

2008 a junio 2012. Se elaboró un protocolo de recogida de datos demográficos, patología asociada, determinación de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), puntuación en las siguientes escalas pronósticas: PSI, CURB65, mATS, BTSm, escala de sepsis y Apache II y mala evolución (mortalidad intrahospitalaria e ingreso en UCI).

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 89 pacientes (51 varones, 57,3%), con una edad media 67,8 (25-98). Patología asociada: tabaquismo 53,9%, enfermedad cardiológica 50,6%, enfermedad respiratoria 29,7%, neurológica 23,6%, DM 20,2%, enfermedad hepática 23,6%, neoplasia sólida 14,6%, hematológica 11,2% y VIH 9%. Índice de Charlson: 2,24 (0-9). Tuvieron un episodio de NAC previa el 13,5% y el 14,6% estaba institucionalizado en residencia geriátrica. Ingresaron en UCI 26 pacientes (7 fallecieron) y fallecieron 20 pacientes (15 en los primeros 7 días). Sensibilidad de antigenuria de *S. pneumoniae* 74%. Presentaban resistencia a macrólidos 23 casos, clindamicina 15, quinolonas 2, cefalosporinas 1 y amoxicilina 4. La relación PCT con las escalas pronósticas y la mala evolución se muestra en la tabla 1. No encontramos diferencias para PCR. Los factores predictores de mortalidad se muestran en la tabla 2. En la tabla 3 se observan las diferentes escalas pronósticas con sus valores de S, E, VPN, VPP y curva ROC.

Tabla 1

VARIABLES	PCT		p
Mortalidad	No	13,6 ± 18,8	NS
	Si	21,9 ± 24,2	
Mortalidad en UCI	No	17,9 ± 18,3	NS
	Si	36,6 ± 31,5	
Ingreso en UCI	No	11,9 ± 17,9	0,013
	Si	22,5 ± 24,3	
Antibioterapia previa	No	16,2 ± 20,5	0,044
	Si	1,4 ± 1,3	
PSI	I-III	11 ± 8,9	NS
	IV-V	15,6 ± 2,6	
CURB65	0-1	21 ± 23,6	NS
	2-5	14,4 ± 19	
mATS	No grave	9 ± 11,2	0,012
	Grave	22,5 ± 25	
BTSm	No grave	8,5 ± 10,8	0,040
	Grave	19,5 ± 23,3	
Apache II	< 15	9,8 ± 11,6	0,010
	≥ 15	19,9 ± 24,3	
Sepsis grave-shock séptico	No	13 ± 16,6	NS
	Si	17,7 ± 23,2	

Tabla 2.

VARIABLES relacionadas con la mortalidad	OR	IC95%	p
Apache II ≥ 15	4,6	1,2-17,3	0,019
PSI V	4,2	1,1-15,7	0,033
Sepsis grave-shock séptico	2,9	1,01-8,3	0,048
DM	3,9	1,3-12,1	0,024
Deterioro del nivel de conciencia	5,3	1,8-15,3	0,003
PCT ≥ 15	4,1	1,1-14,7	0,047

Tabla 3.

Score	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	ROC	p
PSI IV-V	100 (97,5-100)	7,25 (0,4-14,1)	23,8 (14,1-33,5)	28,1 (18,2-37,9)	0,54 (0,50-0,57)	0,623
PSI V	85 (66,9-100)	42,65 (30,2-55,14)	30,4 (17,4-43,3)	90,6 (78,9-100)	0,64 (0,51-0,77)	0,061
CURB65	85 (66,8-100)	20,3 (10,130,5)	23,6 (13,1-34,1)	82,4 (61,3-100)	0,53 (0,42-0,64)	0,720
mATS	55 (30,7-79,3)	61,21 (48,8-73,6)	29,7 (13,6-45,8)	82 (70,3-93,7)	0,56 (0,46-0,64)	0,328
BTSm	70 (47,4-92,6)	43,5 (31,1-55,9)	26,4 (13,6-39,2)	83,3 (69,8-96,6)	0,55 (0,46-0,64)	0,361
Sepsis	70 (47,4-92,6)	55,1 (42,6-67,5)	31,1 (16,5-45,8)	86,4 (75,1-97,6)	0,63 (0,49-0,76)	0,089
Apache II ≥ 15	85 (66,9-100)	44,9 (32,5-57,4)	30,9 (17,8-44)	91,2 (80,2-100)	0,65 (0,52-0,78)	0,042
PCT ≥ 15	61,5 (31,3-91,8)	71,7 (57,6-85,8)	38,1 (14,9-61,2)	86,8 (74,8-98,9)	0,67 (0,49-0,84)	0,069
PSI IV-V + PCT ≥ 15	61,5 (31,3-91,8)	73,9 (60,1-87,7)	40 (16,1-63,9)	87,2 (75,4-98,9)	0,68 (0,51-0,85)	0,053
PSI V + PCT ≥ 15	53,9 (22,9-84,8)	84,8 (73,3-96,3)	50 (20,2-79,8)	86,7 (75,6-97,7)	0,69 (0,52-0,87)	0,035
CURB65 + PCT ≥ 15	53,9 (22,9-84,8)	76,1 (62,7-89,5)	38,8 (13,6-64,2)	85,4 (73,3-97,4)	0,65 (0,47-0,83)	0,102
mATS + PCT ≥ 15	38,5 (8,2-68,8)	80,4 (67,9-92,9)	35,7 (7,1-64,4)	82,2 (69,9-94,5)	0,59 (0,45-0,73)	0,301
BTSm + PCT ≥ 15	46,2 (15,2-77,1)	76,1 (62,7-89,5)	35,3 (9,7-60,9)	83,3 (70,9-95,8)	0,61 (0,43-0,79)	0,224
Sepsis + PCT ≥ 15	46,2 (15,2-77,1)	86,9 (76,1-97,8)	50 (17,5-82,5)	85,1 (73,9-96,4)	0,68 (0,52-0,83)	0,070
Apache II ≥ 15 + PCT ≥ 15	61,5 (31,3-91,8)	82,6 (70,6-94,7)	50 (22,4-77,6)	88,4 (77,6-89,4)	0,72 (0,55-0,89)	0,016

## 7. Póster Discusión (nº230) Congreso de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) Bilbao 2014

47 Congreso Nacional de la SEPAR

231

da en la unidad de cuidados intensivos (NAUCI) por *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias multiresistentes, estancia prolongada y peores desenlaces clínicos. Hemos comparado las características y desenlaces clínicos de los pacientes con NAUCI con y sin colonización de la vía aérea por *Candida* spp.

**Material y métodos:** Se han evaluado prospectivamente las características, respuesta inflamatoria y desenlaces clínicos de 385 casos consecutivos de NAUCI en pacientes inmunocompetentes, agrupados según la presencia o ausencia en esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar de *Candida* spp.

**Resultados:** Se aisló *Candida* spp en 82 (21%) de pacientes. Los pacientes colonizados por *Candida* spp tenían marcadores de gravedad y disfunción orgánica al ingreso y al inicio de la neumonía más elevados. La tasa de diagnóstico etiológico, y específicamente el aislamiento de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, fueron menores en pacientes con *Candida* spp. Los niveles séricos de biomarcadores inflamatorios al inicio de la neumonía fueron similares entre ambos grupos. El análisis multivariado mostró que los predictores independientes de colonización por *Candida* spp fueron la cirugía previa, la diabetes mellitus, una peor función renal al inicio de la neumonía y una mayor puntuación SAPS-II al ingreso en la UCI. La estancia y mortalidad en UCI y hospital fueron similares entre ambos grupos. Después de ajustar por factores potenciales de confusión, la colonización por *Candida* spp siguió sin estar asociada a mortalidad en UCI (odds-ratio (OR) ajustada 1,70, 96, intervalo de confianza (IC) de 95% 0,81-3,59,  $p = 0,16$ ) o en hospital (OR ajustada 1,23, IC95% 0,63-2,42,  $p = 0,54$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes colonizados por *Candida* spp tuvieron etiología por *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa* con menor frecuencia. A pesar de una presentación clínica más grave al inicio los desenlaces clínicos fueron similares a los pacientes no colonizados por *Candida* spp.

Financiado: CibeRes CB06/06/0028), 2009 SGR 911, ERS Fellowship e IDIBAPS.

### IMPACTO DE LA HIPOGLUCEMIA EN LA MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS POR NAC

A. Uranga<sup>1</sup>, A. Capelastegui<sup>1</sup>, A. Aramburu<sup>1</sup>, R. Menéndez<sup>2</sup>, A. Torres<sup>3</sup>, R. Zalacaín<sup>4</sup>, O. Rajas<sup>5</sup>, L. Borderías<sup>6</sup>, J.J. Martín-Villasclaras<sup>7</sup>, S. Bello<sup>8</sup>, I. Alfageme<sup>9</sup>, F. Rodríguez de Castro<sup>10</sup>, J. Rello<sup>11</sup>, L. Molinos<sup>12</sup>, J. Ruiz-Manzano<sup>13</sup>, U. Aguirre<sup>14</sup> y P.P. España<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Galdakao-Usansolo. <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. <sup>3</sup>Hospital Clínic. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Cruces. <sup>5</sup>Hospital de la Princesa. <sup>6</sup>Hospital San Jorge. <sup>7</sup>Hospital Carlos Haya. <sup>8</sup>Hospital Miguel Servet. <sup>9</sup>Hospital de Valme. <sup>10</sup>Hospital Dr. Negrín. <sup>11</sup>Hospital Vall d'Hebron. <sup>12</sup>Hospital Central de Asturias. <sup>13</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. <sup>14</sup>Unidad de Investigación-Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Hospital Galdakao-Usansolo.

**Introducción:** El propósito del estudio fue investigar si la hipoglucemia se asocia con la mortalidad en pacientes ingresados por NAC, después de ajustar por posibles factores de confusión.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional, y multicéntrico de 4274 pacientes ingresados por NAC en 13 hospitales en el periodo 2005-2007. Se incluyeron los pacientes con hipoglucemia (glucosa < 72 mg/dl) y los de normoglucemia (72-108 mg/dl) que fueron empleados como referencia. El resto de pacientes fueron excluidos. La variable dependiente fue mortalidad intrahospitalaria, 30 y 90 días, y como variables independientes la hipoglucemia, diabetes, adherencia a la recomendación antibiótica a la guía clínica SEPAR y gravedad medida por el CURB65. Se emplearon modelos de regresión

logística multivariantes para comparar hipoglucemia con mortalidad, evaluando el área bajo la curva ROC.

**Resultados:** De los 4.274 pacientes analizados en el estudio, fueron incluidos 42 con hipoglucemia y 1.120 con normoglucemia. La distribución de la mortalidad entre hipoglucémicos vs normoglucémicos fue la siguiente: mortalidad intrahospitalaria (7,1% vs 2,04%; OR (IC95%): 3,69 (1,06-12,8)  $p = 0,0402$ ; AUC: 0,54), mortalidad a 30 días (7,14% vs 3,06%; OR: 2,44 (0,72-8,28),  $p = 0,15$ ; AUC = 0,524) y mortalidad a 90 días (12,82% vs 4,24%; OR (IC95%): 3,253 (1,218, 8,688);  $p$ -valor: 0,0186; AUC: 0,535). Tras ajustar por factores de confusión sólo persistió diferencia estadística en la mortalidad intrahospitalaria y al cabo de 90 días.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes, tras ajustar por diabetes, adherencia a la recomendación antibiótica a la guía clínica SEPAR y gravedad medida por el CURB65, la hipoglucemia se asoció significativamente con la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a 90 días.

### IMPACTO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) DE ETIOLOGÍA POLIMICROBIANA: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

B. Montull<sup>1</sup>, R. Menéndez<sup>1</sup>, R. Méndez<sup>1</sup>, T. Torres<sup>2</sup>, S. Reyes<sup>1</sup>, R. Zalacaín<sup>3</sup>, A. Capelastegui<sup>4</sup>, J. Aspa<sup>5</sup>, L. Borderías<sup>6</sup>, J.M. Villasclaras<sup>7</sup>, S. Bello<sup>8</sup>, I. Alfageme<sup>9</sup>, F. Rodríguez de Castro<sup>10</sup>, J. Rello<sup>11</sup>, L. Molinos<sup>12</sup> y J. Ruiz Manzano<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. <sup>2</sup>Hospital Clínic. <sup>3</sup>Hospital Cruces. <sup>4</sup>Hospital Galdakao. <sup>5</sup>Hospital La Princesa. <sup>6</sup>Hospital San Jorge. <sup>7</sup>Hospital Carlos Haya. <sup>8</sup>Hospital Miguel Servet. <sup>9</sup>Hospital de Valme. <sup>10</sup>Hospital Dr. Negrín. <sup>11</sup>Hospital Vall d'Hebron. <sup>12</sup>Hospital de Oviedo. <sup>13</sup>Hospital Germans Trias i Pujol.

**Introducción:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección respiratoria grave de elevada mortalidad. En los últimos años se ha constatado una asociación entre la neumonía mixta y peor pronóstico. El objetivo del estudio ha sido caracterizar los pacientes que ingresan en el hospital por NAC y más concretamente en la presentación clínica y pronóstico de aquellos que se identificó una etiología polimicrobiana.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico (de 13 hospitales españoles) el NAC Calidad que incluyó pacientes ingresados por NAC. Se recogieron datos de comorbilidad, microbiológicos, clínicos, radiológicos, evolutivos y pronósticos (UCI, ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o invasiva (VMI) y mortalidad). Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias y un se utilizó un test estadístico univariado no paramétrico (test de chi cuadrado) para comparar las variables cualitativas.

**Resultados:** Se incluyó 4.070 pacientes con NAC de los cuales en 1.506 (37%) se aislaron microorganismos: 57% *S. pneumoniae*, 9,5% bacterias atípicas, 7,3% etiología mixta, 3% *Pseudomonas aeruginosa*, 2,6% *Legionella* y 2,9% *H. influenzae*. En la NAC de causa polimicrobiana la asociación más frecuente de microorganismos aislados fueron 2 bacterias: *S. pneumoniae* + otra bacteria (71,1%) y en el 19,8% restante se aislaron 2 bacterias diferentes al neumococo. La NAC polimicrobiana se diagnosticó en pacientes con más hábitos tóxicos: fumadores activos (30,6% vs 22,3%,  $p = 0,039$ ), mayor ingesta de alcohol (18% vs 11,5%,  $p = 0,035$ ) y menor vacunación del neumococo (3% vs 11,5%,  $p = 0,029$ ). Además, la puntuación de las escalas pronósticas -PSI, CURB65 y ATS- IDSA- fue superior, así como mayor afectación clínica y radiológica al diagnóstico (tabla 1). En referencia a la evolución y pronóstico, la NAC polimicrobiana cursó con mayor fracaso terapéutico, más días hasta la estabilidad clínica, complicaciones, necesidad de UCI, ventilación mecánica y mortalidad (tabla 2).

Variables	Etiología mixta (%)		p
	No	Si	
Características clínicas	3.959 (97,3)	111 (2,7)	
Presentación inicial			
Índice FINE (IV-V)	1.772 (44,8)	65 (58,6)	0,004
Índice CURB65 ( $\geq 3$ )	1.149 (29)	45 (40,5)	0,009
Sepsis grave	1.474 (37,2)	55 (49,5)	0,008
Presentación radiológica			
Afectación multilobar	892 (22,6)	36 (32,4)	0,015
Derrame pleural	612 (15,5)	27 (24,5)	0,010
Bacteriemia	254 (10,5)	27 (30)	$\leq 0,001$

Variables evolutivas y pronósticas	NAC polimicrobiana, n (%)		p
	No	Si	
	3.959 (97,3)	111 (2,7)	
Fracaso terapéutico	316 (8)	24 (21,6)	$\leq 0,001$
Estabilidad clínica > 3 días	1.458 (43,2)	48 (56,5)	0,015
Necesidad			
UCI	253 (6,4)	28 (25,2)	$\leq 0,001$
Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)	146 (3,7)	12 (10,8)	$\leq 0,001$
Ventilación mecánica invasiva (VMI)	90 (2,3)	21 (18,9)	$\leq 0,001$
Mortalidad			
Intrahospitalaria	127 (3,2)	8 (7,2)	0,020
A los 30 días	169 (4,3)	10 (9,3)	0,015

**Conclusiones:** 1) La NAC de etiología polimicrobiana con una incidencia del 7,3%, está causada con mayor frecuencia por la asociación de *S. pneumoniae* con otro microorganismo (71,7%). 2) Los pacientes con NAC con > 1 microorganismo causal presentan una mayor gravedad inicial con peor evolución y pronóstico (mayor necesidad de UCI, ventilación mecánica y mortalidad).

#### IMPACTO DE LOS SEROTIPOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA BACTERIÉMICA

A. Aramburu Ojembarrena<sup>1</sup>, P.P. España Yandiola<sup>1</sup>, A. Uranga Echeverría<sup>1</sup>, R. Díez San Vicent<sup>1</sup>, R. Zalacaín Jorge<sup>2</sup>, L.A. Ruiz Iturriaga<sup>2</sup>, A. Bilbao González<sup>2</sup>, A.P. Martínez de la Fuente<sup>1</sup> y A. Capelastegui Sáiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Galdakao-Usansolo. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Cruces.

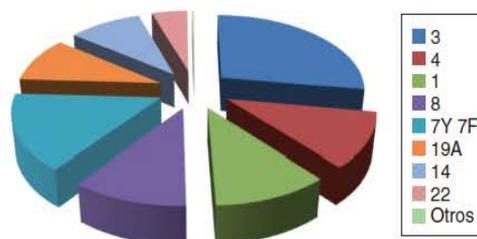
<sup>3</sup>Hospital de Basurto.

**Introducción:** La importancia de los serotipos en la neumonía adquirida en la comunidad está bien establecida. Sin embargo, su influencia en la evolución de las neumonías neumocócicas bacteriémicas no es concluyente. Aunque la indicación de la vacuna antineumocócica está bien documentada, su implementación es escasa. El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de los serotipos con la evolución en pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo, observacional, llevado a cabo en dos hospitales de la red pública vasca, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ingresados con diagnóstico de neumonía neumocócica bacteriémica desde enero de 2001 hasta julio de 2009. Se analizaron los serotipos y la relación de los mismos con las complicaciones intrahospitalarias y la mortalidad a 30 días. Se definió complicación intrahospitalaria como la presencia de shock séptico, necesidad de ventilación mecánica invasiva e ingreso en UCI. Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias y porcentajes.

**Resultados:** De 399 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica se obtuvo serotipo en 312. Los serotipos más prevalentes y que persistieron a lo largo de todo el estudio fueron el 3, 4, 1, 8 y 19A (56%), siendo el serotipo 3 el más frecuentemente identificado. El 77,8% presentaron serotipos incluidos en la vacuna PPV23, y el 67,6% en la vacuna PCV 13. En la evolución, 44 pacientes presentaron shock séptico, 37 precisaron ventilación mecánica, 74 ingresaron en UCI y

32 fallecieron a los 30 días. La asociación de los serotipos con las complicaciones queda reflejada en la tabla.



Serotipos	Exitos 30 días	Shock	VM	UCI
3 (n: 69)	13 (18,8%)	17 (27,9%)	18 (26%)	24 (34,8%)
4 (n: 28)	1 (3,6%)	4 (14,8%)	3 (10,7%)	7 (25%)
1 (n: 27)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	5 (18,5%)
8 (n: 27)	3 (11,1%)	4 (19%)	2 (7,4%)	6 (22,2%)
19A (n: 24)	2 (8,3%)	3 (13%)	3 (12,5%)	6 (25%)
14 (n: 24)	4 (16,7%)	3 (13,6%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)
7F (n: 19)	0 (0%)	2 (12,5%)	0 (0%)	3 (15,8%)
7 (n: 20)	1 (5%)	2 (12,5%)	2 (10%)	5 (25%)
22 (n: 12)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)

**Conclusiones:** Las complicaciones en la neumonía neumocócica bacteriémica fueron frecuentes. El serotipo 3 fue el más prevalente y el que más se relacionó con complicaciones. Aunque la mayoría de los serotipos encontrados estaban incluidos en la vacuna PCV13, otros dos serotipos no incluidos (el 8 y el 22) también se asociaron con complicaciones importantes. La implementación de las nuevas estrategias de vacunación en el adulto, podrían mejorar la evolución de estos pacientes.

#### INFECCIÓN PLEUROPULMONAR POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES* EN EL PERIODO 1999-2012

B. Vilar Achabal, E. Urria Zalvidegoitia, L.M. Soria Blanco, G. Pérez de Nanclares, S. Castro y R. Zalacaín Jorge

Hospital Universitario Cruces.

**Introducción:** *Streptococcus pyogenes* (Sp) es responsable de infecciones de vías respiratorias altas sobre todo en niños. En los últimos años se ha visto un aumento de la incidencia de la infección invasiva por Sp entre las que se incluye la infección pleuropulmonar (IPP).

**Materiales y métodos:** Se revisaron las historias clínicas de los casos de IPP en el periodo 1999-2012 y se recogieron los datos clínicos y epidemiológicos. Las cepas se caracterizaron mediante tipado *emm*, según las normas del CDC, y *Multilocus sequence typing* (MLST). La sensibilidad a eritromicina y clindamicina se determinó por difusión de disco siguiendo las normas del CLSI, según el resultado las cepas de asignaron a uno de los siguientes fenotipos: constitutivo (cMLSB), inducible (iMLSB) o mediante bomba de flujo (M).

**Resultados:** Se diagnosticaron 23 casos de IPP en ese periodo (17% del total de infección invasiva por Sp diagnosticada). La edad media fue 38,6 años (1-90 años). El grupo más afectado fue el de niños < 5 años (34,8%). El 69,6% fueron hombres. Las cepas se aislaron de: sangre (56,5%), líquido pleural (34,8%), y cepillado bronquial (8,7%). Las manifestaciones clínicas fueron: neumonía sin derrame pleural (39,1%), neumonía con derrame (56,5%) y empiema (4,3%). La tasa de mortalidad fue del 17,4%, siendo mayor en el grupo de > 69 años. De los 4 pacientes que evolucionaron a shock séptico, uno falleció. Requiritieron ingreso en UCI 12 pacientes (8 niños < 5 años) y 2 ventilación mecánica invasiva. Presentaban algún factor de riesgo 14 de los 22 (60,9%) de los que se dispuso de información. Entre las cepas se detectaron 9 tipos *emm* diferentes. El *emm1* fue el más frecuente (47,8%). Se aislaron 9 secuencias tipo ST distintas. Los clones más prevalentes fueron *emm1*/ST28 (47,8%), *emm12*/ST36 (13%), *emm6*/ST39 (8,7%) y *emm8*/

## 8. Póster-discusión Congreso Sociedad Europea de Neumología Viena 2012

### European Respiratory Society Annual Congress 2012

**Abstract Number:** 2825

**Publication Number:** P1735

**Abstract Group:** 10.1. Respiratory Infections

**Keyword 1:** Pneumonia **Keyword 2:** Sepsis **Keyword 3:** Critically ill patients

**Title:** Characterization of community acquired pneumonia (CAP) with severe sepsis at diagnosis

Mrs. Beatriz 4053 Montull Veiga Gelina82@hotmail.com MD , Ms. Rosario 4054 Menéndez Villanueva rosmenend@gmail.com MD , Mr. Antoni 4055 Torres atorres@clinic.ub.es MD , Ms. Soledad 4056 Reyes reyes@comv.es MD , Mr. Rafael 4057 Zalacain RAFAEL.ZALACAINJORGE@OSAKIDETZA.NET MD , Mr. Alberto 13325 Capelastegui alberto.capelasteguisaiz@osakidetza.net MD , Mr. Javier 13326 Aspa jaspa@separ.es MD , Mr. Luis 13327 Borderias lborderiasc@gmail.com MD , Mr. Juan José 13328 Martín-Villasclaras jjvillas@gmail.com MD , Mr. Salvador 13329 Bello sbello@salud.aragon.es MD , Ms. Inmaculada 13330 Alfageme Inmaculada.alfageme.sspa@juntadeandalucia.es MD , Mr. Felipe 13336 Rodríguez de Castro frodcasw@gobiernodecanarias.org MD , Mr. Jordi 13337 Rello jrello@vhebron.net MD , Mr. Luis 13338 Molinos luismol@telefonica.net MD and Mr. Juan 13339 Ruiz-Manzano jruizmanzano.germanstrias@gencat.cat MD . <sup>1</sup> Pneumology, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, Comunidad Valenciana, Spain, 46017 ; <sup>2</sup> Pneumology, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, Comunidad Valenciana, Spain, 46017 ; <sup>3</sup> Pneumology, Institut Clinic del Torax, Barcelona, Catalunya, Spain ; <sup>4</sup> Pneumology, Hospital Luis Alcanyis, Xativa, Comunidad Valenciana, Spain ; <sup>5</sup> Pneumology, Hospital de Cruces, Bilbao, País Vasco, Spain ; <sup>6</sup> Pneumology, Hospital de Galdakao, Vizcaya, País Vasco, Spain ; <sup>7</sup> Pneumology, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain ; <sup>8</sup> Pneumology, Hospital San Jorge, Huesca, Aragón, Spain ; <sup>9</sup> Pneumology, Hospital Carlos Haya, Málaga, Andalucía, Spain ; <sup>10</sup> Pneumology, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Aragón, Spain ; <sup>11</sup> Pneumology, Hospital de Valme, Sevilla, Andalucía, Spain ; <sup>12</sup> Pneumology, Hospital Dr. Negrin, Las Palmas de Gran Canaria, Canarias, Spain ; <sup>13</sup> Pneumology, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Catalunya, Spain ; <sup>14</sup> Pneumology, Hospital Central Asturias, Oviedo, Asturias, Spain and <sup>15</sup> Pneumology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalunya, Spain .

**Body:** Background: CAP is a serious respiratory infection that may cause severe sepsis in around 30% of patients, thus increasing severity and mortality. Objective: To characterize patients who develop CAP with early or late severe sepsis at presentation. Results: A prospective multicentric cohort study was performed in 13 hospitals. Severe sepsis was diagnosed using Drenmsizov criteria (Chest 2006;129:968-978). 4,137 patients were included: 1,171(28.3%) without sepsis, 1,394(33.7%) with non severe sepsis and 1,572 (38%) with severe sepsis: 521(33.1%) of these had early ( $\geq 48$  hours) and 1,051 (62%) late onset. There were no gender differences in early vs. late sepsis. Early sepsis was associated to elderly patients ( $\geq 65$  years: 72.2% vs. 65.2%,  $p=0.006$ ). Statistical differences in clinical presentation and comorbid conditions are depicted in Table 1. Early severe sepsis showed higher CURB65 scores than late sepsis (49.6% of patients vs. 41.5% with score 3).

CAP with severe sepsis characteristics

	Early onset ( ≤48h) 521 (33.1%)	Late onset (>48h) 1051 (66.9%)	p
Comorbidities			
. Diabetes	121 (23.2%)	184 (17.5%)	.007
. Cerebrovascular disease	85 (16.3%)	85 (8%)	<.001
Clinical and radiological data			
. Tachypnea ≥30	177 (37.5%)	312 (32%)	.041
. Hypotension <90 mmHg	161 (30.9%)	235 (22.4%)	.002
. Multilobar involvement	116 (22.2%)	329 (31.3%)	<.001
. Pleural effusion	67 (12.9%)	188 (18%)	.010

Table 1

Conclusions: Early severe sepsis in CAP presents with greater severity while late onset does with large radiographic involvement. Diabetics, elderly patients and those with cerebrovascular disease are more prone to develop rapid onset severe sepsis in CAP.

## 9. Póster-discusión Congreso Sociedad Europea Neumología. Barcelona 2013

### European Respiratory Society Annual Congress 2013

Abstract Number: 1515

Publication Number: P293

**Abstract Group:** 10.1. Respiratory Infections

**Keyword 1:** Pneumonia **Keyword 2:** Sepsis **Keyword 3:** Critically ill patients

**Title:** Community-acquired pneumonia with severe sepsis: Etiology and prognosis

Mrs. Beatriz 1726 Montull Gelina82@hotmail.com , Dr. Antonio 1727 Torres atorres@clinic.ub.es MD , Ms. Soledad 1728 Reyes reyes@comv.es , Mr. Rafael 1729 Zalacain RAFAELZALACAINJORGE@OSAKIDETZA.NET , Mr. Alberto 1730 Capelastegui alberto.cape lasteguisaiz@osakidetza.net , Mr. Javier 1731 Aspa Jaspa@separ.es , Mr. Luis 1732 Borderías lborderias@gmail.com , Mr. Juan 1733 Martin Villasclaras juanj.martin.sspa@juntadeandalucia.es , Mr. Salvador 1734 Bello sbello@salud.aragon.es , Ms. Inmaculada 1735 Alfageme Inmaculada.alfageme.sspa@juntadeandalucia.es , Mr. Felipe 1736 Rodriguez de Castro frodcasw@gobiernodecanarias.org , Mr. Jordi 1737 Rello jrello@vhebron.net , Mr. Luis 1738 Molinos luismol@telefonica.net , Mr. Juan 1739 Ruiz Marzano jruizmarzano.germanstrias@gencat.cat MD and Ms. Rosario 1740 Menendez rosmenend@gmail.com MD . <sup>1</sup> Pneumology, University and Politecnic La Fe Hospital, Valencia, Comunidad Valenciana, Spain, 46026 ; <sup>2</sup> Pneumology, Clinic Hospital, Barcelona, Cataluña, Spain ; <sup>3</sup> Pneumology, University and Politecnic La Fe Hospital, Valencia, Comunidad Valenciana, Spain, 46026 ; <sup>4</sup> Pneumology, Cruces Hospital, Baracaldo, Vizcaya, Spain ; <sup>5</sup> Pneumology, Galdakao Hospital, Galdakao, País Vasco, Spain ; <sup>6</sup> Pneumology, La Princesa Hospital, Madrid, Spain ; <sup>7</sup> Pneumology, San Jorge Hospital, Huesca, Aragon, Spain ; <sup>8</sup> Pneumology, Carlos Haya Hospital, Málaga, Andalucía, Spain ; <sup>9</sup> Pneumology, Miguel Servet Hospital, Zaragoza, Aragon, Spain ; <sup>10</sup> Pneumology, Valme Hospital, Sevilla, Andalucía, Spain ; <sup>11</sup> Pneumology, Negrin Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, Spain ; <sup>12</sup> Pneumology, Vall De Hebron Hospital, Barcelona, Cataluña, Spain ; <sup>13</sup> Pneumology, UCA Hospital, Oviedo, Asturias, Spain ; <sup>14</sup> Pneumology, Germans Trias I Pujol Hospital, Badalona, Cataluña, Spain and <sup>15</sup> Pneumology, University and Politecnic La Fe Hospital, Valencia, Comunidad Valenciana, Spain, 46026 .

**Body:** Background: Community Acquired Pneumonia (CAP) is a serious respiratory infection that may cause severe sepsis in around 30% of patients, thus increasing severity and mortality. Objective: To characterize patients with CAP and severe sepsis at diagnosis. Results: A prospective multicentric cohort study was performed in 13 hospitals. Severe sepsis was diagnosed using Drenmsizov criteria (Chest 2006). 4,070 patients were included: 1,529 (37.6%) with severe sepsis. The number and the most frequent organ failures are shown in Figure 1.

Statistical differences between etiology and number of organ failure are depicted in Table 1.

Etiology and Number of organ failures (n)

Etiology	1 organ failure	2 organ failures	≥3 organ failures	p
S. pneumoniae	273 (25)	86 (26.5)	23 (31.9)	.023
Mixed etiology	36 (3.3)	12 (3.7)	8 (11.6)	0.008

n (%) : number-percentage; p: ≤ 0.05

Mortality significantly increases in those with more organ failures (1 organ (3.4%) vs ≥ 3 organs (22%).

Conclusions: S. pneumoniae and mixed etiology are the main cause of severe sepsis in CAP. The higher number of organ failures the more complications and the poorer prognosis with greater mortality.

# 10. Oral Presentation en la sesión nº485 Congreso de la Sociedad Europea de Neumología (ERS) Munich 2014.



ERS International Congress 2014  
Your personal abstract book

The National Emphysema Treatment Trial (NETT) demonstrated that LVRS added to maximal medical therapy (MT) was not beneficial in advanced homogenous emphysema leaving only lung transplantation or MT as viable therapeutic options. We hypothesized that bronchoscopic lung reduction using nitinol coils (LVRC) might be more effective than MT alone in patients with advanced homogenous emphysema. We examined 12-month outcomes in patients with advanced homogenous emphysema (bilateral LVRC vs. NETT subjects), matched by lung function and age. Lung function, survival, QOL and 6-minute walk distance (6MWD) were compared between LVRC, NETT MT and NETT LVRS groups. Data are reported as least squares means with IQR and analyzed using ANOVA. There were 85 LVRC (46%Men), 51 LVRS (47%Men), and 43 MT (67%Men) subjects with no difference in baseline FEV<sub>1</sub>% predicted (27.6±7.3%, 26.8±3.8%, 27.6±4.3% respectively). TLC (137.9±19.0%, 135.4±8.9%, 136.3±9.3%, p=0.34) was similar but baseline 6MWD (m) was lower in LVRC group (310.8±96.6, 371.4±84.1, 342.3±99.9, p<0.001). 12-month outcomes data (Table 1) shows that LVRC improved hyperinflation, air trapping and 6MWD compared to MT. 12-month survival was 96.4% (LVRC), 78.4% (LVRS) and 97.7% (MT). LVRC may be a useful treatment for patients with advanced homogenous emphysema.

Δ at 12 months	LVRC (N=50)	LVRS (N=28)	MT (N=31)	p
FEV <sub>1</sub> (L)	0.11 (0.05-0.17)	0.05 (-0.03--2. 10-1.51)	0.01 (-0.07-0.08)	0.19
FVC (L)	0.32 (0.19-0.45)	0.12 (-0.05-0.30)	0.02 (-0.15-0.18)	0.08
RV (L)	-0.53 (-0.74--0.32)	-1.03 (-1.32--0.75)	-0.08 (-0.36-0.19)	<0.001
6MWD	43.8 (21.9-65.8)	-18.7 (-48.1-10.8)	-13.0 (-41.8-15.8)	0.001
SGRQ total	-7.2 (-10.9--3.5)	-5.8 (-10.4--1.1)	-5.2 (-9.9--0.5)	0.64

12 Month outcomes

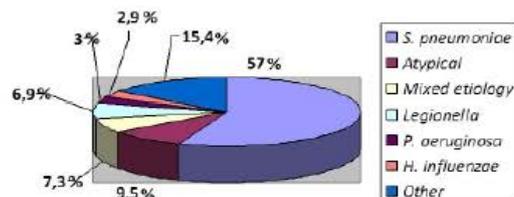
## 485. Respiratory infections: inflammation and treatment

4649

**The impact of mixed etiology in community acquired pneumonia (CAP)**  
Beatriz Montali<sup>1</sup>, Rosario Menendez<sup>1</sup>, Raul Mendez<sup>1</sup>, Toni Torres<sup>2</sup>, Soledad Reyes<sup>3</sup>, Rafael Zalacain<sup>4</sup>, Alberto Capelastegui<sup>4</sup>, Javier Aspa<sup>5</sup>, Luis Borderias<sup>6</sup>, Juan Martin-Villasclaras<sup>7</sup>, Salvador Bello<sup>8</sup>, Inmaculada Alfageme<sup>9</sup>, Felipe Rodriguez-de-Castro<sup>10</sup>, Jordi Rello<sup>11</sup>, Luis Molinos<sup>12</sup>, Juan Ruiz-Manzano<sup>13</sup>, NAC CALIDAD Group

<sup>1</sup>Pneumology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Comunidad Valenciana, Spain; <sup>2</sup>Pneumology, Hospital Clinic, Barcelona, Cataluña, Spain; <sup>3</sup>Pneumology, Hospital Cruces, Vizcaya, País Vasco, Spain; <sup>4</sup>Pneumology, Hospital Galdakao, Vizcaya, País Vasco, Spain; <sup>5</sup>Pneumology, Hospital La Princesa, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Pneumology, Hospital San Jorge, Huesca, Aragón, Spain; <sup>7</sup>Pneumology, Hospital Carlos Haya, Málaga, Andalucía, Spain; <sup>8</sup>Pneumology, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Aragón, Spain; <sup>9</sup>Pneumology, Hospital Valme, Sevilla, Andalucía, Spain; <sup>10</sup>Pneumology, Hospital Negrin, Las Palmas, Canarias, Spain; <sup>11</sup>Intensive Care Unit, Hospital Vall de Hebron, Barcelona, Cataluña, Spain; <sup>12</sup>Pneumology, Hospital de Oviedo, Oviedo, Asturias, Spain; <sup>13</sup>Pneumology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Cataluña, Spain

Background: Community-acquired pneumonia may course as a severe infection with poor outcome. Mixed etiology pneumonia has been associated with worse prognosis and higher mortality. Objective: To characterize clinical presentation and prognosis of polymicrobial CAP. Methods: A prospective multicentric cohort study was performed in 13 hospitals. Results: 4070 patients were included and etiological diagnosis was reached in 1506 (37%). The causal microorganisms found are depicted in the graph.



The most frequent association in mixed etiology was two bacteria (*S. pneumoniae* plus another (71.1%). Initial severity measured by prognostic scales, sepsis criteria, radiological findings and requirement of ICU admission was higher in polymicrobial CAP. Mortality was significantly higher in that group.

### Polimicrobial CAP presentation

	NO	YES	p
n (%)	3959 (97.3)	111 (2.7)	
PORT (IV-V)	1772 (44.8)	65 (58.6)	.004
CURB65 (≥3)	1149 (29)	45 (40.5)	.009
Severe Sepsis	1474 (37.2)	55 (49.5)	.008
Multilobar infiltrates	892 (22.6)	36 (32.4)	.015
Pleural Effusion	612 (15.5)	27 (24.5)	.010
Bacteremia	254 (10.5)	27 (30)	≤.001
ICU admission	253 (6.4)	28 (25.2)	≤.001
Mechanical ventilation (MV)	90 (2.3)	21 (18.9)	≤.001
Inhospital mortality	127 (3.2)	8 (7.2)	.020

Conclusions: Mixed etiology CAP most common is caused by *S. pneumoniae* plus another bacteria (71.1%), courses with higher initial severity, more ICU requirement and poor outcome.

n: number, (%): percentage

## 516. From lung imaging research to clinical use

4978

### Progression pattern of CT findings in patients with RAS after lung transplantation

Adriana Dubbeldam<sup>1</sup>, Caroline Barthels<sup>1</sup>, Johan Coolen<sup>1</sup>, Johnny Verschakelen<sup>1</sup>, Geert Verleden<sup>2</sup>, Stijn Verleden<sup>2</sup>, Robin Vos<sup>2</sup>, Walter De Wever<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Radiology, UZ Leuven, Leuven, Belgium; <sup>2</sup>Pulmonology, UZ Leuven, Leuven, Belgium

Purpose To describe onset and progression pattern of Computed Tomography(CT) findings of Restrictive Allograft Syndrome(RAS) in patients after lung transplantation(LTX). Material and Methods Retrospectively, 21 patients with functionally confirmed RAS were included. Patients underwent CT-examinations between 11/2001 and 12/2013 as follow-up after LTX. Results First CT-findings were found within 3 months after LTX in 17/21, at 7 months in 1/21, after 40 months in 3/21 patients. CT-findings consisted of ground glass opacities, centrilobular nodules, tree-in-bud pattern, and consolidation. Patients had an average of 3 episodes of developing new CT-findings. Time-interval between episodes was variable (4-114 months). First onset of non-regressing CT-findings was found after an average of 56.5 months. Non-regressing CT-findings showed two different CT appearance- and progression patterns: a reticulo-nodular pattern (15 patients) and a peripheral-consolidation pattern (6 patients). Patients with the reticulo-nodular pattern showed an average progression interval towards RAS of 11.6 months and median graft survival after onset of 29.9 months. Patients with the peripheral-consolidation pattern showed an average time-interval of 2.5 months and median graft survival after onset of 6.5 months. Conclusion Most patients with RAS after LTX showed a stair-step progression with multiple episodes of new onset and regressing CT-findings. Two patterns of non-regressing CT-findings leading to RAS were detected: a reticulo-nodular pattern and a peripheral-consolidation pattern with a more rapid progression to RAS leading to retransplantation or death.

## 11. Póster-discusión Congreso de la ATS (American Thoracic Society), 2014.

D108 PNEUMONIA EPIDEMIOLOGY AND OUTCOMES / Poster Discussion Session / Wednesday, May 21/2:00 PM-4:30 PM / Sapphire Ballroom A-B (Level 4)

### Etiology And Prognosis In Community-Acquired Pneumonia With Severe Sepsis

**R. Menendez<sup>1</sup>, B. Montull<sup>1</sup>, R. Mendez<sup>1</sup>, A. Torres<sup>2</sup>, S. Reyes<sup>1</sup>, R. Zalacain<sup>3</sup>, A. Capelastegui<sup>4</sup>, J. Aspa<sup>5</sup>, L. Borderias<sup>6</sup>, J. Martin Villasclaras<sup>7</sup>, S. Bello<sup>8</sup>, I. Alfageme<sup>9</sup>, J. Rello<sup>10</sup>, F. Rodriguez De Castro<sup>11</sup>, L. Molinos<sup>12</sup>, J. Ruiz Manzano<sup>13, 14</sup>, CAP-quality group**

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politecnico la Fe, Valencia, Spain, <sup>2</sup>Hospital Clinic, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Hospital Cruces, Vizcaya, Spain, <sup>4</sup>Hospital Galdakao, Bilbao, Spain, <sup>5</sup>Hospital la Princesa, Madrid, Spain, <sup>6</sup>Hospital San Jorge, Huesca, Spain, <sup>7</sup>Hospital Carlos Haya, Malaga, Spain, <sup>8</sup>Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain, <sup>9</sup>Hospital Valme, Sevilla, Spain, <sup>10</sup>Hospital Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, <sup>11</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, <sup>12</sup>Hospital de Oviedo, Asturias, Spain, <sup>13</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain, <sup>14</sup>

**Corresponding author's email: geina82@hotmail.com**

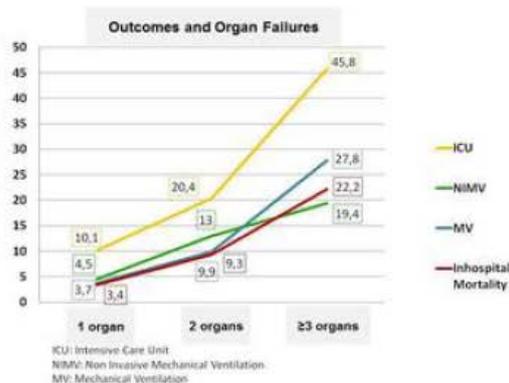
**Introduction:** Community Acquired Pneumonia (CAP) is a serious respiratory infection that may cause severe sepsis in approximately 30% of patients, thus increasing severity and mortality.

We aimed to characterize patients with CAP presenting with severe sepsis at diagnosis concerning etiology and outcome depending on the number of organ failures.

**Methods:** A prospective multicentric cohort study was performed in 13 Spanish hospitals. Severe sepsis was diagnosed using Dremsizov criteria (Chest 2006). We collected data including comorbidities, microbiological results and outcomes (in-hospital death, need for intensive care admission and invasive-non invasive mechanical ventilation). We performed a descriptive analysis of frequencies using the chi-squared test to compare qualitative variables.

**Results:** 4,070 patients were included, and 1,529 (37.6%) presented with severe sepsis. Respiratory failure was the most frequent organ failure presented in CAP with severe sepsis (90.3%), followed by neurological (18.2%), renal (12.4%) and hemodynamic failure (10.3%). There were up to 21.2% of patients with 2 organ failures and till 4.8% presented with 3 or more organ failures at diagnosis. *S. pneumoniae* and mixed etiology were found the most frequent microorganism isolated in hospitalized CAP with more severe sepsis. Isolation of *S. pneumoniae* increased depending on the number of organ failures: 25% with 1 organ failure vs. 31.9% with  $\geq 3$  organ failures,  $p=0.023$ . Mixed etiology showed similar results: 3.3% with 1 organ failure vs. 11.6% with  $\geq 3$ ,  $p=0.008$ . Mortality significantly increases in those with more number of organ failures: 3.4% in 1 organ failure vs. 22% in patients with  $\geq 3$ . Outcome variables regarding to the number of organ failures are depicted in figure 1.

figure\_1.jpg



**Conclusions:** 1. *S. pneumoniae* and mixed etiology are the main cause of severe sepsis in CAP. 2. The higher number of organ failures the more complications and the poorer prognosis with greater mortality.

This abstract is funded by: None

Am J Respir Crit Care Med 189:2014:A6521

Internet address: www.atsjournals.org

Online Abstracts Issue

## **ANEXOS**

### **ESCALA CURB65:** Escala de valor pronóstico en la Neumonía:

Por cada uno de los factores clínicos que se presenten se suma un punto, con lo que la calificación más baja es cero y la más alta es cinco.

La mortalidad es proporcional a la calificación obtenida, y orienta a los médicos al momento de decidir si es conveniente hospitalizar a un paciente o no.

<b>Factor Clínico</b>	<b>Puntos</b>
Confusión	1
BUN >19 mg/dl	1
FR ≥ 30 rpm	1
PAS < 90 mmHg ó PAD ≤ 60 mmHg	1
Edad ≥ 65 años	1

<b>Puntuación CURB-65</b>	<b>Mortalidad (%)</b>	<b>Recomendación</b>
0	0.6	Bajo Riesgo Tratamiento ambulatorio
1	2.7	
2	6.8	Hospitalización corta / Seguimiento estrecho
3	14	Nemonía grave Hospitalización y considerar UCI
4-5	27.8	

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 May;58(5):377-82.

## ESCALA PSI/FINE: Escala valor pronóstico en la Neumonía

Características	Puntuación
Edad hombres	Nº de años
Edad mujeres	Nº de años - 10
Asilo o residencias	+10
Enfermedad neoplásica	+30
Enfermedad hepática	+20
Insuficiencia cardiaca congestiva	+10
Enfermedad cerebrovascular	+10
Enfermedad renal	+10
Estado mental alterado	+20
Fr >30 rpm	+20
PAS <90 mmHg	+20
Temperatura <35° ó >40°C	+15
Fc >125 lpm	+10
pH arterial <7.35	+30
BUN >30 mg/dl	+20
Sodio <130 mmol/l	+20
Glucosa >250 mg/dl	+10
Hematocrito <30%	+10
PaO2 <60 mmHg	+10
Derrame pleural	+10

Clase riesgo	Puntuación	Mortalidad a los 30 días (%)
<b>Clase I</b>	Si <50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardiaca, ni enf. cerebrovascular, hepática o renal	0.1
<b>Clase II</b>	<70	0.6
<b>Clase III</b>	71-90	0.9-2.8
<b>Clase IV</b>	91-130	8.2-9.3
<b>Clase V</b>	>130	27-29.2

Fine, MJ; Auble, TE; Yealy, DM; et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 336 (4); 243-250.

## ESCALA SOFA:

Puntuación SOFA					
	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio:</b> PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	≥400	<400	<300	<200	<100
<b>Renal:</b> Creatinina (mg/dl) Diuresis (ml/día)	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 <500 ml/día	≥5 <200 ml/día
<b>Hepático:</b> Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12
<b>Cardiovascular:</b> PAM o Fármacos	≥70 mmHg No hipotensión	PAM <70	Dopa <5 ó Dobutamina	Dopa >5 ó Adrenalina ≤0.1 ó NA ≤0,1	Dopa >15 ó Adrenalina >0.1 NA >0,1
<b>Hematológico:</b> Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Neurológico:</b> GCS	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6

**-Respiratorio:** pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en mmHg. Punto 3-4 se valoran si precisa Ventilación Mecánica.

**-Renal:** Creatinina en mg/dl. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria.

**-Cardiovascular:** PAM (presión arterial media) en mmHg. Fármacos vasoactivos administrados durante más de 1 hora. Dopa = Dopamina. NA = Noradrenalina o Adrenalina (dosis en mcg/kg/min).

**-Neurológico:** GCS = Glasgow Coma Score

Vicent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10.

## ESCALA LODS:

ESCALA LODS: Escala de evaluación del fallo orgánico							
Puntuación	5	3	1	0	1	3	5
<b>Neurológico:</b> Glasgow coma Score	3-5	6-8	9-13	14-5	-	-	-
<b>Respiratorio:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg ratio VM o CPAP PaO <sub>2</sub> (kPa)/FiO <sub>2</sub>	-	< 150 (< 19,9)	≥ 150 (≥ 19,9)	No ventilación No CPAP No IPAP	-	-	-
<b>Cardiovascular:</b> Ritmo cardiaco lpm Tensión arterial sistólica (TAS) mmHg	< 30 < 40	- 40-69	- 70-89	- -	- -	- -	- -
<b>Renal:</b> Urea sérica, mmol/L (g/L) Nitrógeno ureico, mmol/L (mg/dl) Creatinina μmol/L (mg/dl) Diuresis L/d	- - - < 0,5	- - - 0,5 -0,74	- - - -	<6 (<0,36) <6 (<17) <106(<120) 0,75-9.99	6-9,9 6-9.9 106-140 -	10-19.9 10-19,9 >141 (>1,60) <10	≥20 (≥1,2) ≥20 (≥56) - -
<b>Hematológico:</b> Fórmula leucocitaria x10 <sup>9</sup> /L Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	- -	<1,0 -	1,0-2,4 <50	2,5-49,9 ≥50	≥50 -	- -	- -
<b>Hepático:</b> Bilirrubina μmol (mg/dl) Tiempo Protrombina (%)	- -	- -	- (<25%)	<34,2 (<2,20) ≤ 3 (≤ 25%)	≥ 34,2 (≥2,20) > 3	- -	- -

Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The Logistic Organ Dysfunction System. A new way to assess organ dysfunction in the intensive Care Unit. *JAMA* 1996;276:802-10