

## Asociación de la proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad

Guillermo Montes Dimas,\* Miguel Ángel Rivero Navarro,\*\* Hugo Mendieta Zerón\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** existen estudios de la utilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico y como factor pronóstico de neumonía adquirida en la comunidad, pero pocos en pacientes geriátricos.

**Objetivo:** determinar la asociación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en el paciente adulto mayor con neumonía adquirida en la comunidad.

**Pacientes y método:** estudio de cohorte, prospectivo, efectuado en el servicio de Geriátrica del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, Estado de México. Las concentraciones séricas de proteína C reactiva se determinaron mediante inmunoturbidimetría (Roche, modelo Hitachi 917).

**Resultados:** se estudiaron 19 pacientes con edad promedio de  $80 \pm 5.6$  años, con límites de 71 y 91 años, con promedio de seguimiento de  $10 \pm 2$  días (límites 7 y 15), su distribución fue de 12 hombres (63%) y 7 mujeres (37%). Por análisis multivariado se encontró que los sujetos que permanecieron con concentraciones séricas de proteína C reactiva superiores a 10 mg/dL al terminar el tratamiento tuvieron un riesgo relativo de 1.5 (IC 95%, 0.67-3.33;  $p=0.158$ ) de tener una evolución tórpida de su cuadro neumónico.

**Conclusiones:** la concentración sérica de proteína C reactiva mayor de 10 mg/dL es indicadora de gravedad para neumonía adquirida en la comunidad.

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

### ABSTRACT

**Background:** There have been some studies on the usefulness of C-reactive protein (CRP) in diagnosis and as prognostic factor for community-acquired pneumonia (CAP), but there are few studies in geriatric patients.

**Objective:** was to determine the association of serum CRP and the response to antimicrobial therapy in elderly patients with CAP.

**Methods:** We performed a prospective cohort study in the geriatric service at the ISSEYM Medical Center, Toluca. Serum levels of CRP were determined by immunoturbidimetric analysis (Roche, Hitachi model 917).

**Results:** We included 19 patients, mean age  $80 \pm 5.6$  years, range 71 to 91, with an average follow-up of  $10 \pm 2$  days (range 7 to 15), its distribution was 12 men (63%) and 7 women (37%). By multivariate analysis we found that subjects who had a serum level of CRP above 10 mg / dL after the treatment had a relative risk (RR) of 1.5 (95% CI, 0.67-3.33,  $P=0.158$ ) to have a torpid evolution.

**Conclusion:** serum CRP > 10 mg/dL is an indicator of severity for CAP.

**Key words:** community-acquired pneumonia, C-reactive protein, prognosis

\* Policlínica Juan Fernández Albarrán, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

\*\* Departamento de Geriátrica, Centro Médico ISSEMYM, Toluca, México.

\*\*\* Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex). Asociación Científica Latina (ASCLA).

Correo electrónico: dr\_marn@hotmail.com

Recibido: 21 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Montes-Dimas G, Rivero Navarro MA, Mendieta-Zerón H. Asociación de la proteína C reactiva con la respuesta al tratamiento antimicrobiano en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad. Med Int Mex 2011;27(6):517-526.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Rivero Navarro. Av. Baja Velocidad 284 s/n. Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

En Estados Unidos, la neumonía adquirida en la comunidad es la quinta causa de mortalidad en personas mayores de 65 años de edad,<sup>1</sup> con una tasa de mortalidad en pacientes adultos mayores hospitalizados de hasta 30%.<sup>2</sup> En Canadá se registran más de 44,000 defunciones anuales de pacientes geriátricos debidas a infección de vías respiratorias bajas.<sup>1</sup> En el Reino Unido, la tasa de mortalidad de adultos mayores es de 8 a 15%.<sup>2</sup> Como el número de pacientes mayores de 65 años se incrementa, la incidencia, mortalidad y la repercusión económica de la neumonía adquirida en la comunidad también aumenta.<sup>3,4</sup>

La mayoría de los pacientes adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad suele hospitalizarse debido a sus comorbilidades. El promedio de estancia hospitalaria de un paciente geriátrico es de 7.8 días y su costo es de 7,166 dólares comparado con pacientes más jóvenes que tienen una estancia promedio de 5.8 días y costo de atención de 6,042 dólares.<sup>4</sup>

Los factores de riesgo que predisponen a la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto mayor son: la coexistencia de comorbilidades (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer e insuficiencia cardíaca), edad mayor de 65 años, sospecha de broncoaspiración, trastornos de la deglución, desnutrición, tratamiento antimicrobiano previo, pobre calidad de vida y síndrome de inmovilización.<sup>4,5</sup> La incapacidad de expectoración, la pérdida del reflejo de la tos, el tabaquismo y las sondas nasogástricas también se consideran factores de riesgo.<sup>6,7,8</sup>

En investigaciones completas sólo se ha logrado identificar al patógeno infeccioso en 40 o 50% de los pacientes.<sup>2,3,9,10</sup> *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria más frecuente en personas mayores y ocasiona de 30 a 50% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad.<sup>2,3,5,8,10</sup> Otros agentes patógenos comunes son *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas (incluidas *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) y anaerobios.<sup>4,5,11</sup> Los microorganismos atípicos del tipo de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* también pueden encontrarse en 5 a 25% de los pacientes mayores.<sup>1,12</sup> Se cree que *Legionella pneumophila* ocasiona de 2 a 6% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad.<sup>2</sup>

Entre los agentes virales relacionados con neumonía adquirida en la comunidad están los virus influenza y sincitial respiratorio.<sup>6,11</sup>

La edad avanzada aunada a comorbilidad subyacente puede hacer posible una forma de presentación inusual del cuadro clínico de neumonía en el adulto mayor.<sup>1,2,5</sup> En algunos pacientes geriátricos, los síntomas frecuentes como: tos, fiebre, escalofríos y dolor torácico pueden estar ausentes y sí coexistir manifestaciones no específicas, como: delirium, cefalea, astenia, anorexia, dolor abdominal o como descompensación de la enfermedad subyacente.<sup>1,4,8</sup>

La neumonía debe sospecharse en todos los adultos mayores con fiebre, independientemente de los síntomas de las vías respiratorias bajas, como: tos, expectoración y disnea, especialmente cuando se acompaña de alteración del estado mental y desnutrición. Un alto índice de sospecha importante en todos los pacientes geriátricos con deterioro no específico de su condición lo representan: la confusión, la incontinencia, los episodios de caídas, la letargia y la astenia.<sup>2</sup> No todos los pacientes tienen fiebre, más bien delirio como una manifestación común. La neumonía sólo puede sospecharse cuando las anomalías físicas locales y la taquipnea se identifican.<sup>4</sup>

Los criterios diagnósticos de probable neumonía en el adulto mayor son dos o más de los siguientes signos o síntomas: 1) tos o empeoramiento de la misma; 2) esputo purulento; 3) temperatura  $\geq 38.1^{\circ}\text{C}$  ó  $\leq 35.6^{\circ}\text{C}$ ; 4) frecuencia respiratoria  $\geq 25$  respiraciones por minuto; 5) taquicardia; 6) hipoxemia o empeoramiento de la existente; 7) dolor pleurítico; 8) declinación del estado cognitivo o funcional; 9) hallazgos físicos a la exploración física del tórax, como los estertores.<sup>13</sup>

La telerradiografía de tórax no sólo sirve para confirmar la existencia de neumonía sino para diagnosticar complicaciones como el derrame pleural, las cavitaciones o los abscesos. En el adulto mayor, una telerradiografía de tórax puede resultar normal incluso cuando hay neumonía.<sup>5</sup> La leucocitosis y la bandemia son menos frecuentes en el adulto mayor y son, por lo tanto, menos sensibles en la detección de neumonía.<sup>3</sup> La *American Thoracic Society* y la *Infectious Disease Society of America* recomiendan tomar una tinción de Gram y un cultivo de expectoración si se sospecha una bacteria resistente o un microorganismo no susceptible al tratamiento antimicrobiano convencional.<sup>14</sup> La aspiración transtraqueal, la broncoscopia con lavado broncoalveolar, el muestreo por cepillado de muestra protegida o todos ellos y la aspiración percutánea con aguja se utilizan, en ocasiones, para obtener un diagnóstico más

exacto, sobre todo en pacientes con pobre respuesta al tratamiento o inmunocomprometidos.<sup>3</sup> La prueba del antígeno urinario para *Legionella* es relativamente fácil de realizar. Tiene una sensibilidad de 70% y especificidad mayor de 90% para infecciones causadas por el serotipo 1.<sup>11</sup> Las guías recomiendan que si hay un derrame pleural grande (mayor de 10 mm en la proyección radiográfica lateral de tórax) debe realizarse una toracocentesis diagnóstica para toma de tinción de Gram, cultivo, cuenta leucocitaria y determinación de pH.<sup>5,12,14</sup>

Se recomienda realizar las pruebas habituales incluidas: biometría hemática completa, medición de electrolitos en suero, pruebas de funcionamiento hepático y renal en pacientes mayores de 65 años, porque ayudan a determinar la gravedad de la enfermedad, el pronóstico y la necesidad de hospitalizar al paciente y vigilar su evolución en una unidad de cuidados intensivos.<sup>3</sup>

La proteína C reactiva se identificó en 1930 y, posteriormente, se consideró un marcador temprano no específico, pero sensible de la inflamación, denominada “reactante de fase aguda”.<sup>15</sup> Este nombre lo recibió por su capacidad de precipitar al polisacárido somático C de *Streptococcus pneumoniae*, que es la primera proteína de fase aguda descrita como marcador sistémico de la inflamación y del daño tisular.<sup>16</sup> La proteína C reactiva reacciona a estímulos fisiológicos y bioquímicos no específicos, como: daño tisular, infección, inflamación y neoplasias.<sup>22,23</sup> La proteína C reactiva se sintetiza en el hígado y las citocinas que se generan durante el proceso de inflamación estimulan esa producción.<sup>15,17</sup> Estas citocinas incluyen a: la interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-8 (IL-8) e interferón- $\gamma$ .<sup>15</sup> La IL-6 es el principal estímulo en la síntesis de proteína C reactiva.<sup>15,18</sup> Los fibroblastos, linfocitos, promielocitos y macrófagos son las principales células productoras de IL-6.<sup>19</sup> La infección bacteriana es un estímulo potente con una elevación marcada de las concentraciones séricas de proteína C reactiva que ocurren en pocas horas después de la agresión.<sup>18</sup> La neumonía origina una poderosa respuesta inflamatoria local y sistémica, con liberación de citocinas hacia la circulación periférica.<sup>18, 20</sup>

Se han publicado algunos estudios acerca de la utilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico y como factor pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad. Lobo y colaboradores<sup>21</sup> encontraron que las concentraciones séricas de proteína C reactiva asociadas

con insuficiencia orgánica múltiple se incrementaban, la estancia en terapia intensiva era más prolongada, la tasa de mortalidad era mayor, lo mismo que la tasa de infecciones. Almirall y colaboradores<sup>22</sup> concluyeron que las concentraciones séricas de proteína C reactiva son un marcador útil para establecer el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Encontraron mayores concentraciones de proteína C reactiva en pacientes con neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*. Concluyeron que en los pacientes adultos con síntomas sugerentes de neumonía, las concentraciones de proteína C reactiva mayores de 33 mg/L eran un marcador útil para diferenciar a pacientes con verdadera infección alveolar de otra distinta a la neumonía. García y colaboradores<sup>23</sup> encontraron que la concentración sérica de proteína C reactiva mayor de 25 mg/dL tenía una sensibilidad de 83% y especificidad de 60% en pacientes con neumonía. Flanders y colaboradores<sup>24</sup> reportaron que entre los pacientes hospitalizados, la elevación marcada de proteína C reactiva más allá de 50 mg/dL representaba una sensibilidad de 100% con especificidad de 90% para detectar neumonía. Marrie<sup>6</sup> concluye que la tos seca, la diarrea, la temperatura más o menos mayor de 38°C, además de la velocidad de sedimentación globular mayor de 10 mm/h o proteína C reactiva mayor de 10 mg/L son los mejores indicadores de neumonía. Reny y colaboradores<sup>25</sup> concluyeron que las concentraciones séricas de proteína C reactiva más o menos mayores de 5 mg/dL al ingreso de un paciente tienen una sensibilidad de 89% y especificidad de 59% para hacer el diagnóstico de neumonía.

Nuestro objetivo fue: determinar la asociación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva y la respuesta al tratamiento antimicrobiano en el paciente adulto mayor con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizado en el servicio de geriatría del Centro Médico ISSEMYM, Toluca.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de cohorte, prospectivo, realizado en el servicio de Geriatría del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, en pacientes hospitalizados por un episodio de neumonía adquirida en la comunidad entre enero y diciembre de 2005. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad más o menos mayor de 65 años; 2) cualquier género; 3) que su motivo de ingreso haya sido por neumonía adquirida en

la comunidad, que se documentó clínicamente, por estudios de laboratorio e imagenología y 4) que otorgaron su consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: 1) neumonía adquirida en el hospital; 2) neumonía por aspiración; 3) síndrome coronario agudo; 4) cualquier tipo de cáncer; 5) VIH; 6) tuberculosis pulmonar activa; 7) coexistencia de infecciones; 8) daño tisular severo en los últimos siete días (fracturas, cirugías, quemaduras, etc.); 9) que hubieran recibido tratamiento antimicrobiano siete días antes de su ingreso; 10) enfermedad vascular cerebral; 11) insuficiencia hepática crónica; 12) enfermedad inflamatoria intestinal. Los criterios de eliminación fueron: 1) pacientes que no concluyeran con el estudio porque fallecieron o porque se dieron de alta voluntaria del servicio.

Después que el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México aprobaron el protocolo, se inició el reclutamiento de pacientes geriátricos que ingresaron al servicio de Geriátrica hospitalización con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio. Al ingreso se realizó: interrogatorio, exploración física completa y toma de exámenes complementarios, como biometría hemática, gasometría y telerradiografía de tórax. En los casos de duda diagnóstica se recurrió a la TAC de tórax para confirmar o descartar ese diagnóstico. Las variables clínicas evaluadas fueron: taquipnea, taquicardia, delirio, fiebre, hipotermia, dolor torácico, disnea, expectoración y tos; las paraclínicas: proteína C reactiva, leucocitosis, neutrofilia, leucopenia, hipoxemia e infiltrado radiológico. Se realizó la determinación cuantitativa mediante inmunoturbidimetría de las concentraciones séricas de la proteína C reactiva por medio de un equipo automatizado marca Roche, modelo Hitachi 917, número de serie 085-3. Los rangos de referencia considerados normales fueron de 0-0.50 mg/dL. La variable dependiente fue la respuesta al tratamiento antimicrobiano, que fue valorada con base en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), definido como dos o más de los siguientes criterios: 1) temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C; 2) frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto; 3) frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 Torr (4.3 kPa); 4) leucocitos mayores de 12,000 célu-

las por mm<sup>3</sup>, menos de 4,000 células por mm<sup>3</sup> o más de 10% de bandas. Se definió como respuesta al tratamiento antimicrobiano a la ausencia del SRIS (0 ó 1 criterio) y a la falta de respuesta, como la coexistencia del SRIS ( $\geq 2$  criterios). Esas variables se evaluaron al ingreso, a las 72 h y al término del tratamiento. Se investigó, además, la comorbilidad asociada. El registro de dichas variables se realizó en una hoja especial. El periodo de seguimiento fue de 10 días.

#### Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva para cada una de las variables dependientes o independientes. De acuerdo con la metodología, se determinó la proteína C reactiva al ingreso, 72 h y al final del tratamiento y se realizó un prueba T pareada. Para establecer diferencias estadísticas entre las medias de las concentraciones séricas de la proteína C reactiva al ingreso vs 72 h y al final del tratamiento, el valor de p menor de 0.05 se consideró significativo. Para establecer asociaciones se realizó un análisis multivariado para determinar el riesgo relativo de cada una de las variables de comorbilidad, clínicas y paraclínicas, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa cuando el riesgo calculado fuera mayor a uno, un valor de p menor de 0.05 e IC 95% por arriba de la unidad. Luego de establecer los riesgos y considerando las variables más significativas en el análisis multivariado, se aplicó una regresión logística múltiple de pasos ascendentes; se consideró significativo un valor de p menor de 0.05. Se utilizó el paquete de software SPSS 10 para Windows (SPSS Inc. Chicago IL).

## RESULTADOS

Al inicio se incluyeron 23 sujetos de los que cuatro se excluyeron, dos debido a complicaciones quirúrgicas durante el seguimiento (piocolecisto y obstrucción intestinal), uno porque falleció en las primeras 24 h de haber ingresado y otro que no concluyó porque se dio de alta antes de terminar el protocolo. Los 19 pacientes restantes tuvieron un promedio de 80  $\pm$  5.6 años, límites de 71 a 91, con un promedio de seguimiento de 10  $\pm$  2 días (límites de 7 a 15), su distribución fue de 12 hombres (63%) y 7 mujeres (37%).

En el Cuadro 1 se describen las características clínicas y paraclínicas de los 19 pacientes durante su seguimiento.

**Cuadro 1.** Características clínicas y de laboratorio durante el seguimiento

Variable	Ingreso n (%)	72 H n (%)	Final n (%)
Taquipnea	13/19 (68)	9/19 (47)	9/19 (47)
Taquicardia	7/19 (37)	3/19 (16)	3/19 (16)
Delirio	8/19 (42)	3/19 (16)	0/0 (0)
Fiebre	3/19 (16)	1/19 (5)	1/19 (5)
Hipotermia	0/0 (0)	1/19 (5)	1/19 (5)
Dolor torácico	12/19 (63)	3/19 (16)	3/19 (16)
Disnea	17/19 (90)	7/19 (37)	5/19 (26)
Expectoración	16/19 (84)	18/19 (95)	14/19 (74)
Tos	18/19 (95)	18/19 (95)	14/19 (74)
Estertores	18/19 (95)	16/19 (84)	13/19 (68)
Leucocitosis	14/19 (74)	7/19 (37)	6/19 (32)
Neutrofilia	14/19 (74)	7/19 (37)	7/19 (37)
Leucopenia	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Hipoxemia	12/19 (63)	10/19 (53)	13/19 (68)
Infiltrado	19/19 (100)	19/19 (100)	18/19 (95)
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	12/19 (83)	5/19 (26)	1/19 (5)

Entre los datos clínicos observados con más frecuencia al ingreso estuvieron: tos, estertores y disnea; a las 72 h y al final del seguimiento tos y expectoración. Entre las variables paraclínicas, las observadas con más frecuencia fueron: infiltrado en la telerradiografía de tórax e hipoxemia; a las 72 h y al término del tratamiento, infiltrado. El SRIS al ingreso se registró en 83% de los sujetos; a las 72 h, 26% y al término del seguimiento en 5%.

El promedio de proteína C reactiva de los sujetos estudiados ( $n = 19$ ) al ingreso fue de  $16.4 \pm 10$  mg/dL; a las 72 h,  $10.4 \pm 7.4$  mg/dL y al final del seguimiento en  $4.3 \pm 4$  mg/dL. Al comparar las concentraciones séricas de proteína C reactiva al ingreso *vs* 72 h se observó una disminución significativa ( $p=0.047$ ). Lo mismo aconteció al comparar las concentraciones séricas de proteína C reactiva al ingreso y final del seguimiento de los pacientes ( $p=0.0001$ ).

Con respecto a la comorbilidad se encontró que 95% de los sujetos estudiados padecían una o más enfermedades crónicas. La más predominante al momento del estudio fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (53%) (Cuadro 2). En el Cuadro 3 se muestran los distintos esquemas de antimicrobianos prescritos en esta cohorte de pacientes.

Al comparar las variables clínicas en relación con su presencia *versus* ausencia durante el tiempo de seguimiento no se encontró ninguna diferencia estadísticamente

**Cuadro 2.** Comorbilidad

Variable	n	%
Secuelas de enfermedad vascular cerebral	2	10
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10	53
Dos o más enfermedades	6	32
Sanos	1	5
Total	19	100

**Cuadro 3.** Tratamiento utilizado

Medicamento	n	%
Cefalosporina	1	5
Cefalosporina + macrólido	12	63
Quinolona	2	11
Cefalosporina + quinolona	4	21
Total	19	100

significativa en alguna de ellas (Cuadro 4). Lo mismo sucedió con las variables paraclínicas, ninguna resultó estadísticamente significativa (Cuadro 5).

Con respecto a la respuesta al tratamiento, 95% ( $n = 18$ ) de los pacientes respondieron con base en la ausencia del SRIS. El promedio de proteína C reactiva al ingreso de éstos fue de  $16 \pm 10.1$  mg/dL y a las 72 h de  $9.54 \pm 6.5$  mg/dL, la diferencia fue estadísticamente significativa

**Cuadro 4.** Variables clínicas durante el tratamiento

Variable	Ingreso n (%)	p	72 h n (%)	p	Final n (%)	p
Taquipnea	Sí 12/13 (92)	0.68	8/9 (89)	0.47	8/9 (89)	0.47
	No 6/6 (100)		10/10 (100)		10/10 (100)	
Taquicardia	Sí 6/7 (86)	0.36	2/3 (67)	0.15	2/3 (67)	0.15
	No 12/12 (100)		16/16 (100)		16/16 (100)	
Delirio	Sí 8/8 (100)	0.57	3/3 (100)	0.84	0/0 (0)	0.84
	No 10/11 (91)		15/16 (94)		18/19 (95)	
Fiebre	Sí 2/3 (67)	0.15	1/1 (100)	0.94	1/1 (100)	0.94
	No 16/16 (100)		17/18 (94)		17/18 (94)	
Hipotermia	Sí 0/0 (0)	0.94	1/1 (100)	0.94	1/1 (100)	0.94
	No 18/19 (94)		17/18 (94)		17/18 (94)	
Dolor torácico	Sí 11/12 (92)	0.83	3/3 (100)	0.84	2/3 (67)	0.15
	No 7/7 (100)		15/16 (94)		16/16 (100)	
Disnea	Sí 16/17 (94)	0.89	6/7 (86)	0.36	4/5 (80)	0.26
	No 2/2 (100)		12/12 (100)		14/14 (100)	
Expectoración	Sí 15/16 (94)	0.84	17/18 (94)	0.94	13/14 (93)	0.73
	No 3/3 (100)		1/1 (100)		5/5 (100)	
Tos	Sí 17/18 (94)	0.94	17/18 (94)	0.94	13/14 (93)	0.73
	No 1/1 (100)		1/1 (100)		5/5 (100)	
Estertores	Sí 17/18 (94)	0.94	15/16 (94)	0.84	12/13(92)	0.68
	No 1/1 (100)		3/3 (100)		6/6 (100)	

( $p = 0.023$ ). El paciente que no respondió al tratamiento a su ingreso tuvo concentraciones de proteína C reactiva de 24.95 mg/dL y a las 72 h de 26.36 mg/dL y ante la persistencia del SRIS se le realizó TAC de tórax y se diagnosticó empiema, que se atendió operándolo.

Al hacer un análisis multivariado del riesgo relativo entre respuesta al tratamiento y cada una de las variables presentes al final de la valoración de los pacientes, se encontró que los sujetos que permanecieron con concentraciones séricas de proteína C reactiva por arriba de 10 mg/dL al terminar el tratamiento tuvieron un riesgo relativo de 1.5 (IC 95%, 0.67-3.33;  $p = 0.158$ ) de tener una evolución tórpida de su cuadro neumónico (Figura 1). Esto se confirmó por análisis de regresión logística ( $p = 0.052$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio se demostró que sí existe asociación entre las concentraciones séricas bajas de proteína C reactiva y la mejor respuesta al tratamiento antimicrobiano en el seguimiento de pacientes geriátricos con neumonía adquirida en la comunidad. Se encontró mayor utilidad para la determinación sérica de la proteína C reactiva antes y a las 72 h de haber iniciado el tratamiento. El descenso de por lo menos 50% de las concentraciones séricas de proteína C reactiva en relación con su ingreso se asocia con mejor tasa de respuesta al tratamiento. La determinación de la proteína C reactiva puede ser un indicador útil para valorar la respuesta al tratamiento.

**Cuadro 5.** Variables paraclínicas durante el tratamiento

Variable	Ingreso n (%)	p	72 h n (%)	p	Final n (%)	p
Leucocitosis	Sí	12/14 (86)	6/7 (86)	0.36	5/6 (83)	0.31
	No	5/5 (100)	12/12 (100)		13/13 (100)	
Neutrofilia	Sí	13/14 (93)	6/7 (86)	0.36	6/7 (86)	0.36
	No	5/5 (100)	12/12 (100)		12/12 (100)	
Leucopenia	Sí	0/0 (0)	0/0 (0)	0.63	0/0 (0)	0.68
	No	19/19 (100)	18/19 (95)		18/19 (95)	
Hipoxemia	Sí	11/12 (92)	9/10 (90)	0.52	12/13 (92)	0.68
	No	7/7 (100)	9/9 (100)		6/6 (100)	
Infiltrado	Sí	18/19 (95)	18/19 (95)	0.94	17/18 (94)	0.94
	No	0/0 (0)	0/0 (0)		1/1 (100)	
SRIS	Sí	11/12 (92)	4/5 (80)	0.26	1/1 (100)	0.10
	No	7/7 (100)	14/14 (100)		18/18 (100)	

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Al igual que lo reportado por otros estudios<sup>3,8,10,26,27</sup> el promedio de edad de mayor frecuencia del cuadro neumónico fueron 80 años. De esto se deduce que a mayor edad, mayores posibilidades de padecer un proceso neumónico. En cuanto al género, al igual que lo comunicado en otras series,<sup>8,23,27</sup> prevaleció el cuadro neumónico más en los hombres que en las mujeres. El tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 10 días.

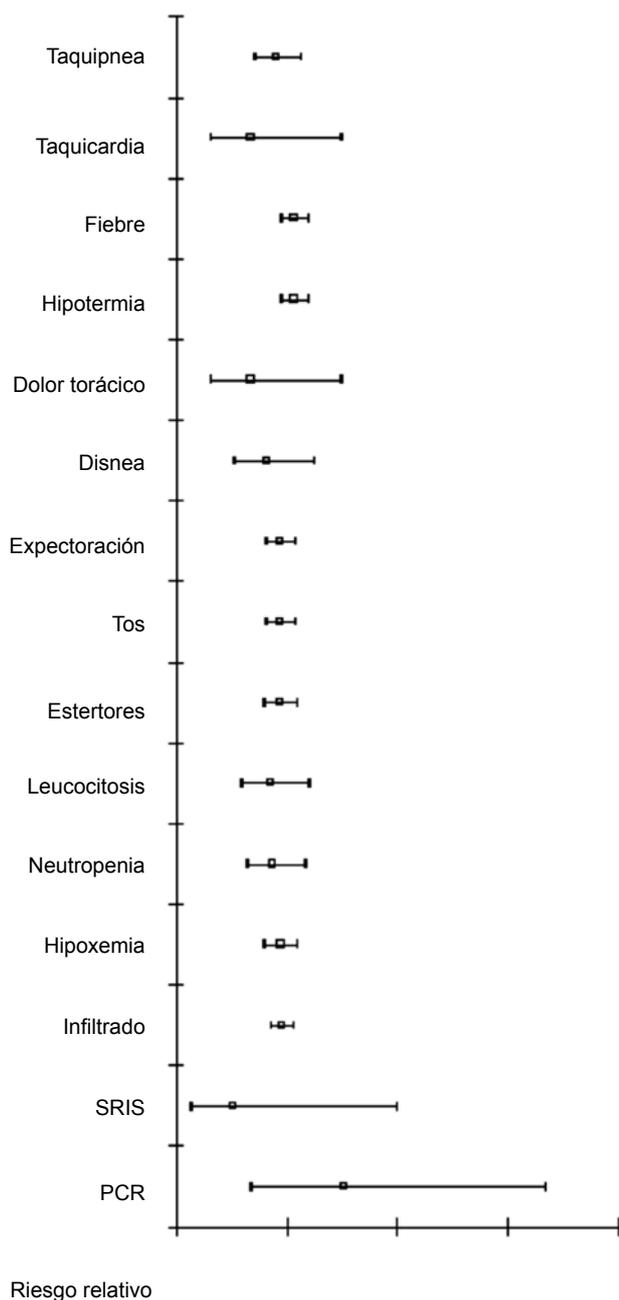
Los resultados son consistentes con los reportados por Hopstaken y colaboradores,<sup>28</sup> los síntomas y signos clásicos del paciente con neumonía en este grupo de edad, en la mayoría de los casos no coexisten. Se manifiestan con síntomas atípicos, como: delirio, crisis convulsivas, síndrome de caídas o exacerbación de una enfermedad subyacente.<sup>1,4,8,29</sup> Además, los marcadores de infección, como la temperatura y la cuenta leucocitaria pueden estar normales.<sup>3</sup> Aún más, el seguimiento radiológico con una telerradiografía de tórax no es de utilidad para valorar el tratamiento en las primeras 72 h de evolución del proceso neumónico.<sup>4</sup> Por lo tanto, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre dichas variables, tal como se ha reportado en otros estudios.<sup>8,24</sup>

De manera semejante a lo reportado en otras series<sup>8,10,26,27</sup> más de 90% de los ancianos padece una o más

enfermedades crónicas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus y secuelas de enfermedad vascular cerebral. Lo que complica no sólo hacer el diagnóstico de neumonía sino valorar la respuesta al tratamiento, principalmente en los sujetos con enfermedades cardiopulmonares porque comparten datos clínicos como: tos, disnea, estertores, taquicardia, expectoración y taquipnea. En muchos de los casos el cuadro clínico de neumonía en este grupo de pacientes se inicia con agudización de la insuficiencia cardiaca congestiva o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que dificulta valorar la respuesta al tratamiento desde una óptica clínica.

Con respecto al tratamiento antimicrobiano, 63% de los pacientes recibió doble esquema con una cefalosporina más un macrólido, tal como lo indica la guía clínica de la *American Thoracic Society*.<sup>4</sup> El resto de los pacientes siguió con el mismo antimicrobiano indicado desde su ingreso al servicio de Urgencias, con respuesta favorable en 95% de los sujetos.

Está bien establecido que la proteína C reactiva es una prueba útil no sólo como coadyuvante en el diagnóstico, sino para la monitorización de la respuesta al tratamiento en algunas enfermedades.<sup>16,30</sup> La síntesis de proteína C



**Figura 1.** Factores pronósticos asociados con la respuesta al tratamiento. Análisis multivariado

reactiva en el hígado responde a estímulos fisiológicos y bioquímicos no específicos, como: daño tisular, infección, inflamación y neoplasias.<sup>16</sup> Las principales citocinas que intervienen en el desencadenamiento de la síntesis de

la proteína C reactiva es la IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 e interferón- $\gamma$ . La neumonía origina una poderosa respuesta inflamatoria local y sistémica con liberación de citocinas.

En la bibliografía médica prácticamente no hay estudios que hayan valorado la asociación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva y la respuesta al tratamiento, mucho menos en pacientes geriátricos. En 1995 Smith y Lipworth,<sup>17</sup> en sus resultados reportados en pacientes con neumonía, sugieren la posible utilidad de la proteína C reactiva como marcador de respuesta al tratamiento. Recientemente, Lauritzen y colaboradores<sup>31</sup> demostraron, en modelos animales, que tras la inoculación de agentes bacterianos para producir neumonía en porcinos, las concentraciones de proteína C reactiva y de IL-6 se elevaron en forma importante a las 20 h posteriores y en los que recibieron tratamiento antimicrobiano las concentraciones séricas descendieron significativamente a valores normales en las siguientes 24 h posteriores al inicio del tratamiento. No sucedió así con los animales que no recibieron tratamiento. Esos resultados son similares a los reportados en este estudio, en donde se observó un descenso cercano al 50% de las concentraciones séricas de proteína C reactiva a las 72 h en relación con los valores iniciales al tratamiento en pacientes con neumonía. Ese descenso fue estadísticamente significativo en las dos pruebas paramétricas realizadas ( $p=0.047$  y  $p=0.023$ , respectivamente).

De manera semejante a lo comunicado por Povoia y colaboradores,<sup>32</sup> la gravedad del proceso infeccioso tiene una relación directamente proporcional a la concentración sérica de proteína C reactiva. A mayor concentración de proteína C reactiva, mayor gravedad.<sup>22</sup> Tal como lo demuestran sus resultados encontrados en 71 sujetos infectados. Las concentraciones séricas de proteína C reactiva en quienes tuvieron sepsis ( $n=12$ ), sepsis grave ( $n=26$ ) y choque séptico ( $n=33$ ) fueron  $15.2 \pm 8.2$ ,  $20.3 \pm 10.9$  y  $23.3 \pm 8.7$  mg/dL, respectivamente. Las concentraciones séricas de proteína C reactiva en pacientes con choque séptico fueron estadísticamente más altas que en el resto de los sujetos infectados ( $p=0.041$ ). Con las consideraciones anteriores, en este estudio el único paciente que no respondió al tratamiento médico y que se complicó con empiema tuvo el valor más alto de proteína C reactiva a las 72 h ( $26.36$  mg/dL) que el resto de los sujetos estudiados. Esto nos orientó a revalorar al paciente y se solicitó tomografía de tórax que demostró la existencia de empiema, que se atendió mediante una intervención quirúrgica.

En otras circunstancias, los resultados reportados recientemente por Van der Meer y colaboradores<sup>33</sup> contrastan con los encontrados en este estudio. Ese estudio concluye que no existe una sola evidencia consistente que apoye la introducción de la proteína C reactiva como parámetro para prescribir antibióticos, ni mucho menos para realizar el diagnóstico de neumonía.

Los resultados encontrados en este estudio son consistentes con los reportados por Almirall y colaboradores<sup>22</sup> en el sentido de que las concentraciones séricas de proteína C reactiva mayores de 10 mg/dL son indicadoras de gravedad de la enfermedad.

El tamaño de la muestra fue pequeño debido a la selección estricta de los pacientes en el sentido de que no tuvieran alguna enfermedad subyacente que, por sí misma, elevara las concentraciones séricas de proteína C reactiva. A pesar de ello, se cumplieron los objetivos planteados al inicio de este estudio.

Los resultados anteriores y los obtenidos en este estudio permiten concluir que la determinación de las concentraciones séricas de proteína C reactiva al inicio y a las 72 h de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano en pacientes geriátricos con neumonía adquirida en la comunidad no sólo son de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento, sino también para identificar oportunamente las complicaciones inherentes al proceso neumónico. Por eso, el estudio de la proteína C reactiva debería incluirse en forma rutinaria en este tipo de pacientes para monitoreo de su evolución. Tiene las ventajas adicionales de ser un estudio barato, accesible en la mayoría de los centros hospitalarios y de rápido procesamiento. Es de mayor utilidad en los pacientes geriátricos en donde la presentación clínica de ese cuadro clínico es atípica o cursan con una enfermedad cardiopulmonar que dificulta valorar la respuesta al tratamiento, no sólo desde una óptica clínica sino radiológica.

## REFERENCIAS

- Loeb M. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:127-130.
- Kaplan V, Angus DC. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit Care Clin* 2003;19:729-748.
- Fernández-Sabe N, Carratala J, Roson B, Dorca J, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:159-169.
- Niederman MS, Ahmed QA. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin Geriatr Med* 2003;19:101-120.
- Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Med Clin North Am* 2001;85:1441-159.
- Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:1066-1078.
- Mouton CP, Bazaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common infections in older adults. *Am Fam Physician* 2001;63:257-268.
- Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003;21:294-302.
- Alves DW, Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the "new" in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:166-170.
- El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:645-651.
- File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
- Thibodeau KP, Viera AJ. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2004;69:1699-1706.
- Furman CD, Rayner AV, Tobin EP. Pneumonia in older residents of long-term care facilities. *Am Fam Physician* 2004;70:1495-1500.
- Polverino E, Torres MA. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2011;77:196-211.
- Farah R, Makhoul N. Usefulness of various inflammatory markers to differentiate pulmonary edema from pneumonia. *Isr Med Assoc J* 2011;13:225-229.
- Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner Y. C-reactive protein (CRP): An important diagnostic and prognostic tool in nursing-home-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatr* 2011.
- Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1028-1031.
- Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32:726-732.
- Requejo HI, Coccoza AM. C-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Braz J Infect Dis* 2003;7:241-244.
- Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm* 2009;2009:675-753.
- Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-2049.
- Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1335-1342.
- García VE, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:702-705.
- Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116:529-535.

25. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, et al. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002;30:529-535.
26. Coelho L, Pova P, Almeida E, Fernandes A, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007;11:R92.
27. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766-772.
28. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003;53:358-364.
29. Seppa Y, Bloigu A, Honkanen PO, Miettinen L, Syrjala H. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern Med* 2001;161:2709-2713.
30. Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein - a new path for Australian GPs? *Aust Fam Physician* 2006;35:513-517.
31. Lauritzen B, Lykkesfeldt J, Skaanild MT, Angen O, et al. Putative biomarkers for evaluating antibiotic treatment: an experimental model of porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Res Vet Sci* 2003;74:261-270.
32. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101-108.
33. Van der Meer, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:26.